

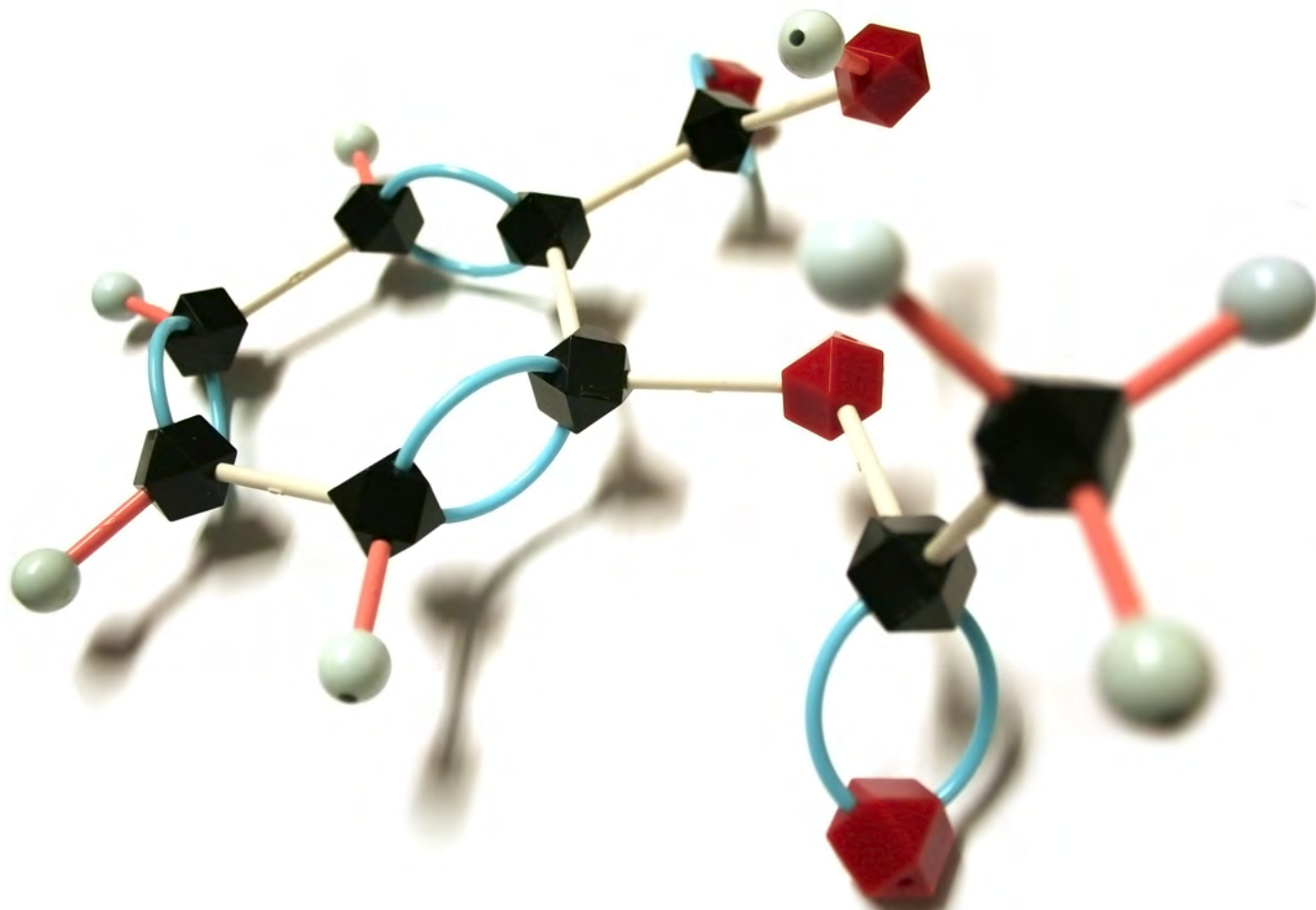


farmacología

2a
edición

Manual de prácticas de laboratorio

Programa de estudios teórico - práctico
de farmacología 2012 - 2013



El contenido de este Manual está protegido por la Ley de Derechos de Autor y no puede ser reproducido, total o parcialmente, por ningún medio mecánico, electrónico o cualquier otro, sin el permiso escrito del Comité Editorial de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México y del Departamento de Farmacología de dicha dependencia universitaria.

El contenido de este manual es responsabilidad de sus autores ya que constituye un auxiliar de la enseñanza

PROLOGO

El Manual de prácticas de laboratorio que presentamos para el ciclo escolar 2012-2013 contiene un listado total de 33 practicas que cubren el 100% del tiempo destinado a esta actividad, de acuerdo con el número de horas aprobados por el H. Consejo Técnico de nuestra Facultad para la asignatura de Farmacología. El eje de estructuración de este trabajo consta de cuatro partes. La primera de ellas se refiere a los aspectos del método científico aplicado al estudio de la farmacología, al desarrollo de nuevos fármacos, al uso racional de la estadística y al desarrollo de habilidades que permitan la actualización constante mediante la búsqueda, organizada, específica y selectiva de información en las bases de datos disponibles en red. La segunda trata de los aspectos más generales de la farmacología: la farmacocinética y la farmacodinamia. La tercera, y la más prominente de las cuatro, toca los aspectos más relevantes de las bases farmacológicas de la terapéutica. Todo aquello que debe saber un joven médico recién egresado de la Facultad de Medicina. Finalmente la cuarta sección se refiere a la aplicación clínica del conocimiento y razonamiento farmacológico y a los principios que constituyen las normas y reglas de prescripción y el uso de medicamentos.

Es importante señalar que el Departamento de Farmacología ha formado un Comité de Evaluación que nos permitirá conocer la opinión de estudiantes y profesores sobre la calidad y pertinencia de los temas contenidos en El Manual de Prácticas de Laboratorio. De esta forma nos comprometemos con el perfeccionamiento continuo de la enseñanza de la Farmacología de Nuestra Facultad. Este es nuestro compromiso.

Dr. J. Alfredo Saldívar González
Jefe del Departamento de Farmacología

PREFACIO

La Farmacología, en el conjunto de las disciplinas médicas es una de las ciencias que avanza con paso firme y acelerado. En los últimos años, la humanidad ha sido testigo de cambios vertiginosos en el ámbito de la terapéutica y en particular de la terapéutica farmacológica. Baste un sencillo ejemplo. Un evento derivado de la investigación farmacológica, el uso masivo de la penicilina, incrementó en 2.35 veces la esperanza promedio de vida de las personas en los países desarrollados. Este hecho ha derivado en consecuencias enormes de carácter, social, económico y cultural que cambiaron de manera radical el ciclo vital de lo seres humanos. En el futuro próximo seremos testigos de la introducción de nuevos medicamentos que acentuarán esta tendencia. Por esta razón la enseñanza y la práctica de la medicina obligan a los docentes de la asignatura de Farmacología a llevar a cabo un esfuerzo redoblado con el propósito de proveer a los futuros médico de las herramientas fundamentales para la comprensión de los conceptos esenciales, no sólo del uso racional de fármacos sino además de las formas en que las nuevas sustancias son probadas con fines terapéuticos y se insertan en el arsenal farmacológico de la medicina contemporánea. Además, una de las tareas del docente de Farmacología consiste en razonar y explicar cómo algunos fármacos van quedando fuera de uso y son sustituidos por otros más eficaces y seguros. Y que estos dos fenómenos, la inserción de nuevos fármacos en la farmacopea moderna y el desuso de algunos de ellos, no deben estar determinados por razones económicas sino esencialmente por razones de orden científico.

Este manual es producto del trabajo arduo, metódico y comprometido de todos aquellos que aparecen en la lista de autores. Es resultado del trabajo en grupo, de la inteligencia colectiva del Conjunto de los Profesores que constituyen la comunidad del Departamento de Farmacología. Ninguno de ellos por sí mismo, en la soledad de su laboratorio, sino como resultado del trabajo colegiado, de la polémica y la discusión fecunda, que es fuente nutricia de todo universitario.

Es importante señalar la labor generosa y desinteresada del Doctor Rodolfo Rodríguez Carranza. Sin la participación enérgica y comprometida del Dr. Rodríguez hubiera sido difícil presentar esta obra en los tiempos establecidos.

No existe obra definitivamente perfecta. Este trabajo es perfectible. Agradeceremos las opiniones que nos hagan llegar y que permitan mejorar este trabajo en beneficio de todos nuestros alumnos y para fortalecimiento de nuestra querida Facultad de Medicina.

Dr. J. Alfredo Saldívar González
Jefe del Departamento de Farmacología

NOTA

El desarrollo de esta obra fue posible gracias al interés, conocimientos y experiencia de los académicos que, por orden alfabético, se enlistan en este cuadro; la mayoría de ellos son miembros del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y a quienes se les debe otorgar el reconocimiento correspondiente.

Aguirre Hernández Rebeca

Ávila Aguirre María Estela

Barradas Culebro Gustavo

Calderón Albor Javier

Calixto González Jaime Eduardo

Campos Sepúlveda Alfonso Efraín

Díaz Castorena Javier

Figueroa Hernández José Luis

Figueroa Ríos Norma Alejandra

Flores Soto Edgar

Galindo Morales José Antonio

García Mondragón María Juana

Gómez Acevedo Claudia

Izazola Conde Consuelo

Jiménez Orozco Fausto Alejandro

Lemini Guzmán Cristina

Lorenzana Jiménez Marte

Magos Guerrero Gil Alfonso

Marín Campos Yolanda

Martínez Enríquez María Elena

Medina Jiménez Martha

Mendoza Patiño Nicandro

Moncada Hernández Sandra

Montaño Ramírez Luis Manuel

Moreno Altamirano Laura

Posadas Andrews Astrid

Ramírez González María Dolores

Rodríguez Carranza Rodolfo

Saldívar González José Alfredo

Santiago Mejía Jacinto

Ventura Martínez Rosa

Dr. Rodolfo Rodríguez Carranza
Coordinador del Proyecto
La Enseñanza del Laboratorio en las Escuelas de Medicina
Noviembre 2010

CONTENIDO

PROGRAMA DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA

a. Antecedentes	viii
b. Ejercicios Computarizados en la Enseñanza de la Farmacología	viii
c. Objetivo General de la Enseñanza de la Farmacología	ix
i. Objetivo General	ix
ii. Competencias	ix
iii. Programa Teórico. Unidades Temáticas	x
iv. Programa de Laboratorio	x
v. Metodología Educativa de las Sesiones Prácticas	xi
d. Anexo # 1	xii
i. Competencias definidas en el Plan de Estudios 2010	xii
ii. Perfil Intermedio Definido en el Plan de Estudios 2010	xii
iii. Perfil de egreso (competencias) definido en el Plan de Estudios 2010	xiii
iv. Perfil profesional definido en el Plan de Estudios 2010	xiv

SESIONES DE LABORATORIO

1. Autoevaluación. Parte I	1
Bloque I. Bases Científicas de la Farmacología.	23
2. Protocolo y Reporte de Investigación.	25
3. Fuentes de Información I. Clasificación. Estructura de las Citas Bibliográficas.	41
4. Fuentes de Información II. Búsquedas Bibliográficas Específicas.	55
5. La Estadística en Farmacología. Parte I.	61
6. La Estadística en Farmacología. Parte II.	77
7. Desarrollo de Medicamentos y Ensayo Clínico.	87
Bloque II. Farmacología General.	99
8. Vías de Administración y Formas Farmacéuticas de los Medicamentos.	101
9. Farmacocinética Parte I.	121
10. Farmacocinética Parte II.	135
11. Farmacodinamia. Parte I. Blancos farmacológicos.	147
12. Farmacodinamia. Parte II. Receptores acoplados a proteínas G como blancos farmacológicos.	157
13. Receptores Tirosina–cinasa.	173
14. Agonistas y Antagonistas en el íleon de Cobayo.	185
Bloque III. Bases Farmacológicas de la Terapéutica.	203
15. Farmacología de la Epilepsia.	205
16. Farmacología de la Inflamación.	227
17. Farmacología del Dolor.	245
18. Farmacología de la Transmisión Neuromuscular.	265
19. Farmacología Cardiovascular. Parte I.	279
20. Farmacología Cardiovascular. Parte II.	279

21. Farmacología Cardíaca.	343
22. Farmacología Renal.	353
23. Farmacología del Asma.	375
24. Farmacología Endocrina.	414
25. Farmacología de la Motilidad Intestinal.	444
26. Sitio de Acción Farmacológica.	458
27. Anestésicos Locales.	466
28. Farmacología Ocular.	480
 Bloque IV. Aplicación del Conocimiento Farmacológico.	 502
29. El Razonamiento Clínico y el Razonamiento Farmacológico en Medicina.	504
30. Prescripción de Medicamentos.	520
31. Quimioterapia. Infección de Vías Urinarias. Cistitis.	528
32. Quimioterapia. Infección de Vías Respiratorias. Neumonía.	536
 33. Autoevaluación. Parte II.	 550

I. PROGRAMA DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA

a. Antecedentes

Después de más de 20 años de experiencia, el Departamento de Farmacología decidió en 1995 discontinuar el uso de animales en los laboratorios de enseñanza. Las razones para este cambio fueron varias, entre ellas: a) *modificaciones en el plan de estudios de la licenciatura*; b) *número muy alto de estudiantes (aproximadamente 1,000 por generación) y, en consecuencia el uso de una enorme cantidad de animales, cuyo costo en tiempo y recursos era desmesurado*; c) *condiciones de laboratorio poco propicias para llevar a cabo experimentos válidos*; y d) *la información disponible sobre el valor educativo de las simulaciones computarizadas bien diseñadas*.

Por ello, desde aquella época, el Departamento de Farmacología desarrolló y utilizó una serie de ejercicios computarizados diseñados para dar respaldo al conocimiento teórico y a la formación científica del estudiante de medicina. En aquel momento tales ejercicios fueron muy bien recibidos por alumnos y docentes de la asignatura. Desafortunadamente, esas simulaciones computarizadas no fueron revisadas ni actualizadas. Se han mantenido sin cambios por más de 15 años y una buena parte de su contenido es ya obsoleto; además, otros autores han desarrollado el “software” requerido para hacer más útiles ese tipo de ejercicios al estudiante de medicina.

La introducción y evolución de las computadoras y de la tecnología que se deriva de ella son dos factores que han impactado de manera determinante en el proceso educativo en todas las áreas del conocimiento. El apoyo de dicha tecnología al proceso enseñanza-aprendizaje está ampliamente documentado, y los avances tecnológicos en este campo han orientado, en gran medida, la forma de enseñar, de aprender y de evaluar los conocimientos médicos. Estos cambios son evidentes desde hace varios lustros y, ahora, ese tipo de recursos se utilizan de manera sistemática en las escuelas de medicina. No substituyen al profesor ni a los métodos tradicionales de enseñanza, pero si representan un auxiliar invaluable en la

educación cuando se busca calidad en la enseñanza y un aprendizaje más completo y satisfactorio.

Los paquetes disponibles de apoyo a la enseñanza y, en particular al aprendizaje (*Computer Assisted Learning, CAL*), proporcionan una instrucción interactiva en áreas específicas, y la mayoría de los programas están diseñados para brindar a los estudiantes una alternativa a las conferencias tradicionales. Se acepta que estas herramientas favorecen el aprendizaje independiente, personalizado, y que facilitan la obtención a las competencias establecidas en los planes de estudio. Los programas computarizados son, además, amigables y hacen que los usuarios se sientan bien con esa tecnología y que su uso les parezca sencillo y útil; también le permiten regular estratégicamente su ritmo de aprendizaje.

b. Ejercicios computarizados en la enseñanza de la Farmacología

Con motivo de la formulación del Plan de Estudios 2010 de la Licenciatura de Médico Cirujano en esta Facultad de Medicina, plan aprobado por el H. Consejo Técnico en su sesión del 7 de 2009, el Departamento de Farmacología fue requerido para revisar críticamente el contenido de su programa teórico-práctico con el fin de actualizarlo y ajustarlo a la nueva estructura y orientación educativa del citado plan de estudios, el cual se puso en marcha en agosto de 2010.

Por ello se precisó el objetivo general de la enseñanza de la Farmacología en la Licenciatura de Médico Cirujano (véase página vi) y se establecieron las competencias (véase página vi) requeridas para cumplir con dicho objetivo.

Como parte de ese esfuerzo, los docentes del Departamento de Farmacología confirmaron que los ejercicios de laboratorio son indispensables en la enseñanza de la asignatura de Farmacología y que favorecen que el estudiante de medicina confirme, o adquiera por sí mismo, los conceptos y principios fundamentales de la

disciplina y comprenda la importancia y significado del método científico.

Las simulaciones computarizadas de farmacología incluidas en este manual fueron seleccionadas con fundamento en los objetivos educativos y competencias establecidas en el Plan de Estudios 2010 y en la asignatura de Farmacología. Simulaciones que ofrecen una opción actualizada, moderna, para el mejoramiento de la enseñanza de la disciplina.

Se trata de ejercicios interactivos que utilizan diversos modelos experimentales, desde el animal íntegro hasta tejidos aislados, y su contenido está directamente enlazado con los temas fundamentales del programa teórico. Representan, sin duda, una de las mejores alternativas en la educación farmacológica.

Con el desarrollo de los ejercicios descritos en este manual, los alumnos tienen la opción de poder plantear o de dar respuesta a un problema, establecer una hipótesis, definir las variables que deben ser medidas, consultar la bibliografía, proponer una estrategia experimental que lo conduzca a la respuesta, graficar, tabular y combinar los datos que así lo requieran, interpretar los resultados, y hacer un informe conciso de los resultados obtenidos; es decir, dar la respuesta al problema planteado inicialmente. Introducen al estudiante de una manera sencilla, práctica, en la metodología de la investigación científica. Estos ejercicios no solamente representan un apoyo didáctico de las clases teóricas, constituyen un espacio para que el estudiante participe activamente en su formación académica.

Para su mejor aprovechamiento, es conveniente que en cada tema, desde la introducción de conceptos hasta el desarrollo del experimento planteado, el trabajo experimental en el laboratorio, se convierta en un conjunto de actividades de los alumnos, debidamente organizadas y bajo la supervisión y dirección del profesor.

El 56% de los ejercicios de este manual fueron adquiridos de *Medical Science Media*, organización privada ubicada en Australia.

c. Objetivo General de la Enseñanza de la Farmacología y Competencias en la Asignatura

Con fundamento en las ocho competencias generales descritas en el Plan de Estudios 2010

de la Licenciatura de Médico Cirujano que se imparte en esta Facultad de Medicina (véase anexo # 1, página ix), y tomando en cuenta los perfiles Intermedio (véase página ix), el de Egreso (véase página x), y el del Egresado (véase página xi) considerados en el citado plan de estudios, el Departamento de Farmacología definió, como a continuación se indica, el objetivo general de la enseñanza de la asignatura, las competencias del egresado de Farmacología y el programa académico, que, como parte de un sistema educativo integral, le corresponden.

I. OBJETIVO GENERAL

Que los estudiantes adquieran las competencias necesarias para el uso racional de los medicamentos en su práctica clínica.

II. COMPETENCIAS

El egresado de segundo año (Farmacología):

1. Conoce los alcances de la Farmacología como ciencia experimental y sus contribuciones a los avances de la medicina y a los sistemas de salud.
2. Comprende la importancia de la Farmacología en la educación médica y su estrecha relación con otras disciplinas del currículum.
3. Reconoce las ventajas y desventajas de las diferentes vías de administración de los fármacos y cuando utilizarlas.
4. Tiene los conocimientos básicos sobre los mecanismos que regulan los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos.
5. Tiene conocimientos básicos sobre los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares que participan en el efecto de los fármacos.
6. Identifica y explica los factores que pueden modificar los efectos de los fármacos.
7. Demuestra conocimientos suficientes sobre los fármacos utilizados en el tratamiento de las

enfermedades más frecuentes en nuestro medio (nombre genérico, grupos principales de fármacos, mecanismo de acción, farmacocinética, interacciones farmacológicas relevantes, importancia de las reacciones adversas y uso clínico).

8. Reconoce los efectos biológicos más importantes de los tóxicos ambientales y su tratamiento.

9. Conoce los riesgos del abuso de drogas y la neurobiología de la farmacodependencia.

10. Reconoce la importancia de la investigación biomédica dedicada a la búsqueda de fármacos más eficaces y seguros que los disponibles.

III. PROGRAMA TEÓRICO. UNIDADES TEMÁTICAS

1. Introducción a la Farmacología

2. Farmacocinética

3. Farmacología cuantitativa

4. Farmacodinamia principios generales de acción de fármacos sobre blancos farmacológicos

5. Metodología de la investigación en Farmacología

6. Farmacología de Aparatos, Sistemas y Quimioterapia:

i. *Fármacos que actúan en el sistema nervioso autónomo SNA y la placa neuromuscular.*

ii. *Fármacos que actúan en los sistemas cardiovascular y renal.*

iii. *Fármacos que actúan sobre la hemostasia.*

iv. *Fármacos que actúan en el sistema respiratorio.*

v. *Fármacos que actúan en el aparato digestivo.*

vi. *Farmacología del sistema endocrino y del metabolismo.*

vii. *Fármacos que actúan en el sistema nervioso central.*

viii. *Fármacos que actúan en el dolor la*

inflamación y la respuesta inmune.

ix. *Fármacos que actúan en microorganismos y parásitos.*

7. Principios de toxicología

IV. PROGRAMA DE LABORATORIO

1. Autoevaluación. Parte I

2. Protocolo y reporte de investigación.

3. Fuentes de Información I. Clasificación. Estructura de las Citas Bibliográficas.

4. Fuentes de Información II. Búsquedas Bibliográficas Específicas.

5. La Estadística en Farmacología. Parte I.

6. La Estadística en Farmacología. Parte II.

7. Desarrollo de Fármacos.

8. Vías de Administración y Formas Farmacéuticas de los Medicamentos.

9. Farmacocinética. Parte I.

10. Farmacocinética. Parte II.

11. Farmacodinamia. Parte I. Blancos farmacológicos.

12. Farmacodinamia. Parte II. Receptores acoplados a proteínas G como blancos farmacológicos.

13. Receptores tirosina–cinasa.

14. Agonistas y Antagonistas en el íleo de Cobayo.

15. Farmacología de la Epilepsia.

16. Farmacología de la Inflamación.

17. Farmacología del Dolor.

18. Farmacología de la Transmisión Neuromuscular.

19. Farmacología Cardiovascular. Parte I.

- 20.** Farmacología Cardiovascular. Parte II.
- 21.** Farmacología Cardíaca.
- 22.** Farmacología Renal.
- 23.** Farmacología del Asma.
- 24.** Farmacología Endocrina.
- 25.** Farmacología de la Motilidad Intestinal.
- 26.** Sitio de acción farmacológica.
- 27.** Anestésicos Locales.
- 28.** Farmacología Ocular.
- 29.** El razonamiento Clínico y el Razonamiento Farmacológico en Medicina.
- 30.** Prescripción de Medicamentos.
- 31.** Quimioterapia. Parte I. Infección de Vías Urinarias. Cistitis.
- 32.** Quimioterapia. Parte II. Infección de Vías Respiratorias. Neumonía.
- 33.** Autoevaluación. Parte II.

V. METODOLOGÍA EDUCATIVA DE LAS SESIONES PRÁCTICAS

- Antes de acudir a las aulas de cómputo, donde se desarrollarán todos los ejercicios incluidos en este manual, los alumnos deberán leer cuidadosamente cada sesión, en especial los fundamentos de la misma. Tener en cuenta que los temas incluidos están contemplados en el programa oficial de la asignatura y que el buen desarrollo de los ejercicios es determinante para el logro de las competencias antes descritas.
- El profesor deberá orientar a los alumnos para la correcta comprensión de los fundamentos, objetivos y relevancia de cada una de las sesiones.
- El profesor deberá orientar a los alumnos para el correcto desarrollo de las actividades descritas en cada una de las sesiones.
- El profesor deberá orientar a los alumnos para el correcto desarrollo de las actividades descritas en cada una de las sesiones.
- Todas las sesiones son interactivas y, en su conjunto, permiten fortalecer: a) la lectura de comprensión, b) la capacidad de análisis, síntesis e interpretación de la información disponible sobre el tema y de los resultados de los experimentos descritos en cada sesión. Asimismo, conocer como se construye el conocimiento farmacológico y la metodología de la investigación.
- Discusión abierta sobre los resultados del ejercicio y su relación con la medicina clínica.
- Elaborar un reporte, no mayor a una cuartilla, con las conclusiones más importantes acompañadas de las referencias bibliográficas de apoyo.
- Asistir puntualmente a todas las sesiones. Se requiere un mínimo de 80% de asistencias.

ANEXO # 1

i. COMPETENCIAS DEFINIDAS EN EL PLAN DE ESTUDIOS 2010

1. Pensamiento crítico, juicio clínico, toma de decisiones y manejo de información.
2. Aprendizaje autorregulado y permanente.
3. Comunicación efectiva.
4. Conocimiento y aplicación de las ciencias biomédicas, sociomédicas y clínicas en el ejercicio de la medicina.
5. Habilidades clínicas de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y rehabilitación.
6. Profesionalismo, aspectos éticos y responsabilidades legales.
7. Salud poblacional y sistema de salud: promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
8. Desarrollo y crecimiento personal.

ii. PERFIL INTERMEDIO DEFINIDO EN EL PLAN DE ESTUDIOS 2010

1. Pensamiento crítico, juicio clínico, toma de decisiones y manejo de información

- Identifica los elementos que integran el método científico y las diferencias para su aplicación en las áreas biomédica, clínica y sociomédica.
- Identifica, selecciona, recupera e interpreta, de manera crítica y reflexiva, los conocimientos provenientes de diversas fuentes de información para el planteamiento de problemas y posibles soluciones.
- Demuestra la capacidad para analizar, discernir y disentrar la información en diferentes tareas para desarrollar el pensamiento crítico.

2. Aprendizaje autorregulado y permanente

- Utiliza las oportunidades formativas de aprendizaje independiente que permitan su desarrollo integral.

- Actualiza de forma continua conocimientos por medio de sus habilidades en informática médica.
- Desarrolla su capacidad para trabajar en equipo de manera colaborativa y multidisciplinaria.

3. Comunicación efectiva

- Aplica los principios y conceptos de la comunicación humana, verbal y no verbal, para interactuar de manera eficiente con sus compañeros, profesores y comunidad.
- Presenta trabajos escritos y orales utilizando adecuadamente el lenguaje médico y los recursos disponibles para desarrollar su habilidad de comunicación.

4. Conocimiento y aplicación de las ciencias biomédicas, sociomédicas y clínicas en el ejercicio de la medicina

- Aplica el conjunto de hechos, conceptos, principios y procedimientos de las ciencias biomédicas, clínicas y sociomédicas para el planteamiento de problemas y posibles soluciones.
- Demuestra una visión integral de los diferentes niveles de organización y complejidad en los sistemas implicados para mantener el estado de salud en el ser humano.

5. Habilidades clínicas de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y rehabilitación

- Identifica los componentes de la historia clínica y adquiere habilidades, destrezas y actitudes elementales para el estudio del individuo.
- Obtiene de la historia clínica información válida y confiable de los casos seleccionados que le permita la integración básico-clínica.
- Aplica el razonamiento clínico al estudio de los casos seleccionados para fundamentar los problemas de salud planteados en las actividades de integración básico-clínica.

6. Profesionalismo, aspectos éticos y responsabilidades legales

- Aplica los valores profesionales y los aspectos básicos de ética y bioética en beneficio de su desarrollo académico.
- Asume una actitud empática, de aceptación, con respecto a la diversidad cultural de los individuos, pares, profesores, familias y comunidad para establecer interacciones adecuadas al escenario en que se desarrolla.
- Actúa de manera congruente en los diversos escenarios educativos, así como en la familia y la comunidad para respetar el marco legal.

7. Salud poblacional y sistema de salud: promoción de la salud y prevención de la enfermedad

- Comprende y analiza los componentes del Sistema Nacional de Salud en sus diferentes niveles.
- Realiza acciones de promoción de salud y protección específica dentro del primer nivel de atención individual y colectiva.

8. Desarrollo y crecimiento personal

- Afronta la incertidumbre en forma reflexiva para desarrollar su seguridad, confianza y asertividad en su crecimiento personal y académico.
- Acepta la crítica constructiva de pares y profesores.
- Reconoce las dificultades, frustraciones y el estrés generados por las demandas de su formación para superarlas.

iii. PERFIL DE EGRESO (COMPETENCIAS) DEFINIDO EN EL PLAN DE ESTUDIOS 2010

1. Pensamiento crítico, juicio clínico, toma de decisiones y manejo de información

- Aplica de manera crítica y reflexiva los conocimientos provenientes de diversas fuentes de información para la solución de problemas de salud.
- Utiliza la metodología científica, clínica, epidemiológica y de las ciencias sociales para actuar eficientemente ante problemas

planteados en el marco de las demandas de atención de la sociedad actual.

2. Aprendizaje autorregulado y permanente

- Ejerce la autocrítica, toma conciencia de sus potencialidades y limitaciones para lograr actitudes, aptitudes y estrategias que le permitan construir su conocimiento, mantenerse actualizado y avanzar en su preparación profesional conforme al desarrollo científico, tecnológico y social.
- Identifica el campo de desarrollo profesional inclusive la formación en el posgrado, la investigación y la docencia.

3. Comunicación efectiva

- Establece una comunicación dialógica, fluida, comprometida, atenta y efectiva con los pacientes basada en el respeto a su autonomía, a sus creencias y valores culturales, así como en la confidencialidad, la empatía y la confianza.
- Utiliza un lenguaje sin tecnicismos, claro y comprensible para los pacientes y sus familias en un esfuerzo de comunicación y reconocimiento mutuo.
- Comunicarse de manera eficiente, oportuna y veraz con sus pares e integrantes del equipo de salud.

4. Conocimiento y aplicación de las ciencias biomédicas, sociomédicas y clínicas en el ejercicio de la medicina

- Realiza su práctica clínica y la toma de decisiones con base en el uso fundamentado del conocimiento teórico, el estudio de problemas de salud, el contacto con pacientes y las causas de demanda de atención más frecuentes en la medicina general.

5. Habilidades clínicas de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y rehabilitación

- Realiza con base en la evidencia científica, clínica y paraclínica, el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos más frecuentes, el pronóstico y la rehabilitación del paciente y/o familia de manera eficaz, eficiente y oportuna.

- Orienta y refiere oportunamente al paciente al segundo o tercer nivel cuando se haya rebasado la capacidad de atención en el nivel previo.

6. Profesionalismo, aspectos éticos y responsabilidades legales

- Ejerce su práctica profesional con base en los principios éticos y el marco jurídico para proveer una atención médica de calidad, con vocación de servicio, humanismo y responsabilidad social.
- Identifica conflictos de interés en su práctica profesional y los resuelve anteponiendo los intereses del paciente sobre los propios.
- Toma decisiones ante dilemas éticos con base en el conocimiento, el marco legal de su ejercicio profesional y la perspectiva del paciente y/o su familia para proveer una práctica médica de calidad.
- Atiende los aspectos afectivos, emocionales y conductuales vinculados con su condición de salud para cuidar la integridad física y mental del paciente, considerando su edad, sexo y pertenencia étnica, cultural, entre otras características.

7. Salud poblacional y sistema de salud: promoción de la salud y prevención de la enfermedad

- Identifica la importancia de su práctica profesional en la estructura y funcionamiento del Sistema Nacional de Salud de tal forma que conlleve a una eficiente interacción en beneficio de la salud poblacional.
- Fomenta conductas saludables y difunde información actualizada tendiente a disminuir los factores de riesgo individuales y colectivos al participar en la dinámica comunitaria.
- Aplica estrategias de salud pública dirigidas a la comunidad para la promoción de la salud, prevención de enfermedades, atención a situaciones de desastres naturales o contingencias epidemiológicas y sociales integrándose al equipo de salud.

8. Desarrollo y crecimiento personal

- Plantea soluciones y toma decisiones con base en el conocimiento de su personalidad para

superar sus limitaciones y desarrollar sus capacidades.

- Cultiva la confianza en sí mismo, la asertividad, la tolerancia a la frustración y a la incertidumbre e incorpora la autocrítica y la crítica constructiva para su perfeccionamiento personal y el desarrollo del equipo de salud.
- Reconoce sus alcances y limitaciones personales, admite sus errores y muestra creatividad y flexibilidad en la solución de problemas.
- Ejerce el liderazgo de manera efectiva en sus escenarios profesionales, demostrando habilidades de colaboración con los integrantes del equipo de salud.
- Utiliza los principios de administración y mejoría de calidad en el ejercicio de su profesión.

iv. PERFIL PROFESIONAL DEFINIDO EN EL PLAN DE ESTUDIOS 2010

El médico cirujano ejerce su práctica profesional en el primer nivel de atención médica del Sistema de Salud, considerándose éste como los centros de salud, unidades de medicina familiar y consultorios de práctica privada de la medicina y es capaz de:

1. Servir mediante la integración de las ciencias biomédicas, clínicas y sociomédicas para atender de una forma integral a los individuos, familias y comunidades con un enfoque clínico-epidemiológico y social, de promoción, a la salud y preventivo; buscar, cuando sea necesario orientación para derivar al paciente al servicio de salud del nivel indicado.

2. Resolver en forma inicial la gran mayoría de los principales problemas de salud en pacientes ambulatorios, realizando la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y rehabilitación.

3. Desarrollar sus actividades en un contexto de atención permanente y sistemática que fortalezca la calidad y eficiencia de su ejercicio profesional con responsabilidad ética, utilizando la información científica con juicio crítico.

4. Mostrar una actitud permanente de búsqueda de nuevos conocimientos; cultivar el aprendizaje independiente y autodirigido; mantenerse

actualizado en los avances de la medicina y mejorar la calidad de la atención que otorga.

5. Realizar actividades de docencia e investigación que retroalimenten su práctica médica y lo posibiliten para continuar su formación en el posgrado.

BLOQUE I. BASES CIENTIFICAS DE LA FARMACOLOGÍA



AUTOEVALUACIÓN. Parte I



Rodolfo Rodríguez Carranza, Efraín Campos Sepúlveda, Javier Calderón Albor, Gustavo Barradas
Culebro

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Se reconoce ampliamente que la medicina es una ciencia muy extensa y compleja, cuya enseñanza y aprendizaje representa un reto formidable para los educadores médicos, para los evaluadores, y para los estudiantes de medicina. En el campo educativo, según los objetivos que señalan los diversos planes de estudio, el estudiante está obligado a adquirir, además de un volumen impresionante de información biomédica y médica, las habilidades y valores establecidos para el ejercicio de la medicina.



Por ello, la evaluación no es un tema menor y cumple funciones personales, institucionales, curriculares y sociales. Por ejemplo, sus resultados generan información útil a los estudiantes, información que sustenta su toma de decisiones, que le permite reforzar o cambiar sus métodos y hábitos de estudio, orientar su estudio independiente y, si es necesario, programar medidas remediales. Por ello, la evaluación, particularmente la de carácter formativo (evaluación formativa, autoevaluación), es un instrumento muy valioso que impulsa el interés en el desarrollo personal.

Las instituciones, a través de la evaluación, determinan el grado de avance del aprendizaje, el dominio de una disciplina y el logro de las competencias establecidas en el plan de estudios; información que les permite validar la pertinencia de una promoción, de la obtención de un grado y la autorización para el ejercicio de la medicina (evaluación sumativa). Al final de los estudios, los exámenes de egreso constituyen la principal garantía a la sociedad de la competencia profesional de los médicos generales y de los especialistas. Por

todas esas razones la evaluación es parte integral de la educación médica.

Para evaluar el conocimiento en medicina se han desarrollado diversos procedimientos; entre los más frecuentemente utilizados se pueden mencionar: a) examen con reactivos de opción múltiple; b) examen con respuesta estructurada; c) examen ante pacientes reales, hospitalizados y externos; d) examen ante pacientes estandarizados; e) examen clínico objetivo y estructurado (ECO); f) examen oral; g) manejo del problema principal de un paciente; y h) portafolio. Todos estos procedimientos tienen ventajas y desventajas. Algunos de los criterios a considerar para su selección se derivan de sus propiedades psicométricas, en particular validez y confiabilidad.

En general, se acepta que ninguno de los formatos de examen arriba descritos es superior a otro y que, de manera aislada, no evalúan satisfactoriamente todas las competencias requeridas para el ejercicio de la medicina. Por ello, se requieren varios formatos de evaluación para establecer con certeza el grado de aprendizaje de los estudiantes y la competencia clínica global de los egresados. También se acepta que, para una evaluación útil y certera, es muy importante que los planes y programas de estudio describan claramente lo que los estudiantes deben aprender, ya que ello define qué y cómo evaluar y, en consecuencia, la combinación de procedimientos idóneos a los objetivos educativos de cada nivel educativo.

En general, el dominio de los conocimientos



de ciencias básicas puede ser más fácilmente evaluado con exámenes de opción múltiple, pero se requieren procedimientos más sofisticados para evaluar las diferentes facetas de la competencia clínica; entre ellos se encuentran los formatos que utilizan pacientes estandarizados, pacientes reales (hospitalizados y externos), y el denominado examen clínico objetivo y estructurado (ECO).

En la literatura médica se aprecia cierta tendencia a la combinación de por lo menos cuatro de los formatos de examen arriba descritos; entre ellos: a) examen de opción múltiple, incluido en la totalidad de las propuestas; b) examen clínico objetivo y estructurado; c) examen con pacientes reales, que representa la situación más cercana al ejercicio real de la medicina; y d) examen oral, que continúa siendo uno de los más favorecidos.

Por ser los más frecuentemente utilizados y por su relación con los exámenes computarizados, los cuales han estado desplazando a los exámenes escritos, en esta sesión sólo se analizan con más detalle las características principales de los exámenes de opción múltiple.

a. Exámenes de opción múltiple

Como ya se mencionó, los exámenes constituidos por reactivos de opción múltiple (ROM) han sido y son los instrumentos más frecuentemente utilizados a lo largo de la educación médica para evaluar formalmente el aprendizaje y el progreso académico de los alumnos de licenciatura y de posgrado; también se les utiliza en los exámenes profesionales, de ingreso a las residencias médicas, y de certificación. La gran aceptación de los ROM para la evaluación del conocimiento médico depende de la posibilidad de usar un número alto de reactivos, lo que permite incluir reactivos sobre los temas que representan los contenidos y objetivos más importantes de una disciplina, de un año escolar, o de un plan de estudios. Su aceptación también depende de que se pueden aplicar en un tiempo relativamente corto y de que pueden ser analizados por la computadora. Estas características determinan que los exámenes de opción múltiple se logren

aplicar simultáneamente a un número alto de estudiantes.

En general, los reactivos de opción múltiple están constituidos por dos partes; el enunciado (cuerpo o base del reactivo), que expresa una proposición (imperativa, incompleta, interrogativa), y varias alternativas (tres o más opciones) de respuesta; las cuales son posibles respuestas o soluciones. Las opciones incluyen la(s) respuesta(s) correcta(s) y una serie de respuestas incompletas o incorrectas, denominadas distractores.

Los formatos de reactivos de opción múltiple más frecuentemente utilizados son los denominados de formato simple, como los que serán utilizados en esta sesión. En este caso el enunciado tiene una sola opción de respuesta correcta (única verdadera) y el resto son distractores verosímiles; se trata del formato de examen más versátil y el que regularmente se utiliza en las asignaturas preclínicas.

Otros formatos conocidos, cuyo uso es más frecuente para evaluar el conocimiento clínico, son los de la mejor respuesta, de apareamiento, de omisión, de falso-verdadero, de ítem interpretativo, de falso-verdadero múltiple, y de formato dependiente de contexto. El formato de apareamiento extendido, el cual se utiliza frecuentemente en los exámenes profesionales, de ingreso a las residencias médicas y de certificación, requiere la aplicación del conocimiento médico sobre casos clínicos específicos (reales) y permite que un mayor número de preguntas se resuelva en corto tiempo, lo que aumenta su confiabilidad y validez. Este formato está constituido por un problema o tema, una lista de opciones o respuestas posibles, (siete a 26), una conducción de entrada, y la base del enunciado que refiere un caso clínico.

Los exámenes de opción múltiple, al reducir al mínimo la intervención humana, eliminan la subjetividad de la evaluación y la inconsistencia de las puntuaciones que se observa en el examen oral y en el examen ante pacientes; asimismo, el riesgo de sesgo (raza, género) en ese tipo de exámenes. También se acepta que cuando los reactivos que los conforman son pertinentes, están claramente escritos y bien contruidos, son

útiles para medir procesos cognitivos superiores, como interpretación, síntesis, y aplicación del conocimiento (capacidad para resolver problemas), y que estos exámenes son válidos, discriminan el nivel de conocimientos, son económicos y confiables.

No hay duda de que los reactivos de opción múltiple pobremente contruidos inducen en los estudiantes la estrategia errónea de aprender hechos aislados, pero es claro que cuando los reactivos de opción múltiple se preparan cuidadosamente también exploran, como ya se mencionó, habilidades cognitivas complejas.

b. Exámenes computarizados

La introducción y evolución de las computadoras y de la tecnología que se



deriva de las mismas son dos factores que han impactado de manera determinante en el proceso educativo en todas las áreas del conocimiento. Además del apoyo invaluable al proceso enseñanza-aprendizaje, los avances tecnológicos en ese campo han orientado, en gran medida, la forma en que se evalúan los conocimientos, se aplican y se cuantifican los exámenes, y se reportan los resultados de los mismos. Estos cambios son particularmente evidentes en los exámenes sustentados en la tecnología informática, que aquí denominamos exámenes computarizados, donde dichos avances han determinado el desarrollo de un gran número de variantes de examen. A la fecha, se pueden distinguir dos tipos básicos de exámenes computarizados. En el primero, se pide a los examinados marcar la respuesta correcta, al igual que en los exámenes escritos; marcas que reconoce la computadora.

En el segundo, la computadora genera una interfase, los examinados ingresan su respuesta, se almacena, se analiza y son retroalimentados.

La evaluación computarizada es un procedimiento que se utiliza desde hace más de 40 años y que paulatinamente ha estado desplazando o complementando la evaluación escrita en medicina. El interés inicial en los exámenes computarizados y su aceptación creciente se puede atribuir a su mayor eficiencia, ya que algunos de ellos pueden reducir de manera significativa los tiempos de examen, manteniendo al mismo tiempo la calidad de los exámenes escritos.

Sus ventajas generales se pueden resumir de la siguiente manera: a) rapidez; b) no afectan las puntuaciones; c) no requieren programación especial; d) ensamble automático de exámenes; e) empleo de imágenes de alta calidad; f) mayor aceptación por parte de los estudiantes; g) retroalimentación inmediata a los estudiantes; h) almacenamiento automático de los datos y la opción de análisis estadístico; finalmente, i) ofrecen la opción para que los estudiantes determinen por sí mismos (autoevaluación) sus niveles de aprendizaje y progreso académico. Es este uno de los objetivos de esta sesión.

Por todo lo anterior, la evaluación



computarizada ahora se aplica de manera sistemática en un gran número de escuelas de medicina y se le utiliza en evaluaciones de tipo formativo, sumativo, diagnóstico, y para autoevaluación. Su validez para exámenes con un número alto de reactivos está ampliamente documentada. Su principal desventaja se refiere al impacto emocional (ansiedad) que genera este tipo de exámenes en los alumnos que no están familiarizados con el manejo de la computadora.

Para los exámenes computarizados se utilizan los formatos de reactivos de opción múltiple arriba descritos (ROM); además, los avances tecnológicos han impulsado el desarrollo de otros formatos más sofisticados, muchos de ellos interactivos, con los cuales se pretende mejorar la calidad de la evaluación.

Finalmente, se puede agregar que la información disponible revela que los exámenes computarizados no se utilizan formalmente en nuestras escuelas de medicina. Sin embargo, no está lejano el día en que este tipo de exámenes se utilicen en todas las disciplinas contempladas en los planes de estudio de medicina y en los exámenes de grado. Y es muy importante subrayar que, desde el 2008, se les utiliza en el EXAMEN NACIONAL DE ASPIRANTES A LAS RESIDENCIA MÉDICAS (ENARM).

c. Autoevaluación

Una de las maneras más apropiadas que el alumno tiene para conocer objetivamente su nivel de aprendizaje y enfrentar con éxito los exámenes departamentales es, precisamente, la autoevaluación.



La autoevaluación permite al estudiante, entre otras cosas, 'medirse'; saber en qué áreas, temas o subtemas, tiene el conocimiento esperado, y saber qué puntuación aproximada sería la que tendría en caso de hacer en ese momento un examen departamental, parcial o final.

La evaluación es un componente esencial de la enseñanza, y su aplicación objetiva y oportuna genera información muy útil al educando y al educador. Dicha información permite, en el primer caso, orientar y fortalecer objetivamente el aprendizaje y, en el segundo, determinar el impacto del proceso educativo, fundamentar cambios en la estrategia docente

y, en el momento oportuno, emitir o no la promoción.

Considerando que la retroalimentación positiva participa de manera determinante en todo proceso educativo, y con el fin de que el estudiante de medicina pueda establecer con certeza las deficiencias y fortalezas de su capacitación farmacológica, esta sesión incluye 500 reactivos de opción múltiple, todos ellos relacionados con el conocimiento farmacológico útil al estudiante de medicina y agrupados de acuerdo a las grandes secciones y capítulos de un programa de enseñanza propio de alumnos de segundo año de la licenciatura.

La mayor parte de ellos están estructurados en la modalidad de Opción Única Verdadera, con cinco opciones de respuesta, sólo una de ellas es correcta. Un poco más del 35% son del tipo Opción Única Falsa, en los cuales cuatro aseveraciones son correctas y una incorrecta; esta modalidad se distingue fácilmente por la advertencia **EXCEPTO** al final del enunciado. Se procuró que la redacción de los enunciados y de las opciones de respuesta fuera sencilla, breve, clara y precisa.

Se recomienda a los alumnos que en su proceso de autoevaluación considere las siguientes opciones:

i. Autoevaluación por capítulos

En estos casos, el número de reactivos depende del capítulo seleccionado (véase anexo # 2).

ii. Autoevaluación en toda la disciplina

Previo acuerdo con el profesor, se sugiere una muestra representativa de 70/500 reactivos que contiene el programa (véase anexo # 2).



Las autoevaluaciones serán generadas por el alumno. Cuando se trata de una sección completa (el número de reactivos depende de la sección 11, véase anexo 2) o alguno de los capítulos que forman una determinada sección (el número de capítulos varía por sección, véase anexo # 2).

En todos los casos, y por razones formativas, se recomienda leer cuidadosamente el enunciado, hacer el razonamiento mental correspondiente para dar respuesta a la pregunta y, **DESPUÉS**, consultar las alternativas de respuesta que se ofrecen e identificar la opción de respuesta que corresponde su razonamiento. Tomar en cuenta que todos los reactivos, excepto los de opción única falsa, están estructurados de tal manera que la pregunta puede y debe ser respondida sin consultar las opciones. Procurar seguir este procedimiento, ya que fortalece la capacidad de razonamiento. Al término del ejercicio, se podrán conocer las respuestas correctas.

Para que el ejercicio de autoevaluación sea verdaderamente útil, se recomienda que el interesado primero adquiera el conocimiento correspondiente a los diferentes temas del programa y, de ser posible, consulte esos temas en varios textos de farmacología; asimismo, que el ejercicio se aplique varios días después de la última lectura.

En el campo de la medicina, y también en otras áreas, lo que importa es el conocimiento asimilado, no la información que se memoriza de manera precipitada la noche anterior a un examen. El conocimiento asimilado representa la fusión de diferentes tipos de información: la adquirida recientemente, la proveniente de otras disciplinas (fisiología, bioquímica, fisiopatología, semiología, etcétera.) y la derivada de la experiencia personal. Este es el tipo de conocimiento que se requiere durante el acto médico.

También es muy útil la estrategia de autodiagnóstico antes (para saber qué se sabe) y después (para saber qué se asimiló) del estudio de una sección o de un tema de la disciplina. Este procedimiento genera información muy útil al interesado, información que le permitirá orientar sus estrategias de estudio y de repaso.

Cuando se trata de evaluar el dominio de una sección, o de los capítulos que serán incluidos en un examen departamental parcial, el alumno debe aspirar a un promedio de aciertos superior al 90%. Cuando se trata de una evaluación global (examen final), que incluya todos los capítulos considerados en esta obra, sugerimos que el lector aspire a un mínimo de 80% de respuestas correctas. Cuando se trata del estudio necesario para el examen profesional (médico cirujano) y para el Examen Nacional de Aspirantes a las Residencias Médicas (ENARM), se recomienda que la evaluación se centre en el contenido de las secciones 2 a 11, especialmente en los aspectos más relacionados con la terapéutica. En estos casos, sólo un promedio de aciertos mayor a 90% puede considerarse como satisfactorio. Cabe subrayar que los resultados de las autoevaluaciones no serán consideradas por el profesor. Sólo constituyen un procedimiento de retroalimentación para el alumno.



iii. Selección de reactivos

Cabe subrayar que cada vez que se ingresa para un examen global, el programa de cómputo selecciona, de manera aleatoria, 70 de los 500 reactivos del banco, el número de reactivos y los ordena al azar; de esta manera en cada oportunidad se tiene un nuevo examen. Así, cada examen es único y se podrá repetir la autoevaluación cuantas veces se considere necesario. Al final de cada intento el programa le muestra sus resultados.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

- a.** Conocer las distintas modalidades que se utilizan para la evaluación en medicina.
- b.** Manejar correctamente el programa que permite llevar a cabo evaluaciones computarizadas.
- c.** Participar en una evaluación diagnóstica (global, 70 reactivos).

III. COMPETENCIAS

- 1.** Conoce los principios y fundamentos de la evaluación en medicina.
- 2.** Comprende que la evaluación es parte del proceso educativo en medicina.
- 3.** Reconoce la importancia en impacto de la autoevaluación en su formación académica.
- 4.** Maneja los exámenes computarizados.

NOTA ACLARATORIA. La participación en el ejercicio de evaluación diagnóstica es voluntaria. En caso de que se decida no participar, se sugiere a los profesores continuar con el ejercicio de autoevaluación hasta que los alumnos lo manejen correctamente.

III. DESARROLLO DEL EJERCICIO

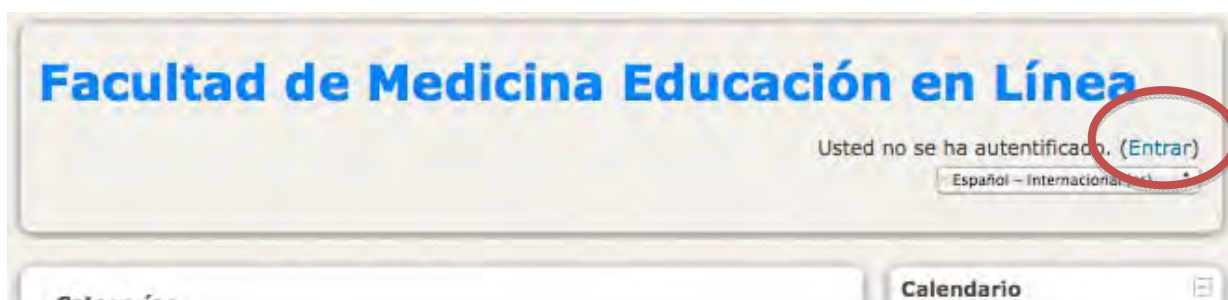
A. AUTOEVALUACIÓN. INSTRUCCIONES PARA LOS ALUMNOS

i. Acceder a la práctica

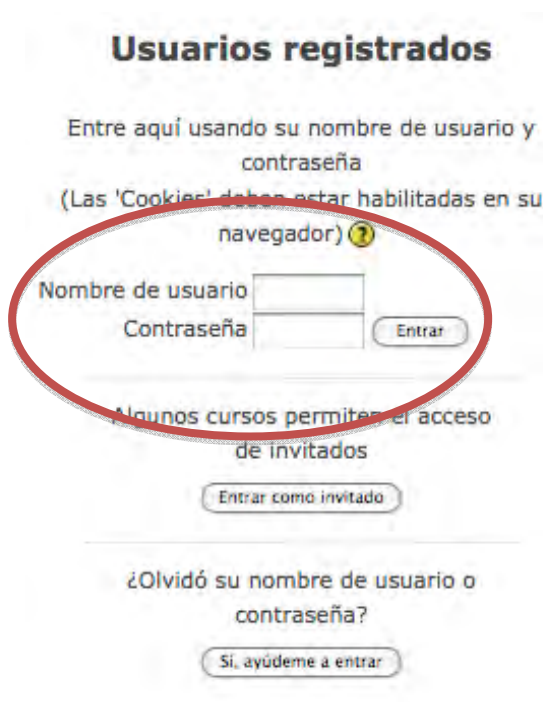
a. Para acceder a la práctica utilice un navegador de internet (Internet Explorer, Firefox, Google Chrome, etc) y vaya a la dirección:

<http://fournier.facmed.unam.mx/moodle>

b. Una vez estando en la página antes citada, vaya a la sección de **“Entrar”**.



c. Al seleccionar esta opción el sistema le solicitará identificarse con la clave y contraseña que se le proporcionó.



Usuarios registrados

Entre aquí usando su nombre de usuario y contraseña
(Las 'Cookies' deben estar habilitadas en su navegador) ?

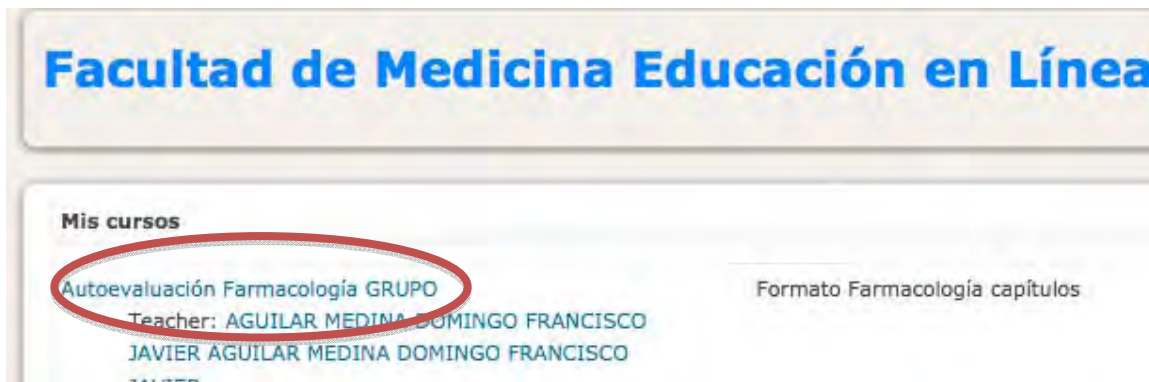
Nombre de usuario

Contraseña

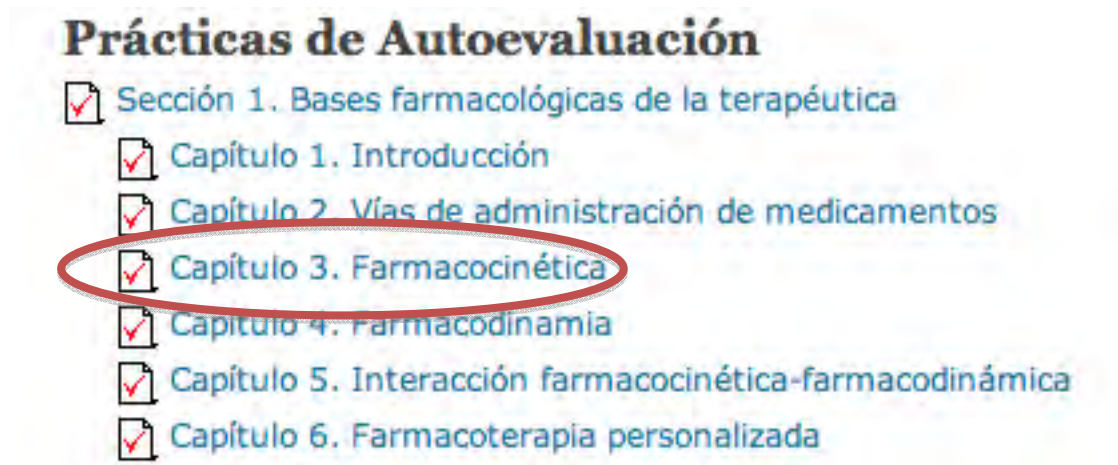
Algunos cursos permiten el acceso de invitados

¿Olvidó su nombre de usuario o contraseña?

d. Cuando haya hecho esto, el sistema le mostrará el ejercicio de autoevaluación, que se llamará **Autoevaluación Farmacología y el número de su grupo**.

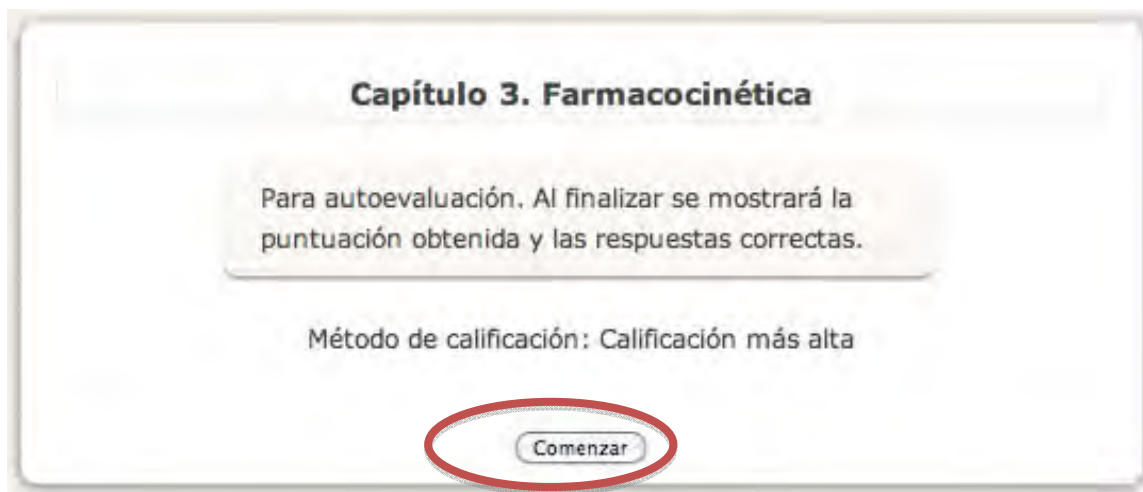


d. Al entrar, usted tendrá opción de tomar autoevaluaciones por capítulo (51 capítulos disponibles) y las podrá realizar las veces estime pertinente.

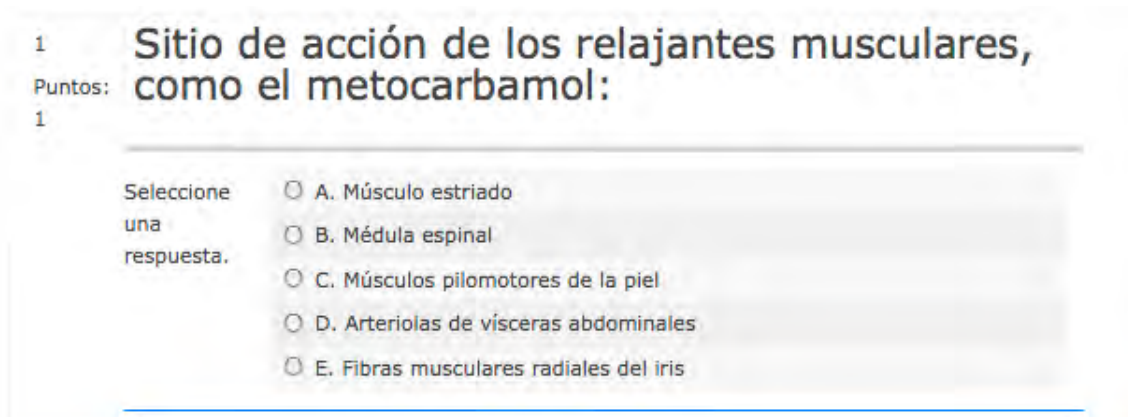


e. Para seleccionar cualquiera de las autoevaluaciones, de clic a la que usted decida.

f. Al seleccionar la autoevaluación, se mostrará el capítulo seleccionado y un botón para iniciarla.

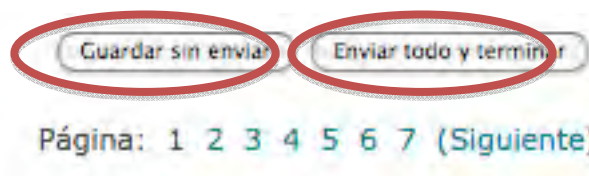


g. El tipo de preguntas que usted encontrará son de opción múltiple, como se mencionó en la introducción de esta sesión, y se mostrarán de la siguiente manera.



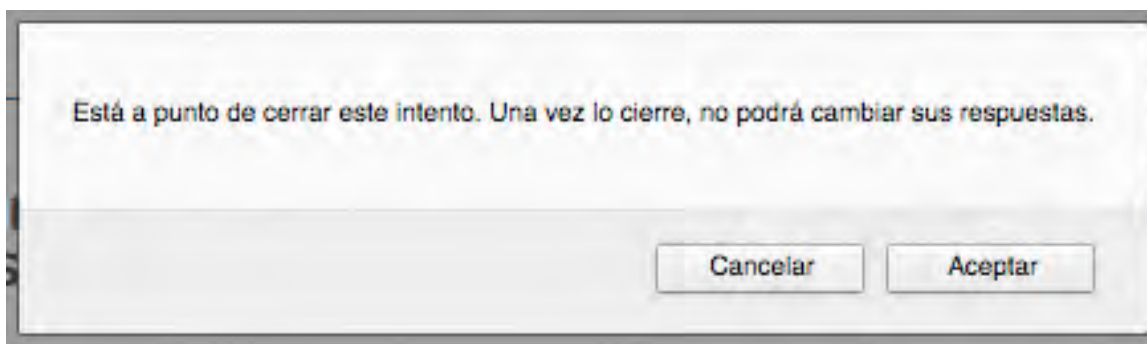
h. Usted debe de marcar la respuesta correcta en cada una de las preguntas de la sección o del capítulo seleccionado; pueden ser varias páginas. En cada caso en número de reactivos depende del capítulo seleccionado.

i. Al final de cada página se encuentran dos botones, uno le permite guardar sus respuestas y continuar dentro de la autoevaluación y, el otro, finaliza el ejercicio y termina el ejercicio.



j. Si usted selecciona cualquier otra página de la autoevaluación, por ejemplo, la página 5 de la autoevaluación arriba mostrada, el sistema grabará las respuestas que usted haya contestado de la página en la que se encuentre.

k. Al **Enviar todo y terminar**, el sistema le advertirá que si hace esa operación usted ya no podrá cambiar sus respuestas.



I. Al aceptar lo anterior se le mostrarán los resultados que obtuvo, el tiempo que necesitó para completar el ejercicio, y las respuestas dadas por usted indicando si estuvieron correctas o incorrectas.

Comenzado el	martes, 21 de junio de 2011, 11:39
Completado el	martes, 21 de junio de 2011, 11:51
Tiempo empleado	11 minutos 49 segundos
Puntos	3/70
Calificación	0.43 de un máximo de 10 (4%)

ii. El programa le permite conocer las respuestas correctas. Como se muestra a continuación.

11 **Son afirmaciones correctas sobre la interacción fármaco-receptor, EXCEPTO:**

Puntos: 1

Seleccione una respuesta.

- ☐ A. Los fármacos se unen a un receptor siempre y cuando tengan cierta semejanza estructural con el ligando endógeno ✖
- ☐ B. La interacción reversible más fuerte entre un fármaco y un receptor involucra atracción entre iones de carga opuesta ✖
- ☒ C. En la mayor parte de los casos la interacción fármaco-receptor es de tipo covalente ✔
- ☐ D. La interacción denominada de van der Waals es de tipo no covalente ✖
- ☐ E. En la mayor parte de los casos, es de tipo reversible ✖

Correcto

Puntos para este envío: 1/1.

12 **Proceso de transporte de fármacos predominante en la mucosa gastrointestinal**

Puntos: 1

Seleccione una respuesta.

- ☐ A. Pinocitosis ✖
- ☐ B. Difusión facilitada ✖
- ☐ C. Fagocitosis ✖
- ☒ D. Difusión simple ✔
- ☐ E. Transporte activo ✖

Incorrecto

Puntos para este envío: 0/1.

m. Una vez que haya revisado cada reactivo y las respuesta correctas, al final de la página encontrará un botón para hacer esto.

Página: (Anterior) 1 2 3 4 5 6 7 (Siguiente)

Finalizar revisión

n. Al finalizar la revisión, el sistema le mostrará un resumen de sus intentos.

FMEL ► EXA_FAR_C ► Cuestionarios ► Capítulo 3. Farmacocinética

Capítulo 3. Farmacocinética

Para autoevaluación. Al finalizar se mostrará la puntuación obtenida y las respuestas correctas.

Método de calificación: Calificación más alta

Resumen de sus intentos previos

Intento	Completado	Puntos / 32	Calificación / 10
1	jueves, 23 de junio de 2011, 10:45	0	0

Calificación más alta: 0 / 10.

Reintentar el cuestionario

B. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA. INFORMACIÓN PARA ALUMNOS

Para acceder a la práctica utilice un navegador de internet (Internet Explorer, Firefox, Google Chrome, etc) y vaya a la dirección:

<http://fournier.facmed.unam.mx/moodle>

Una vez estando en la página antes citada, vaya a la sección de “Entrar”.

Facultad de Medicina Educación en Línea

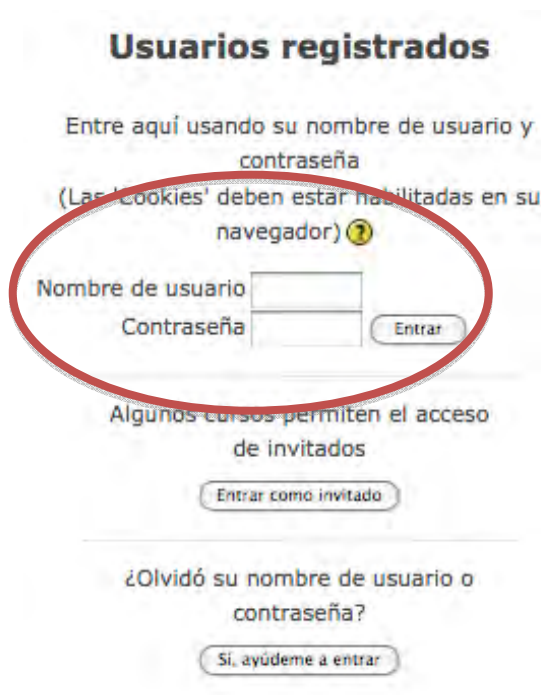
Usted no se ha autenticado. (Entrar)

Español – Internacional

Categorías

Calendario

Al seleccionar esta opción el sistema le solicitará identificarse con la clave y contraseña que se le proporcionó.



Usuarios registrados

Entre aquí usando su nombre de usuario y contraseña
(Las 'cookies' deben estar habilitadas en su navegador) ?

Nombre de usuario
Contraseña

Algunos cursos permiten el acceso de invitados

¿Olvidó su nombre de usuario o contraseña?

Cuando haya hecho esto, el sistema le mostrará la práctica de autoevaluación, que se llamará **Evaluación Diagnóstica Farmacología** y el número de su grupo.



Facultad de Medicina Educación en Línea

Mis cursos

Evaluación Diagnóstica Farmacología GRUPO	Formato Farmacología capítulos
Teacher: AGUILAR MEDINA DOMINGO FRANCISCO	
JAVIER AGUILAR MEDINA DOMINGO FRANCISCO	

Al entrar usted deberá dar clic a la **Evaluación diagnóstica** la cual será de 70 preguntas, tendrá dos horas y un intento para contestarla.

Evaluación diagnóstica



Evaluación diagnóstica

Al seleccionar evaluación diagnóstica, se mostrará las características de la misma y un botón para iniciarla.

Evaluación diagnóstica

Evaluación de 70 preguntas.
Tiempo límite: 2 horas
Un solo intento

Límite de tiempo: 2 horas

Comenzar

El tipo de preguntas que usted encontrará son de opción múltiple y se mostrarán de la siguiente manera.

1

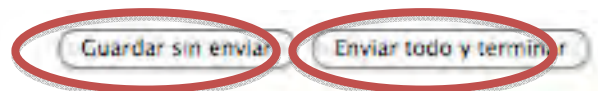
Puntos: 1

Sitio de acción de los relajantes musculares, como el metocarbamol:

Seleccione una respuesta.

- ☐ A. Músculo estriado
- ☐ B. Médula espinal
- ☐ C. Músculos pilomotores de la piel
- ☐ D. Arteriolas de vísceras abdominales
- ☐ E. Fibras musculares radiales del iris

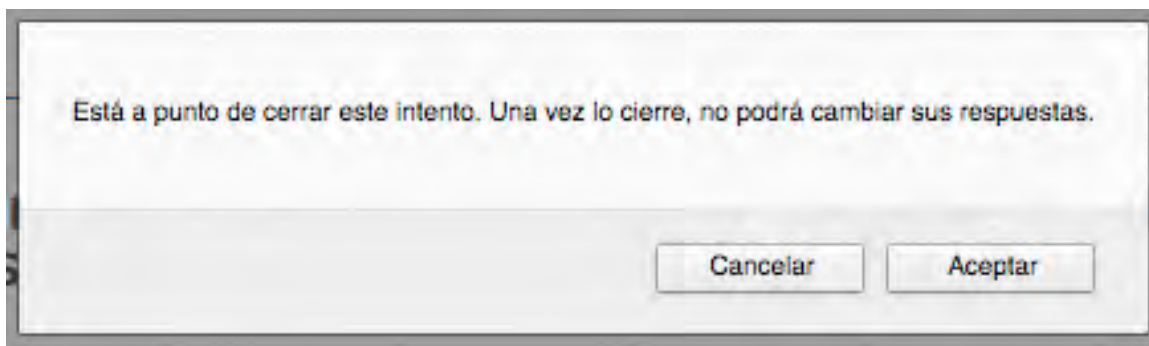
Usted debe de contestar las preguntas de la evaluación diagnostica, dependiendo de la extensión de la misma, puede encontrar varias páginas, las cuales tendrá que contestar. Al final de cada página se encuentran dos botones, uno le permite guardar sus respuestas y continuar dentro de la autoevaluación y el otro finaliza el ejercicio y termina el presente intento.



Página: 1 2 3 4 5 6 7 (Siguiendo)

Si usted selecciona cualquier otra página de la evaluación diagnóstica, por ejemplo, la página 5 de la autoevaluación arriba mostrada, el sistema grabará las respuestas que usted haya contestado de la página en la que se encuentre.

Al **Enviar todo y terminar**, el sistema le advertirá que si hace esa operación usted ya no podrá cambiar sus respuestas.



Al aceptar lo anterior se le mostrará la información de la evaluación realizada.



Con esto usted habrá completado la práctica.

IV. DISCUSIÓN

¿Qué opina sobre la evaluación computarizada y sobre los ejercicios de autoevaluación?



V. REFERENCIAS

Anderson J. Multiple-choice questions revisited. *Med Teach* 2004;26: 110-3.

Epstein RM. Assessment in medical education. *New Engl J Med*, 2007;356: 387-96.

Palmer E, & Devitt P. Constructing multiple choice questions as a method for learning. *Ann Acad Med (Singapore)* 2006; 35: 604-8.

Rodríguez R. La Evaluación del conocimiento en medicina. *Rev Educ Sup* 2008;174(3):31-42.

Rodríguez, R., Vidrio, H., Campos, E. Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª Ed. McGraw Hill-Interamericana, 2009.

Rodríguez, R., Vidrio, H., Campos, E. Medicalization of pharmacology teaching: an urgent need in the medical curriculum. *Proc West Pharmacol Soc* 2009; 52:120-8.

Rusell M, Haney W. Testing writing on computers: an experiment comparing student performance on tests conducted via computer and via paper-and pencil. *Educ Pol Anal Arch* 1997;5:13-8.

Schuwirth LWT, Van Der Vleuten CPM (2004). Different written assessment methods: what can be said about their strengths and weakness?" *Med Educ* 2004; 38: 974-9.

La organización de los reactivos como son mostrados en el anexo 1, se deberá crear en el sistema (por el momento solo están organizados por capítulo).

Anexo # 1

Sección Capítulo

Sección 1. Bases farmacológicas de la terapéutica

1. introducción
2. vías de administración de medicamentos
3. farmacocinética
4. farmacodinamia
5. interacción farmacocinética-farmacodinámica
6. farmacoterapia personalizada

Sección 4. Farmacología cardiovascular

16. fármacos útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial
17. fármacos útiles en el tratamiento de la angina de pecho
18. fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca
19. fármacos útiles en el tratamiento del edema
20. fármacos útiles en el tratamiento de los trastornos de la coagulación sanguínea
21. fármacos útiles en el tratamiento de las anemias

Sección 7. Farmacología ocular

28. fármacos útiles en el tratamiento del glaucoma
 29. fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones oculares
 30. fármacos útiles en el tratamiento congestión ocular
 31. midriáticos y ciclopléjicos
-

Sección 2. Farmacología del sistema nervioso central

7. fármacos útiles en el tratamiento del dolor
8. fármacos útiles en tratamiento de la depresión
9. fármacos útiles en el tratamiento de la ansiedad
10. fármacos útiles en el tratamiento de las psicosis
11. fármacos útiles en el tratamiento de la epilepsia
12. fármacos útiles en el tratamiento del parkinsonismo
13. fármacos útiles en el tratamiento del vómito

Sección 3. Farmacología de la inflamación y de las alergias

14. fármacos útiles en el tratamiento de los procesos inflamatorios
15. fármacos útiles en el tratamiento de las alergias

Sección 5. Farmacología gastrointestinal

22. fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica
23. fármacos útiles en el tratamiento de la diarrea
24. fármacos útiles en el tratamiento de la hipomotilidad gastrointestinal

Sección 6. Farmacología respiratoria

25. fármacos útiles en el tratamiento del asma bronquial
26. fármacos útiles en el tratamiento de la tos
27. fármacos útiles en el tratamiento de la congestión nasal

Sección 8. Farmacología endocrina

32. fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus
 33. fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades tiroideas
 34. fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades paratiroides
 35. fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal
 36. fármacos útiles en el tratamiento de las hiperlipidemias
 37. situaciones endocrinológicas especiales
 38. farmacología de la reproducción y de la motilidad uterina
-

Sección 9. Quimioterapia

- 39. fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas
- 40. fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones virales
- 41. inmunoterapia
- 42. fármacos útiles en el tratamiento de las micosis
- 43. fármacos útiles en el tratamiento infecciones parasitarias

Sección 10. Toxicología

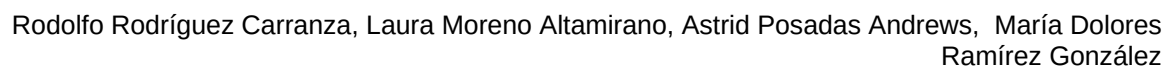
- 44. toxicología medica
- 45. farmacodependencia

Sección 11. Temas especiales

- 46. vitaminas
 - 47. farmacología pediátrica
 - 48. farmacología geriátrica
 - 49. razonamiento farmacológico
 - 50. prescripción de medicamentos
 - 51. farmacovigilancia
-

Anexo # 2. Reactivos relacionados con el contenido académico de las diferentes secciones y capítulos

Secciones y capítulos	Número de reactivo	Total de reactivos
Sección 1. Bases farmacológicas de la terapéutica		
1. Introducción	1-6	
2. Vías de administración de medicamentos	7-17	
3. Farmacocinética	18-47	
4. Farmacodinamia	48-65	
5. Interacción farmacocinética-farmacodinámica	66-70	
6. Farmacoterapia personalizada	71-87	87
Sección 2. Farmacología del sistema nervioso central		
7. Fármacos útiles en el tratamiento del dolor	88-117	
8. Fármacos útiles en tratamiento de la depresión	118-127	
9. Fármacos útiles en el tratamiento de la ansiedad	128-138	
10. Fármacos útiles en el tratamiento de las psicosis	139-151	
11. Fármacos útiles en el tratamiento de la epilepsia	152-163	
12. Fármacos útiles en el tratamiento del parkinsonismo	164-173	
13. Fármacos útiles en el tratamiento del vómito	174-179	92
Sección 3. Farmacología de la inflamación y de las alergias		
14. Fármacos útiles en el tratamiento de los procesos inflamatorios	180-212	
15. Fármacos útiles en el tratamiento de las alergias	213-223	44
Sección 4. Farmacología cardiovascular		
16. Fármacos útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial	224-241	
17. Fármacos útiles en el tratamiento de la angina de pecho	242-251	
18. Fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca	252-259	
19. Fármacos útiles en el tratamiento del edema	260-270	
20. Fármacos útiles en el tratamiento de los trastornos de la coagulación	271-283	
21. Fármacos útiles en el tratamiento de las anemias	284-288	65
Sección 5. Farmacología gastrointestinal		
22. Fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica	289-296	
23. Fármacos útiles en el tratamiento de la diarrea	297-301	
24. Fármacos útiles en el tratamiento de la hipomotilidad gastrointestinal	302-304	16
Sección 6. Farmacología respiratoria		
25. Fármacos útiles en el tratamiento del asma bronquial	305-311	
26. Fármacos útiles en el tratamiento de la tos	312-315	
27. Fármacos útiles en el tratamiento de la congestión nasal	316-318	14
Sección 7. Farmacología ocular		
28. Fármacos útiles en el tratamiento del glaucoma	319-322	
29. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones oculares	323	
30. Fármacos útiles en el tratamiento congestión ocular	324	
31. Midriáticos y ciclopléjicos	325	7
Sección 8. Farmacología endocrina		
32. Fármacos útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus	326-338	
33. Fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades tiroideas	339-342	
34. Fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades paratiroides	343-346	
35. Fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal	347-351	
36. Fármacos útiles en el tratamiento de las hiperlipidemias	352-358	
37. Situaciones endocrinológicas especiales	359-363	
38. Farmacología de la reproducción y de la motilidad uterina	364-378	53
Sección 9. Quimioterapia		
39. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas	379-406	
40. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones víricas	407-410	
41. Inmunoterapia	411-418	
42. Fármacos útiles en el tratamiento de las micosis	419-428	
43. Fármacos útiles en el tratamiento de las infecciones parasitarias	429-458	80
Sección 10. Toxicología		
44. Toxicología médica	459-475	
45. Farmacodependencia	476-484	26
Sección 11. Temas especiales		
46. Vitaminas	485-490	
47. Farmacología pediátrica	491	
48. Farmacología geriátrica	492-493	
49. Razonamiento farmacológico	494-495	
50. Prescripción de medicamentos	496-499	
51. Farmacovigilancia	500	16



25

I. INTRODUCCIÓN

Se acepta que la ciencia es una actividad creadora cuyo propósito es la comprensión de la naturaleza y cuyo producto es el conocimiento. La ciencia y el conocimiento avanzan porque los científicos se hacen preguntas cada vez más precisas y desafiantes; así, la búsqueda de un mejor conocimiento de los fenómenos naturales es interminable, ya que ante cada avance, ante cada respuesta, surgen, habitualmente, nuevas interrogantes.

La investigación científica es un proceso muy complejo. Se genera por el interés de un investigador, o de un grupo de investigadores, en encontrar respuesta a un problema, o de su deseo de avanzar el conocimiento sobre algún tema específico. Para llevar a cabo una investigación seria, válida, es necesario conocer los antecedentes que conforman y fundamentan el marco teórico (estado del arte) de la investigación, identificar claramente el problema a investigar y formular una posible explicación (hipótesis).

Identificar problemas significativos y hacer buenas preguntas e hipótesis es una cualidad muy valiosa, fundamental en la actividad científica. Cuando el problema está claramente definido, la investigación se orienta con más claridad y precisión. Para confirmar o rechazar una hipótesis, para contestar correctamente las preguntas planteadas, es necesario delinear estratégicamente una serie de experimentos (diseño experimental) que permita someter a prueba la hipótesis (supuesta explicación) planteada. Al documento que contiene todo lo anterior se le denomina protocolo de investigación.

De manera práctica el protocolo de investigación puede describirse como un documento cuyo rasgo fundamental es describir de manera clara y ordenada el proceso de investigación que se tiene pensado ejecutar. Queda claro que el protocolo de investigación se elabora antes de llevar a cabo la investigación propuesta.

En contraste, el informe o reporte de investigación, es el documento que se elabora para comunicar los resultados, la interpretación de los mismos, y las conclusiones del estudio o

investigación que se propuso en el protocolo. Además de esto, el reporte de investigación contiene todos los elementos ya descritos en el protocolo. Como se puede apreciar en el Cuadro 1, el protocolo y el reporte de investigación tienen elementos constitutivos comunes.

En esta sesión se describen y analizan los componentes básicos de ambos documentos, indicando sus propósitos y forma de desarrollarlos. Y cabe mencionar que la estructura final de un reporte o artículo de investigación depende, en buena medida, por las normas y el estilo adoptado por la revista en la que se desea publicar el estudio experimental. Por ello, es necesario consultar las instrucciones a los autores, las cuales suelen incluirse en la contraportada de todas las revistas.

Conviene reiterar que el diseño experimental es la secuencia completa de pasos o etapas para determinar las condiciones de un estudio, de tal manera que se logren respuestas precisas a las preguntas bien definidas. En general, se puede afirmar que el diseño experimental es la descripción de cómo se va a realizar la investigación. En particular, se le considera como la estrategia y procedimientos que serán utilizados para estudiar un problema y comprobar una hipótesis. Asimismo, que el diseño de un estudio consiste en decidir de antemano los procedimientos estadísticos y los criterios que se seguirán en el razonamiento para sacar conclusiones del fenómeno que se analiza.

El diseño experimental es, sin duda, la parte medular de la actividad científica y su calidad es la que permite separar al profesional del aficionado a la investigación. De hecho, la exigencia y precisión del diseño experimental es la que permite juzgar la calidad de una investigación y la validez de sus conclusiones. Por la importancia que tiene en la investigación científica, para comprender el razonamiento y la metodología de la investigación, y por su relación con los ejercicios que se incluyen en este Manual, en esta sesión se revisan también los elementos y principios básicos del diseño experimental.

Cuadro 1. Elementos constitutivos comunes del protocolo y del reporte de investigación		
Elementos	Protocolo	Reporte
A. Encabezado	+	+
B. Introducción	+	+
1. Antecedentes	+	+
2. Hipótesis	+	+
3. Objetivos	+	+
C. Material y métodos (diseño experimental)	+	+
D. Resultados	-	+
E. Discusión	-	+
F. Conclusiones	-	+
G. Resumen	-	+
H. Referencias	+	+

II. COMPONENTES BÁSICOS DE LOS DOCUMENTOS PROTOCOLO Y REPORTE DE INVESTIGACIÓN

1. Encabezado (protocolo y reporte)

El encabezado está constituido por tres elementos:

- i. Título. El título debe ser corto, informativo y preciso. Le debe dejar claro al lector los objetivos y variables centrales del estudio. Un título con estas características permite, en el caso del reporte de investigación, su correcta ubicación en los índices bibliográficos y en los sistemas de recuperación de información.
- ii. Autor y coautores. Refiere los nombres de quienes efectivamente participaron en la investigación.
- iii. Institución y dirección. Indican donde se llevó a cabo la investigación.

2. Introducción (protocolo y reporte)

En la introducción se distinguen tres componentes básicos:

i. Antecedentes. Constituyen el marco de referencia que permite ubicar el estudio en el área del conocimiento en que se inscribe el tema a desarrollar (protocolo) o desarrollado (reporte). De los antecedentes se derivan de manera lógica la justificación, la hipótesis de trabajo, y los objetivos de la investigación.

Debe incluir una revisión crítica de la literatura existente sobre el problema de investigación planteado, por lo que deberán mencionarse los hallazgos y conceptos pertinentes de estudios previos, nacionales o extranjeros, los cuales son fundamento a los estudios a realizar (protocolo) o realizados (reporte).

Para cada concepto o enunciado es necesario incluir, encerrado entre paréntesis, la referencia bibliográfica que da sustento a esa aseveración.

ii. Planteamiento del problema e hipótesis de trabajo. Una vez establecido el nivel del conocimiento que se tenga hasta el momento sobre algún aspecto específico de una disciplina, es necesario definir el problema o pregunta por resolver, y cuya respuesta o

solución permitirá avanzar el conocimiento, apoyar o descartar una hipótesis, o fundamentar alguna aplicación. Constituye la justificación científica del estudio; es decir lo que fundamenta la necesidad de realizar la investigación para generar conocimientos que den lugar a un avance en el conocimiento existente.

Una hipótesis de investigación representa un elemento fundamental en el proceso de investigación. Después de formular un problema, el investigador enuncia la hipótesis, que orientará el proceso y permitirá llegar a conclusiones concretas del proyecto que se tiene planeado desarrollar. La hipótesis es el elemento que condiciona el diseño de la investigación y responde provisionalmente al problema, verdadero motor de la investigación. Una hipótesis explícita es la guía de la investigación, puesto que establece los límites, enfoca el problema y ayuda a organizar el pensamiento.

iii. Objetivos. Una vez seleccionado y definido el problema a investigar, se deberán formular los objetivos de la investigación, los cuales establecen la finalidad del proyecto. Exige definir qué es lo que se quiere lograr a través de la investigación. Cada objetivo debe ser un enunciado claro y preciso de las metas que se persiguen (por ejemplo: comparar, establecer, determinar, etcétera).

3. Material y Métodos (protocolo y reporte)

Esta sección contiene algunos elementos comunes al protocolo y al reporte de investigación. Cuando no sea el caso, se harán las aclaraciones correspondientes. Cabe mencionar que, con criterio práctico, a las manipulaciones que lleva a cabo el experimentador se les denominará genéricamente tratamiento. Al resultado de un tratamiento particular se le aplicará el término de efecto.

En la descripción de métodos, en el protocolo y en el reporte de investigación deben quedar muy claros los aspectos básicos del diseño experimental que se empleará (protocolo) o que fue empleado (reporte). Aquí se describen algunos elementos básicos del diseño experimental.

i. Sujetos, Técnicas o Métodos Empleados, Materiales

En ambos documentos deben describirse las características que deben satisfacer todas las unidades experimentales para representar a la población objeto del estudio (definición de la muestra). La población objeto del estudio (hombres, animales) se elige en función de los objetivos e hipótesis de trabajo, por lo que es necesario definir las características particulares que deben reunir los sujetos que constituyan la muestra de la población seleccionada. Con su descripción quedan explícitos los criterios de inclusión y exclusión.

a. Sujetos

Cuando se emplean animales de laboratorio es necesario indicar especie, cepa, género, edad, peso, dieta, estado de salud, origen, etcétera. Cuanto más precisos sean los criterios de inclusión mayor será la homogeneidad de la muestra y menos variables influirán en las mediciones. También deben especificarse las condiciones de los individuos previas al experimento; tales como dieta, ciclo luz-oscuridad, no exposición previa a otros tratamientos, etcétera.

Consideraciones similares se aplican en la selección de sujetos humanos que participan en una investigación; en este caso, cuando el estudio se refiere a la participación de individuos enfermos, se deben establecer las características clínicas más importantes del padecimiento motivo de la investigación y señalar claramente diversos aspectos: evolución del padecimiento, gravedad, datos de laboratorio, de gabinete, etcétera.

b. Técnicas y métodos

Las técnicas y métodos de estudio seleccionados deben estar acordes con el problema que se va a analizar y con los objetivos de la investigación. En algunas ocasiones sólo es necesario mencionarlos en forma general; en otros casos se necesita describirlos con detalle. En todos los casos, las técnicas seleccionadas deberán ser precisas, confiables y reproducibles.

Además, es necesario justificar la selección de

las técnicas de medición empleados. Se recomienda seguir una secuencia lógica en la descripción de los métodos y proporcionar los detalles suficientes para que un investigador ajeno los pueda repetir, o por lo menos juzgar la confiabilidad de los mismos y, por lo tanto, de los resultados. En muchas ocasiones el mejor orden es el cronológico; es decir, primer procedimiento, segundo procedimiento, etcétera; en otras se prefiere describir diferentes procedimientos en forma simultánea. En cualquier caso, lo más importante es una descripción ordenada y clara, que no confunda al lector.

Es necesario tomar en cuenta que los lectores potenciales pueden ser personas con experiencia equivalente, de tal manera que no es necesario describir con detalle aspectos muy comunes (técnicas de administración), que pueden resultar tediosos. Utilice su criterio y decida qué tanto y qué debe describirse de cada procedimiento.

Otro aspecto importante en esta sección son las variables que son los elementos medibles en el estudio y deben seleccionarse en función de los objetivos planteados. En la selección de variables se consideran diversos aspectos y se recomienda aclararlas mediante definiciones operacionales y determinar el tipo de escala empleada para medirla (ejemplos: % de actividad en relación al grupo control; g de tensión; mm de Hg, etcétera). De esta manera se tendrá claridad en la información y, además, el trabajo realizado podrá ser interpretado y reproducido por otros investigadores.

También es muy importante mencionar en esta sección el análisis estadístico que se aplicará (protocolo) o que fue aplicado (reporte).

c. Materiales

Aquí se describen los materiales que se utilizarán (protocolo) o fueron utilizados (reporte) para llevar a cabo la investigación: equipo, reactivos, fármacos, etcétera. El texto debe incluir los nombres y direcciones de los fabricantes o proveedores del equipo o fármacos; use el nombre derivado de la clasificación más conocida y emplee el nombre genérico para los casos particulares (fluoxetina, ácido acetilsalicílico, etcétera). En ciertas ocasiones conviene mencionar el

nombre químico, úselo sólo en la primera vez en que se menciona en el texto; después emplee el nombre genérico, y, en general, evite mencionar el nombre comercial.

ii. Grupo control

Una vez definidos los criterios de inclusión, los individuos seleccionados tienen que dividirse en dos o más grupos de tal manera que, en todos sentidos, sean comparables. El estudio puede referirse al análisis comparativo de los efectos de dos tratamientos, de varias dosis de un fármaco, o de un tratamiento contra un placebo. Un buen diseño experimental implica, siempre que esto sea posible o lógico, la presencia de un grupo control; es decir, la inclusión en el mismo experimento de un grupo de animales o de individuos que sirvan como referencia para comparar los efectos de un tratamiento.

iii. Distribución al azar

El incluir un grupo control no es suficiente, el buen diseño experimental considera y toma las medidas necesarias para que se observe equivalencia entre el grupo control y los grupos tratados. De otra forma, las posibles diferencias en los resultados podrían reflejar solamente diferencias intrínsecas entre los sujetos. El inconsciente del investigador puede jugar un papel importante en la selección de los sujetos incluidos en cada uno de los grupos. Esto puede ocurrir a nivel clínico y también cuando se emplean animales de laboratorio. La acción de dividir un lote de ratones para incluirlos en los grupos experimentales puede originar variaciones importantes entre cada uno de ellos. Por ejemplo, ciertas características de los animales como peso, movilidad, facilidad de manejo, etcétera, influyen claramente en la selección por parte del investigador.

La única forma de estructurar grupos equivalentes es la distribución al azar. Su propósito principal es que ninguna de las características propias del sujeto defina su asignación a grupos determinados. Los procedimientos más sencillos para llevar a cabo una distribución aleatoria se refieren al empleo de monedas, dados, cartas, etcétera; sin embargo, el procedimiento más versátil y universalmente aceptado es el de tablas de números aleatorios. Estas tablas consisten en

una secuencia de dígitos generada por un sistema que asegura la misma probabilidad para que cualquier dígito aparezca en cualquier punto de la secuencia (ver al final de esta sesión).

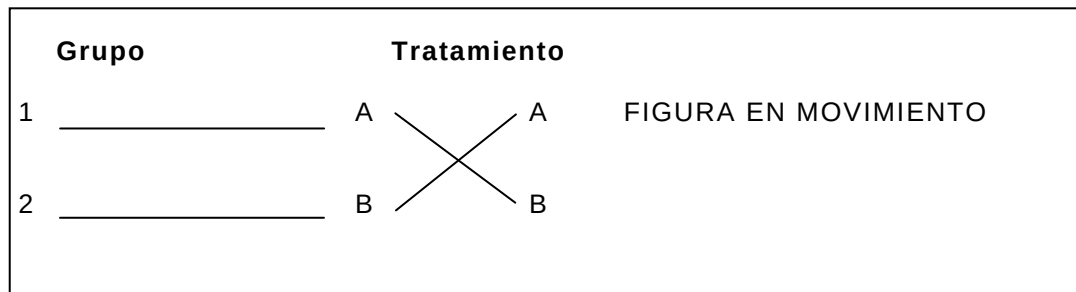
iv. Diseño balanceado

Aún cuando los individuos hayan sido asignados apropiadamente a los distintos grupos en estudio, existe la posibilidad de que accidentalmente se presenten diferencias importantes entre ellos (edad, peso, etcétera), particularmente cuando se tenga un número reducido de sujetos por grupo. En tales casos, las diferencias en el efecto pueden ser debidas

a las diferencias entre los grupos y no consecuencia de un tratamiento. El diseño balanceado se emplea para aumentar la homogeneidad de los individuos incluidos en el estudio y, por ello, para disminuir la variabilidad.

Una de sus formas más sencillas es la de la técnica cruzada, en la cual el estudio se lleva a cabo en dos etapas. En la primera, un grupo de animales sirve como control y el otro como tratado. En la segunda, simplemente se invierten las condiciones. Este tipo de diseño permite comparar las diferencias de respuesta entre individuos y disminuir la influencia de las diferencias intrínsecas dentro de los grupos.

Desde luego, existen muchas otras estrategias para balancear un experimento.



v. Equivalencia de las condiciones experimentales

En la mayoría de los experimentos farmacológicos se busca conocer los efectos de un tratamiento específico, por lo que en la planeación y desarrollo de un experimento se debe garantizar, hasta donde sea posible, que ningún otro factor ajeno al tratamiento contribuya al efecto observado. Este objetivo casi nunca se cumple cabalmente, ya que un buen número de influencias externas están presentes. Por ello, una regla básica diseño experimental es asegurar que las influencias externas, excepto la del tratamiento a prueba, actúen equitativamente sobre todos los sujetos en el experimento. La luz, la temperatura, la oscuridad, el ruido y otros factores ambientales pueden influir significativamente en los resultados.

vi. Equivalencia de los procedimientos experimentales

Los procedimientos que se llevan a cabo con los individuos asignados a los distintos grupos han de ser idénticos en todos sentidos, excepto el tratamiento a prueba. En los animales de laboratorio es indispensable que el tipo, secuencia e intensidad de las manipulaciones, vía, volumen y frecuencia de administración, intervalo entre los tratamientos, momento del día, del año, relación con la ingesta de alimentos, etcétera, sean equivalentes en los distintos grupos. De hecho, si el tratamiento bajo estudio incluye un procedimiento quirúrgico, los animales del grupo control deben someterse a un procedimiento equivalente (grupos "sham").

A nivel clínico también es indispensable homogeneizar los procedimientos experimentales. Y cabe subrayar que la atención y el apoyo prestados a los individuos que participan en un estudio siempre deben ser equiparables. En el ser humano, los detalles de la atención médica influyen

claramente en las manifestaciones de un padecimiento y en los resultados de un estudio, particularmente cuando la investigación analiza aspectos subjetivos como dolor, estado de ánimo, ansiedad, etcétera.

vii. Ensayos ciegos

Una técnica útil para evitar que los prejuicios, conscientes e inconscientes, del investigador influyan en el desarrollo de un experimento y, en consecuencia, en los efectos de un tratamiento es el ensayo ciego. Este procedimiento permite la comparación efectiva entre dos tratamientos o entre un tratamiento y un placebo y se fundamenta en un diseño que emplea material codificado con el propósito de que el paciente que participa en el estudio no identifique el tratamiento específico que le fue asignado (ciego).

El ensayo doble ciego intenta que ni el investigador ni los voluntarios conozcan como fueron asignados los tratamientos. Aún en este tipo de diseño el sistema no es totalmente seguro. En la investigación que utiliza seres humanos la predisposición del individuo participante es difícil de eliminar, ya que tiene información acerca del experimento y de las expectativas del tratamiento. Por otro lado, en algunas situaciones experimentales, particularmente en el campo clínico, no es fácil o no es conveniente mantener las condiciones totalmente ciegas.

viii. Otros elementos del protocolo de investigación

Además de todo lo anterior, debe considerarse que, en lo general, una investigación consume varias semanas, meses y aún años para su terminación. Por lo tanto, requiere de diferentes tipos de actividad, tiempos, recursos humanos, materiales y financieros. Los aspectos relacionados con los recursos y la logística, indispensables en el protocolo no serán tratados en esta sesión.

El último aspecto a considerar, pero no menos importante, se refiere a los estudios que utilizan seres humanos. El propósito principal de la investigación en seres humanos es el obtener información útil y relevante y, así, desarrollar un cuerpo de conocimientos que los beneficie directamente. La investigación en seres humanos se justifica académicamente

por la falta de una población alterna en donde resulte posible estudiar al hombre en sus diferentes etapas de desarrollo (feto, crecimiento, adolescencia, embarazo, vejez, etcétera) y en sus estados de salud y enfermedad. De hecho no existen modelos animales verdaderamente equivalentes a dichas situaciones.

En general, se acepta que la investigación en seres humanos se puede llevar a cabo cuando: 1) los resultados de la investigación beneficien directamente a los sujetos que participan en ella; y 2) los conocimientos generados sean útiles para otros individuos, para la comunidad, o para el avance de la ciencia en general.

Los estudios que utilizan seres humanos deberán describir claramente los riesgos y los beneficios de la investigación que se pretende llevar a cabo, estableciendo un valor preciso para esta relación. En ocasiones el riesgo es pequeño, como la tensión psicológica que se produce al obtener una muestra de sangre; en otras el riesgo es elevado, como el que se presenta cuando se administra por primera vez al ser humano una nueva molécula.

Las características de cada estudio permitirán clasificarlo en varios niveles, desde aquél claramente permisible hasta aquél en el que la relación riesgo/beneficio lo hace inaceptable y no se autoriza por los comités científicos y/o de ética establecidos oficialmente en todos los centros hospitalarios que realizan investigación clínica.

Con el fin de establecer cuidadosamente la relación riesgo/beneficio, se revisan y se determina, entre otros, los siguientes aspectos:

1) que el investigador responsable conoce las implicaciones éticas del estudio, tanto en los medios utilizados como en los objetivos finales, y que éstos están descritos claramente en el protocolo de investigación;

2) que se está ofreciendo una protección máxima a los sujetos que participan en el estudio y que se garantice la confidencialidad de su participación;

3) que el individuo ejerza libremente su derecho a decidir si participa en el estudio, de continuar o de retirarse cuando lo considere pertinente. Esto implica que el sujeto tiene total

comprensión de los posibles riesgos del estudio y de las consecuencias que dichos riesgos puedan tener para él y para su familia. El consentimiento informado es el documento oficial que garantiza la participación libre y voluntaria de un ser humano en una investigación específica;

4) que se tenga cuidado especial con aquellos sujetos altamente vulnerables, detallando los procedimientos que se seguirán para evitar el abuso de su situación. Entre ellos se encuentran: fetos, niños, pacientes psiquiátricos; asimismo, pacientes que por su condición estén sobre-inducidos a aceptar (prisioneros, empleados, estudiantes, militares, personas de escasos recursos económicos). Sólo en casos de excepción, se autoriza la investigación en fetos, niños y mujeres embarazadas;

5) que cuando existan riesgos para el paciente, para el investigador o para el personal que participa en el estudio por el uso de materiales peligrosos (patógenos, mutágenos, radioactivos, explosivos), o por las técnicas utilizadas (riesgos para la salud o la vida), éstos deberán estar claramente descritos, así como los procedimientos de protección contra dichos riesgos;

6) que se trata de un estudio trascendente, bien planeado, en el que el investigador responsable y los colaboradores estén plenamente capacitados profesionalmente para llevarlo a cabo; y

7) que se cumplan los señalamientos de los códigos éticos internacionales (declaración de Helsinki, 1964; Tokio, 1975). En nuestro país que se cumpla lo indicado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Por todo lo anterior, los protocolos de investigación son revisados en cuanto a sus méritos académicos y principios éticos por un comité científico-ético formado por expertos en el área de competencia del estudio, garantizando la imparcialidad y confidencialidad de la revisión.

4. Resultados (reporte)

Esta sección debe contener una descripción completa, coherente, objetiva y comprensible

de los resultados de la investigación. Para su desarrollo es necesario ordenar los resultados en cuadros y figuras; describir los hallazgos más significativos; hacer alguna indicación de su propósito y relevancia con relación a los objetivos e hipótesis planteadas. En esta sección se deben establecer las comparaciones y correlaciones entre las variables en estudio.

Es necesario describir los resultados en un orden lógico y remarcar las observaciones directamente relacionadas con los aspectos que serán discutidos. También es necesario mantener una estrecha relación entre el texto y las tablas y figuras incluidas en el reporte. No repetir en el texto la evidencia numérica contenida en las tablas y figuras y evitar una descripción larga y tediosa.

En un estudio cuantitativo, los resultados suelen presentarse como valores derivados de las mediciones efectuadas por un proceso de compactación de datos. Es responsabilidad del autor: 1) explicar el procedimiento empleado para convertir las mediciones en resultados; 2) reportar los resultados en forma estrechamente relacionada con las cantidades experimentales observadas de tal manera que el grado de variación experimental pueda ser apreciada; y 3) dar una estimación de la precisión y confiabilidad de los resultados (análisis estadístico).

5. Discusión (reporte)

En esta sección se analiza la congruencia entre los resultados obtenidos, los objetivos y la hipótesis planteada. Por ello, su redacción debe efectuarse después de una reflexión cuidadosa, analítica, sobre los resultados y el nivel de conocimientos disponibles sobre el tema.

Se requiere revisar cuidadosamente la validez de los resultados, comentar su significado y relacionarlo con la información disponible en la literatura. No debe repetirse lo que ya se describió en resultados, ni esconder o suprimir las discrepancias entre los datos obtenidos en el estudio y los reportados por otros investigadores. Tratar de explicar los resultados obtenidos o bien admitir su incapacidad para hacerlo. Si es necesario pueden cuestionarse los fundamentos de otros estudios experimentales y se recomienda ser

muy cuidadoso y preciso al referir los trabajos publicados por otros investigadores. En general, una discusión aceptable de los resultados de un trabajo de investigación contiene los siguientes elementos: señalamiento de los hallazgos más importantes, fuerza y debilidad de la investigación realizada, relación con los resultados de otros autores, interpretación de los resultados (mecanismos e implicaciones biológicas y/o clínicas), preguntas sin contestar y conclusiones.

6. Resumen (reporte)

Además de un encabezado completo, el resumen incluye: 1) una relación muy breve del propósito de la investigación; 2) descripción breve de las técnicas más importantes y el manejo de las variables involucradas; 3) descripción de los resultados más significativos; y 4) conclusiones. La extensión total no debe exceder de 30 líneas, hoja tamaño carta, a renglón seguido (menos de 250 caracteres). En la mayoría de las revistas, el resumen antecede al cuerpo del manuscrito.

7. Referencias bibliográficas (protocolo y reporte)

Es un componente indispensable del protocolo y del reporte de investigación. Refiere los artículos consultados y citados. Las referencias se enlistan en orden alfabético (autores) o por orden de cita en el texto. La referencia bibliográfica debe estar completa y bien estructurada (ver la Sesión No. 2 de este manual).

III. OBJETIVOS DE ESTA SESIÓN

1. Conocer los componentes básicos del protocolo y del reporte de investigación.
2. Identificar en un artículo de investigación los componentes básicos del reporte de investigación, incluido el diseño experimental.
3. Aplicar los conocimientos adquiridos para juzgar la calidad un artículo de investigación publicado en una revista especializada.

4. Utilizar apropiadamente el procedimiento de muestreo, empleando la tabla de números aleatorios.

IV. COMPETENCIAS DEL ALUMNO

1. Reconoce los elementos constitutivos del protocolo y del reporte de investigación
2. Reconoce los elementos básicos del diseño experimental
3. Reconoce los elementos que permiten juzgar la calidad de un artículo de investigación
4. Elabora correctamente un protocolo y un reporte de investigación

V. DESARROLLO DEL EJERCICIO

- a) Material:
 - Manual de laboratorio.
 - Copia de algún artículo de investigación publicado en una revista especializada.
- b) Ejercicio:
 - Entre al portal PubMed y seleccione libremente el artículo de investigación.
 - Grabe el archivo en un CD o en su USB.
 - En la página final de este ejercicio anote la referencia bibliográfica completa usando el sistema Vancouver del artículo seleccionado.
 - En el artículo de investigación seleccionado, identifique y marque con colores los componentes fundamentales de un reporte de investigación. En la página final de esta sesión, anote, en su caso, las diferencias con los que aquí se describieron.
 - En la sección de introducción de su artículo se identifique y marque con diferentes colores el problema por estudiar, la hipótesis de trabajo y los objetivos del estudio. Anótelos en la última página de este ejercicio
 - Revise cuidadosamente la sección de métodos e identifique y marque con diferentes

colores los componentes del diseño experimental considerados en dicho artículo.

En la página final de esta sesión, anote los componentes del diseño experimental considerados en su artículo.

- Después de leer cuidadosamente su artículo, opine sobre la claridad de la redacción.

- Revise cuidadosamente las tablas de números aleatorios incluidas en su Manual (ver Apéndice). Atendiendo a las indicaciones de su profesor, efectúe los ejercicios que sean necesarios para que se familiarice con su manejo.

VI. REFERENCIAS

Barabas A, Calnan J. Writing medical papers: a practical guide. Londres: Heinemann Medical Books; 1973.

Day RA. Como escribir y publicar trabajos científicos. 3a. ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 1990.

Goldstein A. Biostatistics: an introductory text. Nueva York: Macmillan; 1964.

O'Connor M, Woodford FP. Writing scientific papers in English. Amsterdam: Elsevier-Excerpta Medica-North Holland; 1978.

Organización Panamericana de la Salud. Guía para escribir un protocolo de investigación. www.ops-oms.org

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Secretaría de Salud; 1987.

REPORTE DE LA SESIÓN # 2. PROTOCOLO Y REPORTE DE INVESTIGACIÓN

1. Referencia bibliográfica _____

2. Comentarios sobre los componentes del reporte de investigación _____

3. Comentarios sobre el diseño experimental _____

4. Problema a estudiar, hipótesis de trabajo y objetivos del estudio _____

5. Comentarios sobre la claridad de la redacción _____

6. Conclusión más importante del estudio _____

CUADRO 4. TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS (1-500)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	267	205	334	486	127	104	11	133	353	372	432	81	18	94	431	338	387	15	354	37
2	110	346	313	57	331	111	409	217	160	396	214	207	365	337	266	364	388	173	95	337
3	10	85	351	345	389	212	389	251	127	338	347	105	404	327	224	457	46	381	472	125
4	332	133	326	261	249	108	138	153	52	63	100	14	294	215	181	177	118	455	221	278
5	145	128	15	347	443	363	277	407	301	42	368	179	198	229	22	303	444	102	124	360
6	357	411	96	79	474	111	242	134	414	258	359	215	347	38	205	267	10	385	333	365
7	252	153	379	248	137	62	336	192	394	366	125	428	82	462	350	157	440	31	434	311
8	131	397	211	83	330	282	149	488	382	385	60	206	156	463	344	359	19	201	287	279
9	434	5	213	127	446	493	274	302	119	214	420	10	71	190	392	301	379	334	381	441
10	38	139	211	297	8	109	112	398	237	284	205	484	119	428	442	436	309	326	356	82
11	85	217	181	454	474	309	486	48	91	35	479	369	212	325	430	210	420	111	222	389
12	438	258	441	497	180	375	303	477	313	408	323	97	303	15	282	434	81	142	243	192
13	372	322	36	490	350	434	211	96	134	152	312	219	114	121	279	285	13	154	495	54
14	17	108	298	494	103	326	202	88	168	207	239	337	465	118	357	45	74	27	397	381
15	224	129	75	42	497	139	61	429	460	160	299	471	394	390	420	382	391	265	304	431
16	418	146	344	422	226	159	409	183	144	137	323	458	244	343	448	84	378	497	77	324
17	421	457	356	124	50	344	461	282	155	377	400	468	452	209	205	355	361	242	400	460
18	448	25	278	101	223	83	214	247	354	115	267	342	245	15	401	349	221	190	443	428
19	449	205	119	331	460	334	335	382	464	440	158	48	451	475	379	380	270	257	16	383
20	466	175	113	78	381	137	248	38	148	498	45	71	405	283	41	436	177	9	489	465
21	49	437	32	110	11	235	378	170	292	152	473	66	191	394	251	23	185	28	498	304
22	75	319	62	348	36	373	73	172	140	353	321	371	314	200	156	230	16	88	147	298
23	220	472	185	101	360	43	349	488	298	33	12	393	417	409	70	320	87	367	38	128
24	76	278	425	476	141	384	201	242	285	170	385	7	87	211	212	115	436	210	162	66
25	207	79	43	160	43	152	441	333	20	138	378	339	339	170	136	375	130	149	476	358
26	115	123	264	341	315	460	81	440	411	381	86	35	419	15	196	230	143	355	321	98
27	302	63	458	477	200	103	287	94	137	94	8	315	229	114	395	480	489	107	159	329
28	250	207	211	76	345	53	46	108	232	129	181	264	276	336	178	84	435	267	264	174

29	170	410	96	180	292	463	58	102	267	463	30	462	237	62	52	30	403	93	378	447
30	320	343	97	273	105	188	351	415	496	303	325	9	228	385	301	17	198	141	65	27
31	462	381	429	495	288	263	426	365	410	172	375	407	209	207	129	166	98	195	83	137
32	100	237	179	422	224	399	156	96	422	348	97	380	48	66	202	463	322	425	262	428
33	320	350	241	469	250	478	221	346	266	176	378	212	16	39	469	413	431	39	104	114
34	203	91	210	431	55	5	46	2	331	418	381	384	212	484	251	240	386	58	7	361
35	492	93	458	34	47	169	105	75	70	202	140	430	395	481	157	47	310	452	18	272
36	120	343	394	306	349	419	49	348	366	355	220	343	322	85	474	114	256	489	403	169
37	172	343	408	272	481	89	459	42	55	259	209	446	407	41	108	73	406	450	330	328
38	37	35	98	46	468	403	200	97	378	249	470	79	165	60	272	488	173	7	54	393
39	167	100	61	224	497	260	391	56	481	304	232	423	206	232	35	39	351	1	10	182
40	452	469	491	283	483	205	414	6	54	361	299	325	458	433	383	302	435	308	457	79
41	189	150	68	32	182	164	35	271	50	478	386	467	333	175	416	69	276	30	314	430
42	58	445	425	383	12	448	314	138	313	492	395	213	9	104	162	195	338	213	26	407
43	454	142	371	154	316	152	438	352	17	283	414	362	303	415	135	496	248	203	337	483
44	400	227	167	130	224	209	399	398	228	59	214	55	105	470	197	351	155	122	108	121
45	467	12	476	32	311	161	366	476	24	266	232	120	34	245	475	17	193	459	497	296
46	456	216	244	201	411	324	223	12	14	268	194	354	386	454	166	465	47	72	360	281
47	327	204	238	269	451	473	315	270	239	201	182	166	458	114	160	208	97	67	175	353
48	91	36	248	80	209	180	401	439	282	45	143	210	211	298	442	87	204	480	155	87
49	142	55	165	253	317	177	247	211	299	12	449	120	478	22	44	200	18	173	129	182
50	25	161	162	457	172	122	202	215	182	81	93	122	61	397	266	263	300	302	106	141
51	290	133	366	477	67	269	113	391	420	120	97	228	311	200	262	409	225	169	7	21
52	396	484	262	484	308	484	452	470	331	264	423	7	71	91	46	9	186	79	420	489
53	303	443	306	262	390	117	235	139	148	321	463	66	91	104	89	367	486	102	258	363
54	36	213	203	48	269	430	251	40	494	11	295	107	99	52	419	121	347	119	57	474
55	27	326	433	345	415	368	347	338	66	23	441	119	374	19	352	208	355	12	122	463
56	463	386	174	460	211	376	83	490	306	242	71	153	105	194	189	245	393	204	385	234
57	103	61	355	236	285	77	240	226	424	132	352	7	110	99	331	310	205	23	190	36
58	104	3	401	314	246	372	290	412	467	185	85	225	307	132	234	331	374	424	393	418
59	252	128	484	315	227	302	290	404	432	40	286	7	291	114	334	307	59	41	282	449

60	465	230	155	166	260	372	131	136	91	289	293	252	19	28	189	22	387	334	87	327
61	440	258	301	358	250	283	128	416	473	379	7	132	18	140	369	397	371	425	270	39
62	1	162	241	234	96	365	468	470	107	446	158	372	52	161	337	423	312	161	442	138
63	251	98	340	215	74	399	164	186	184	211	255	276	201	148	133	460	71	53	261	330
64	10	35	364	452	392	42	306	390	67	357	329	217	73	372	309	455	49	268	489	269
65	269	426	265	411	331	396	228	100	68	441	475	223	88	209	104	380	418	402	49	340
66	74	82	143	278	106	412	59	275	324	172	331	147	348	463	498	276	248	246	379	70
67	26	263	117	181	334	53	233	366	238	5	112	457	259	415	271	53	320	364	132	450
68	219	426	30	158	326	313	279	269	24	211	244	57	201	261	409	232	194	206	190	10
69	184	279	218	190	335	367	59	474	251	220	143	397	335	495	354	174	136	490	360	353
70	388	163	499	268	412	281	331	383	122	467	226	220	192	376	38	471	159	298	149	428
71	190	342	46	485	426	44	98	219	42	149	336	380	457	376	38	213	124	441	138	326
72	362	444	238	108	416	150	80	492	256	361	381	106	328	136	335	29	155	325	466	276
73	86	235	448	489	213	70	317	285	218	158	112	133	411	111	97	215	166	90	270	266
74	312	160	269	239	133	386	474	9	155	234	398	367	380	209	345	196	47	338	434	341
75	218	261	221	155	134	447	232	10	380	90	331	17	253	289	181	428	183	441	386	441
76	290	373	432	71	295	269	6	493	246	306	150	485	295	277	117	264	131	349	486	89
77	157	81	87	207	500	104	209	257	433	370	158	104	344	394	141	452	481	126	226	380
78	371	325	430	245	229	232	372	40	24	387	96	82	15	41	160	221	346	116	267	108
79	357	250	378	271	5	109	199	432	242	492	10	453	426	264	100	314	110	191	208	73
80	136	1	364	385	377	493	15	351	363	226	28	110	17	63	284	54	345	108	171	199
81	343	330	328	373	113	43	408	471	489	213	257	482	108	250	448	438	319	441	422	286
82	9	388	382	433	151	338	432	498	339	143	393	234	59	67	9	346	456	124	23	61
83	56	69	129	338	423	98	263	364	413	469	219	150	306	57	349	370	382	107	177	248
84	392	483	383	474	56	278	250	251	144	256	318	336	81	404	471	64	413	477	221	120
85	9	445	346	126	488	262	72	80	430	132	404	156	130	227	79	57	353	146	435	128
86	229	247	147	6	311	255	280	292	51	396	118	232	311	290	280	258	134	466	344	486
87	407	316	251	390	149	14	86	275	394	491	480	111	56	410	221	440	188	396	268	315
88	242	328	388	388	226	315	281	128	460	406	174	63	411	1	405	401	379	124	167	354
89	339	226	37	459	252	14	262	61	49	329	220	78	79	95	296	483	422	362	358	294
90	303	209	121	146	92	451	469	139	314	311	39	206	398	191	236	183	262	171	394	276

91	239	410	177	492	136	417	130	263	190	133	221	293	278	416	113	472	81	459	10	347
92	303	123	63	352	417	114	420	287	76	356	407	93	475	24	270	88	143	76	290	110
93	442	421	233	355	310	208	315	211	3	426	83	488	89	306	216	172	479	101	382	50
94	233	493	151	486	238	379	395	299	164	499	180	439	380	77	454	128	270	459	272	445
95	312	46	295	192	308	135	224	272	466	7	78	439	362	217	434	134	285	248	146	378
96	124	270	287	69	134	236	265	183	324	495	162	146	346	30	124	200	160	213	363	361
97	68	107	409	72	137	387	104	433	271	340	341	266	195	271	136	86	324	44	360	393
98	443	100	155	175	113	157	93	70	306	297	430	400	484	79	144	55	424	95	414	398
99	414	144	233	44	16	481	93	153	111	374	399	369	243	357	468	237	499	436	244	163
100	500	183	279	216	66	102	462	181	400	162	135	92	347	120	131	433	115	429	401	306

FUENTES DE INFORMACIÓN. Parte I.

CLASIFICACIÓN. ESTRUCTURA DE LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS



Consuelo Izazola Conde, José Luis Figueroa Hernández

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Las competencias que el estudiante de medicina debe desarrollar, y en las que tiene relevancia la asignatura de Farmacología, son: 1) saber comunicar de manera efectiva, 2) habilidades básicas clínicas, 3) utilizar los conocimientos científicos para guiar diagnóstico, manejo, terapéutica y revención, 4) ser capaz de aprender y mantenerse actualizado de por vida, 5) ser capaz de solucionar problemas, 5) juicio ético y 6) profesionalismo.

El desarrollo del conocimiento, habilidades y actitudes esenciales ("core") en Farmacología también han sido destacadas en el desarrollo de competencias del médico.

El conocimiento esencial en Farmacología se refiere a aquel que es necesario para elaborar planes terapéuticos razonados y óptimos; incluye la organización de la información útil y el reconocimiento de la falta de ésta. Las habilidades esenciales son en muchos sentidos semejantes al conocimiento esencial, y se deben seguir aprendiendo y utilizando paralelamente al desarrollo de habilidades en la práctica de la terapéutica racional. Las actitudes esenciales, incluyen actitudes hacia lo que constituye información válida, la información que puede ser errónea y cuál es la nueva información que debe ser adquirida de fuentes confiables.

La literatura médica es una fuente muy valiosa de conocimiento, por lo que el médico y el estudiante de medicina deben familiarizarse con las fuentes de información más relevantes para la actualización de los conocimientos que se requieren para un ejercicio responsable de la medicina. La cantidad de información biomédica que se genera anualmente, incluye varios cientos de miles de artículos publicados en varios miles de revistas. Medline indiza aproximadamente 5,400 revistas. La información biomédica suele incrementarse geométricamente y la información en farmacología no es la excepción. Los conocimientos sobre fármacos, sean o no medicamentos, ya sea nuevos o sobre características de los que ya tienen años de uso, se encuentra en continua expansión. Entre 1970 y 2000 fueron publicados 2, 781, 274 artículos con la palabra "pharmacology"; en los últimos diez años (2000-2010) se han

publicado 1, 606, 002; es decir, más de la mitad del número de artículos, en la tercera parte del tiempo.

La farmacología básica y clínica, representan áreas a las que el médico tiene que recurrir para tomar decisiones terapéuticas de manera razonada. Es importante que el estudiante de medicina se familiarice con las principales fuentes de información en farmacología y que, desde y durante sus cursos de pregrado, vaya desarrollando el hábito de realizar las búsquedas y consultas bibliográficas que satisfagan su necesidad de conocimiento. Es importante que el alumno desarrolle la capacidad de identificar información válida y relevante, distinga los hechos bien establecidos de aquellos que carecen de sentido, y logre la síntesis juiciosa y razonada de la información disponible; además debe evitar la aplicación ciega de los axiomas establecidos y la tendencia a sólo memorizar datos.

II. OBJETIVO DE LA SESIÓN

El alumno conocerá las diferentes fuentes de información en el área de la farmacología y sus diferentes características.

III. COMPETENCIAS

1. Distingue las principales fuentes de información biomédica primarias, secundarias y terciarias con contenidos de Farmacología y Terapéutica.
2. Identifica las publicaciones periódicas con contenido relevante en el área de la Farmacología.
3. Sabe escribir las referencias de la bibliografía que consulta, principalmente en libros y revistas.
4. Reconoce su capacidad para comprender y/o traducir diferentes fragmentos de texto extraídos de la literatura biomédica.

5. Distingue elementos importantes de un artículo publicado en algunas de las revistas a las que tenga acceso durante la práctica y que se refieran a un tema farmacológico.

6. Reconoce el significado del factor de impacto de las revistas biomédicas y sabe consultar el índice que reporta el factor de impacto de las mismas.

IV. CLASIFICACIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN

La información puede obtenerse de una variedad de fuentes que se clasifican como primarias, secundarias y terciarias.

Las fuentes de información primarias son aquellas que contienen información original, como reportes o informes de investigación, memorias de congresos, revistas con artículos de investigación y libros.

Las fuentes de información secundaria incluyen a aquellas dedicadas a la organización de fuentes primarias; en algunos casos se consideran fuente secundarias a aquellas fuentes que hacen interpretaciones de las fuentes primarias (libros, enciclopedias). En general, son: índices, catálogos, bases de datos (Medline).

Las fuentes de información terciarias se refieren a aquellas que contienen información sobre las fuentes secundarias, pueden ser índices de índices. Son ejemplos: Pubmed, que contiene a Medline y otros índices, ISI Web of Science que contiene a la base de datos de Current Contents, Biological Abstracts, Journal Citation Reports y otros.

Entre las fuentes de información primarias en farmacología, destacan las revistas. Una característica que debe cumplir una revista de buena calidad es la de contar con el respaldo de un Comité Editorial, conformado por miembros distinguidos de la comunidad científica, expertos en los temas centrales de la revista. Tal comité, que se apoya en juicios de árbitros externos (pares, peer review), tiene como función principal la de revisar críticamente el contenido de los artículos que se pretende publicar en la revista en cuestión. A los miembros del Comité Editorial, por su

calidad de expertos, se les confiere la autoridad para aceptar o rechazar artículos en atención a la originalidad, calidad y trascendencia de su contenido. La evaluación crítica, independiente y no sesgada, es una parte fundamental del trabajo académico. La revisión por pares puede ser considerada como una extensión importante del proceso científico; ayuda a los editores a decidir cuáles manuscritos son adecuados para sus revistas y también ayuda a autores y editores a mejorar la calidad de sus reportes (artículos por publicar).

Otra forma de juzgar la calidad de una revista es el número de citas que, en la literatura internacional, merecen los artículos publicados en ella; con algunas excepciones, existe una relación directa entre el número de citas que recibe un artículo y la importancia y calidad de la información contenida en él mismo. La idea de un factor de impacto fue mencionada por primera vez en 1955 por Eugene Garfield. En la década de los 60 el factor de impacto ya había sido creado y utilizado para decidir que revistas debían ser incluidas en un índice, específicamente, el Science Citation Index.

El factor de impacto de una revista se basa en dos elementos: el **numerador** que es el número de citas en el año presente (el que corre en el momento de calcular el factor) a todos los artículos publicados en los dos años previos y el **denominador** que es el número de artículos publicados en la revista en esos dos años. El número de veces que un artículo es citado en la literatura puede ser utilizado (y se ha hecho) como una medida aproximada de su importancia. Entre 38 millones de citas referidas entre 1900 y 2005, sólo 0.5% correspondieron a artículos que fueron citados más de 200 veces, la mitad de los artículos no fue citado y alrededor de una cuarta parte no fueron artículos sustantivos sino cartas, comentarios, editoriales, entrevistas y hasta obituarios publicados en revistas.

La mayoría de los artículos reciben entre 0 y una cita y sólo 1% de los artículos publicados reciben más de 6 citas. Uno de los usos que se ha dado al factor de impacto, es considerarlo en la adquisición de títulos para bibliotecas médicas. Se puede señalar que las solicitudes de artículos para consulta están directamente relacionadas con el factor de impacto de las revistas a que pertenecen.

Existe una correlación entre frecuencia de consulta y factor de impacto de los títulos que se solicitan en las bibliotecas médicas. Las revistas que son consultadas en línea con mayor frecuencia también suelen ser aquellas cuyo factor de impacto es más alto.

Cuando se analizó, en la década de los 70, qué porcentaje de las publicaciones de un área de la biomedicina contribuyen a su desarrollo, se observó que una gran proporción de los artículos publicados corresponden a: 1) reportes sobre repeticiones de investigaciones previamente realizadas; 2) observaciones repetitivas con modificaciones menores; 3) proyectos difusos en los que los objetivos del estudio no se definen claramente; y 4) estudios que añaden algunos detalles relevantes en los conceptos de una área específica del conocimiento. Otro grupo de publicaciones, cuantitativamente menor, corresponde a reportes que exploran nuevos caminos, nuevos instrumentos, o ambos, en el desarrollo de una disciplina. Finalmente, menos de 1% de las publicaciones contribuyen con nuevos conceptos que han sido significativos para el avance del campo de estudio. Este análisis sugiere que un gran número de individuos en la comunidad biomédica internacional realizan investigaciones redundantes, que tienen escaso significado para el desarrollo y generación de nuevos conocimientos. Asimismo, señala que gran parte de la literatura médica es repetitiva y poco novedosa (informativa).

En tiempos más recientes, el análisis de una serie de 687 artículos que fueron apoyados con financiamiento del Wellcome Trust y que fueron evaluados, reveló que sólo 1% fue considerado como un "hito" (6 de 687, de los cuales, 5 se publicaron en Science), 9% de los artículos fueron considerados como "una contribución importante al conocimiento", 33% se consideró como "un paso hacia adelante" y el resto se consideraron, sólo "para el registro" (for the record). Por lo anterior, es necesario que el alumno y el médico sean capaces de evaluar críticamente la literatura, que puedan diferenciar los aspectos relevantes y sean capaces de integrarlos con sus conocimientos y aplicarlos en la práctica cotidiana de la medicina.

De acuerdo a la definición de fármaco

(cualquier sustancia que afecta a los seres vivos) podemos considerar que existe un gran número de revistas científicas y técnicas que incluyen información acerca de algún(os) aspecto(s) farmacológico(s).

V. FUENTES PRIMARIAS DE INFORMACIÓN

Uno de los primeros pasos es reconocer las revistas que, en general, publican artículos de calidad en el campo médico y biomédico. Algunos de los elementos que se han mencionado pueden ser útiles, como que las revistas cuenten con un comité editorial y que tengan un alto factor de impacto. A continuación se enlistan algunas revistas importantes en farmacología que cumplen con dichas características y una breve descripción de las publicaciones.

a) Revistas de contenido general que publican hallazgos de frontera, no sólo en las áreas médica y farmacológica, sino en otros campos de controversia y actualidad:

- Science
- Nature
- Proceedings of the National Academy of Sciences (Proc Nat Acad Sci).

b) Revistas que incluyen artículos originales de relevancia clínica (incluidos algunos de temas farmacológicos):

- Lancet (Lancet)
- Journal of American Medical Association (JAMA).
- Annals of Internal Medicine (Ann Inter Med).
- New England Journal of Medicine (New Engl J Med).
- Journal of Clinical Investigation (J Clin Invest).

c) Revistas que incluyen artículos originales de farmacología clínica (estudios en seres humanos):

- Clinical Pharmacology and Therapeutics (Clin Pharmacol Ther).
- European Journal of Clinical Pharmacology (Eur J Clin Pharmacol).
- Journal of Clinical Pharmacology (J Clin Pharmacol).
- British Journal of Clinical Pharmacology (Br J Clin Pharmacol).

d) Revistas que incluyen artículos originales,

principalmente sobre farmacología básica (animales de laboratorio):

- Molecular Pharmacology (Mol Pharmacol).
- Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (J Pharmacol Exp Ther).
- Journal of Pharmacy and Pharmacology (J Pharm Pharmacol).
- Naunyn Schmiedeberg's. Archives of Pharmacology (Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Pharmacol)
- British Journal of Pharmacology (Brit J Pharmacol).
- European Journal of Pharmacology (Eur J Pharmacol).
- Psychopharmacology (Psychopharmacol).
- Life Sciences (Life Sci).
- Toxicology and Applied Pharmacology (Toxicol Appl Pharmacol).
- Cardiovascular Pharmacology (Cardiovasc Pharmacol).

e) Revistas que incluyen artículos de revisión en el campo de la farmacología:

- Pharmacological Reviews (Pharmacol Rev).
- Annual Review of Pharmacology and Toxicology (Ann Rev Pharmacol Toxicol).
- Trends in Pharmacological Sciences (Trends Pharmacol Sci).

De las otras fuentes primarias sólo se mencionan:

a) Textos que contienen información amplia y actualizada, útil para el aprendizaje de la farmacología y para promover el uso racional de los medicamentos en la terapéutica:

- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 11a. ed. México: McGraw-Hill Lange, 2009.
- Brunton LL, Chabrier BA, Knollman B.C. (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2011.
- Rang HP, Dale MM and Ritter JM, Flower RJ (eds.). Pharmacology. 6a. ed. Philadelphia: Elsevier: Churchill Livingstone, 2007.
- Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW: Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del Tratamiento Farmacológico 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- Mendoza, N. Farmacología. 1ª. Ed. México: Editorial Panamericana, 2008.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J C, Moro M A, Portolés A: Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18ª ed. Madrid:

Editorial Panamericana, 2008.

b) Textos que incluyen información actualizada y resumida sobre los medicamentos más útiles en la práctica médica:

- Rodríguez Carranza R y cols. Vademécum Académico de Medicamentos. 5a. ed. México: McGraw-Hill, 2009.
- Rodríguez Carranza R, Vidrio H y Campos E: Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª ed. México: Mc Graw-Hill, 2009.
- Rodríguez Carranza R y Rivero Serrano O. Prescripción Basada en la Evidencia. 1a. ed. México. Intersistemas, 2012.
- Lacy C F, Armstrong L L, Goldman M P, Lance LL: Drug Information Handbook. 18th ed. Ohio: Lexi-comp, 2009.

c) Obras de consulta:

1. Aquéllas en que se analizan las propiedades físicas y químicas de los medicamentos aprobados por los organismos sanitarios internacionales y son la Norma Sanitaria para su producción industrial:

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª ed., 2008.
- Farmacopea Internacional. Organización Mundial de la Salud.
- United States Pharmacopeia/National Formulary, 2010.

2. Compilación de términos farmacológicos y algunos relacionados:

- Figueroa-Hernández JL. Glosario Farmacológico. 2a. ed. México: UTEHA Noriega Editores, 1999.

d) Boletines independientes. Son publicaciones que evalúan de manera objetiva los medicamentos, sus indicaciones y sus reacciones adversas.

- Medical Letter.
- Drugs and Therapeutics Bulletin.

VI. FUENTES SECUNDARIAS Y Terciarias de Información

Estas fuentes de información son de gran ayuda para la búsqueda actualizada o retrospectiva de referencias sobre un tema, un autor, una revista o un libro en particular; fueron desarrolladas, cuando el crecimiento de la literatura científica fue tan grande e importante que ocasionó dificultades en su organización. En la actualidad, sin estos instrumentos de búsqueda sería casi imposible

localizar un tema de entre toda la literatura médica y biomédica de nuestro tiempo.

En el pasado, los índices impresos como Index Medicus, Excerpt Medica, Biological Abstract, Chemical Abstracts y Current Contents contenían citas bibliográficas y otra información como resúmenes que eran importantes para facilitar la consulta a la literatura médica. La producción científica publicada ha crecido en tal magnitud que actualmente se requiere de bases de datos accesibles mediante sistemas computarizados para organizarla y facilitar su consulta y recuperación.

El ejemplo clásico entre los instrumentos de búsqueda fue el Index Medicus; éste fue el punto de partida y a la vez modelo para la producción y desarrollo de varios índices que ordenan y resumen la mayoría de la información que se produce en la literatura médica. Fue editado por la Biblioteca Nacional de Medicina de Washington, EUA, y fue uno de los instrumentos bibliográficos esenciales para cualquier biblioteca médica. Aparecía mensualmente, además de publicar varios volúmenes acumulados al final del año, contenía una sección de citas bibliográficas, un índice de autores relacionado con las referencias citadas en cada volumen. Cada año se publicaba una lista de las revistas y de los autores que indexaba. Contenía también la lista con los Encabezados de Temas Médicos (Medical Subjects Headings: MeSH), que es muy importante al iniciar una búsqueda. Desde 2004 el Index Medicus ya no aparece impreso en papel, los elementos que incluía han sido incorporados a un índice computarizado que puede ser consultado en línea, conocido como Medline.

Otro sistema de bases de datos es ISI Web of Knowledge que incorporó entre otros elementos, a Current Contents y Biological Abstracts. Chemical Abstracts, que ya no se publica en papel a partir de 2010, fue incorporado a una base de datos, Scifinder.

VII. ESTRUCTURA DE LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

El buen uso de los instrumentos de búsqueda (fuentes secundarias y terciarias) está muy relacionado con el manejo correcto de las citas

y las referencias bibliográficas. La cita o referencia bibliográfica constituye el procedimiento habitual para describir brevemente, pero con precisión, una fuente de información científica. Esta puede referirse al artículo publicado en una revista, en un libro; o bien, señalar los contenidos de un libro, una presentación efectuada en un evento académico, una tesis de grado, una comunicación personal, un reportaje, una fotografía o un programa de cómputo. Las citas o referencias bibliográficas tienen diversas aplicaciones: se utilizan para generar bancos de información y referencias, apoyos bibliográficos, instrumentos de búsqueda, índices de citación, análisis bibliométricos para estructurar determinada área de conocimiento, etcétera.

La cita es un tipo de referencia breve para señalar e identificar la fuente de la información que se menciona en un texto.

Una cita se complementa con la referencia que consiste en la información bibliográfica de un documento, como título, autores, sitio y fecha de publicación; esencialmente es la “dirección” del documento. Los autores citan documentos (artículos, capítulos de libros, etc.) por diversas razones, incluyendo: proporcionar antecedentes, mencionar trabajos relacionados con su tema de estudio y/o destacar áreas de controversia. Las referencias se enlistan al final de un documento.

La cita se introduce en el texto mediante diferentes formas: el nombre del autor y año de la referencia entre paréntesis, el número de la referencia entre paréntesis o como superíndice.

Cada disciplina tiene un estilo especial de estructurar sus citas y/o referencias bibliográficas.

En Medicina, uno de los estilos más comunes es el recomendado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), que es un comité conformado por editores de algunas de las revistas médicas más importantes. Por haber tenido su primera reunión en la ciudad de Vancouver, Canadá, este estilo de citar la bibliografía es conocido como estilo Vancouver. Una descripción muy resumida de este estilo, es: se numera la cita en el orden en que se menciona en el texto y

se enlistan las referencias numeradas en la sección de bibliografía o referencias; este es el estilo empleado por la Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Otro estilo frecuentemente utilizado es el estilo Harvard; consiste en nombrar autor y año de publicación citada en el texto para sustentar alguna aseveración; si se trata de tres o más autores se menciona el primer autor, seguido de la abreviatura cols. o et al y se enlistan las referencias por orden alfabético en la sección de Bibliografía; es el estilo que utiliza el libro Goodman & Gilman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.

A continuación se dan algunos ejemplos de cómo escribir las referencias para varios ejemplos de publicaciones, según el estilo recomendado por el ICMJE, también conocido como estilo Vancouver. Para una revisión más exhaustiva se recomienda consultar Citing Medicine de la National Library of Medicine:

a) Artículo en Revista

- Apellido(s) e inicial(es) del nombre o de los nombres del(os) autor(es) seguidos de coma. Si los autores son más de tres o seis, después del tercero o sexto se anotará y cols. (o bien et al).

Si se desea se pueden enlistar todos los autores. Al concluir los nombres usar punto.

- Título completo del artículo (mayúscula sólo para la primera letra de la palabra inicial) seguido de un punto.
- Nombre de la revista abreviado de acuerdo con la Lista de Revistas indizadas para Medline List of Journals indexed for Medline o la base de datos de revistas de Pubmed (sin puntos después de las siglas).
- Año de la publicación punto y coma.
- Volumen y entre paréntesis el número del fascículo (en números arábigos) seguido de dos puntos.
- Número de las páginas iniciales y final del artículo separados por un guión y punto final.

Ejemplo:

Pertwee, RG, Howlett, AC, Abood, ME, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev* 2010; 62 (4):588-631.

b) Capítulo o artículo de un libro

- Apellido e iniciales del nombre del (los) autor(es) y punto.
- Título del capítulo seguido de punto.
- La palabra En (In en inglés) seguida de dos puntos. Apellido (s) e iniciales del nombre o nombre de los editores. Al concluir los nombres, punto.
- Editores (eds) y punto.
- Título del libro y punto.
- Número de la edición (primera, segunda, tercera, etcétera) y punto.
- Ciudad y dos puntos.
- Casa editorial y coma
- Año, dos puntos, página inicial, guión página final del capítulo, y punto final.

Ejemplo:

Oates JA. *The science of drug therapy*. En: Brunton, LL., Lazo JS. y Parker KL. (eds.) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition. New York. Mc Graw-Hill, 2006: 117-136.

En ocasiones se cita a un libro sin referirse a un capítulo en especial; en este caso la referencia puede estructurarse de la siguiente forma: nombre del (os) autor (es). Título del libro. Edición (primera, segunda, etcétera). Ciudad: Casa editorial, Año.

Ejemplo:

Rosenfeld GC, y Loose DS: *Temas Clave Farmacología*. 4a. ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

c) Trabajos en Congresos

- Apellido(s) e inicial (es) del nombre o nombres del (os) autor (es) y coma; al final punto.
- Si los autores son más de seis, después del tercero se anotará y cols.
- Título completo del resumen (mayúscula sólo para la primera letra de la palabra inicial) y punto.
- Nombre del congreso y punto.
- Ciudad y país donde se realizó y punto
- Año y coma.
- Página y punto.

Ejemplo:

Alcaraz Y, Garza L, Torres O, Piñeyro A y Zanatta T.: *Evaluación del efecto del ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA) y L-metionina sobre los niveles de plomo y actividad de la enzima ácido delta aminolevulínico*

deshidratasa (d-ALA) en ratas intoxicadas por plomo. XXVII Congreso Nacional de Farmacología. Villahermosa, México. 2004, 115.

d) Libros en internet

Esencialmente se citan de la misma forma que un libro impreso con las siguientes excepciones:

- utilice la palabra "Internet" encerrada en paréntesis cuadrados después del título
- incluya la fecha de actualización y/o revisión y la fecha de consulta entre paréntesis cuadrados.

Ejemplo:

Lefebvre P. *Molecular and genetic maps of the nuclear genome [Internet].* Durham (NC): Duke University, Department of Biology; 2002 [modificado 11 dic2002; consultado 5 sep 2003]. Disponible en: http://www.biology.duke.edu/chlamy_genome/nuclear_maps.html

Existen otras formas de estructurar apropiadamente las referencias bibliográficas. Entre ellas la de la American National Standard for Bibliographic References (ANSI). Estas no serán revisadas en este Manual.

Se recomienda al lector revisar las "Instrucciones a los Autores" que aparecen en cada revista con el fin de conocer el sistema de referencias adoptado en una revista particular.

VIII. BIBLIOTECAS

El sistema de bibliotecas de la UNAM cuenta con un gran acervo en el área biomédica: Biblioteca Central, Institutos de Biología, de Fisiología Celular, y de Investigaciones Biomédicas, facultades de Química, de Ciencias y de Medicina. La Facultad de Medicina cuenta con la Biblioteca "Valentín Gómez Farías," cuyo acervo fundamental es de libros, y con la Hemerobiblioteca "José Joaquín Izquierdo," cuyo acervo es de revistas. Para uso del público cuenta con dos índices, organizados en orden alfabético: de autores y de materias. Asimismo, cuenta con un sistema de cómputo

y computadoras personales (PC), conectadas a la red de cómputo de la UNAM, para dar servicio a profesores y alumnos.

El sitio web de la Facultad de Medicina ofrece, a través de su Biblioteca Médica Nacional Digital, acceso a base de datos bibliográficos y de texto completo (ver Práctica "Fuentes de Información. La estrategia de búsqueda). También ofrece ligas (links) a otros sitios que dan acceso a más material bibliográfico, como BIDI (Biblioteca Digital de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM) y la Biblioteca del Instituto de Biotecnología de la UNAM.

IX. IDIOMA

El inglés se ha convertido en el lenguaje de la ciencia. Esta tendencia, que inició después de la Segunda Guerra Mundial, se ha acelerado en los últimos años. Ya a finales de la década de los 90, sólo un 5% de los artículos indizados en el Science Citation Index estaba escrito en un idioma diferente al inglés. La farmacología no es ajena a esta condición. Una búsqueda realizada utilizando PubMed recuperó 2, 781, 274 artículos con la palabra "pharmacology" que fueron publicados entre 1970 y 2000; de éstos, 84.45% habían sido escritos en inglés y sólo 0.81% en español. La misma estrategia de búsqueda recuperó 1, 606, 002 artículos publicados en los últimos diez años; el porcentaje de artículos escritos en inglés fue de 92.3% y en español 0.66%.

Lo anterior muestra que se publica cada vez más en inglés y menos en otros idiomas, incluido el español. Para los autores de los artículos, publicar en inglés ofrece la oportunidad de ser más leídos y también más citados en la literatura. Para el lector, médico y estudiante, significa que para lograr un manejo adecuado de las fuentes de información, evaluar críticamente la literatura y mantenerse actualizado es indispensable desarrollar la capacidad de lectura de comprensión (no una traducción literal) de la literatura médica y, de esta manera, puedan entender satisfactoriamente lo que el autor informa en su artículo.

Si el alumno de medicina no está familiarizado con el idioma inglés debe hacer esfuerzos especiales para superar tal obstáculo. Aunque

los principales libros en medicina son traducidos al español, esto supone un retraso respecto a la edición en inglés de varios años y hay que tomar en cuenta que la publicación de la edición original implica un retraso de dos a tres años con respecto a la literatura publicada primero en revistas; retraso que aumenta (a 4-5 años) al agregar el tiempo de la traducción y publicación en el idioma a que fue traducido (español, por ejemplo).

En vista de lo anterior, si el médico y el estudiante de medicina desean estar verdaderamente actualizados, deberán ser capaces de entender la literatura publicada en inglés.

X. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Lectura de comprensión de textos en inglés

Como primer ejercicio de esta sesión, el alumno deberá intentar la traducción técnica y de comprensión de los siguientes cuatro textos (problemas), que tienen grados de dificultad creciente:

i) Platelet adhesion and aggregation is a central feature of arterial thrombosis. The inhibitory effect of conventional antiplatelet drugs, such as aspirin and adenosine diphosphate (ADP)-analogues (clopidogrel or ticlopidine), depends on either inhibiting prostaglandin synthesis or blocking signal transduction pathways induced by the activated receptors. However, there are additional agonist pathways not affected by these agents, leading to an activated state of GP IIb/IIIa receptors. GP IIb/IIIa antagonists are effective because fibrinogen binding to activated GP IIb/IIIa complex is the final common event in platelet aggregation and platelet aggregation induced by all agonists. (Mandava P, Thiagarajan P, Kent TA. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute ischaemic stroke. *Drugs* 2008; 68(8):1019-1028).

ii) Abciximab is a recombinant Fab fragment of a monoclonal anti-IIb/IIIa antibody with high molecular weight, tirofiban is a small non-peptide compound and eptifibatide is a small peptide. Both tirofiban and eptifibatide are

specific for GP IIb/IIIa receptors. Abciximab has cross reactivity with vitronectin receptors found on endothelial cells and b3 integrins found on leukocytes. Thus, it has added features including an anti-inflammatory role and reducing the formation of platelet-leukocyte aggregates. Abciximab is also thought to have some affinity for GP Ib receptors, thus affecting the interaction between GP Ib receptors and von Willebrand factor, reducing thrombin generation. (Mandava P, Thiagarajan P, Kent TA. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists in acute ischaemic stroke. *Drugs* 2008; 68(8): 1019-1028).

iii) Stroke is clinically defined as the abrupt development of a focal neurologic deficit whose origin can be traced to either the occlusion of a cerebral vessel, which deprives neurons of needed oxygen and high energy metabolites, or the spontaneous rupture of an intracranial artery, which causes brain injury by direct cell trauma, mass effect, elevated intracranial pressure, and/or the release of deleterious biochemical substances. The majority of all strokes is ischemic in nature and caused by vessel thrombosis, which occurs when clot formation is superimposed on insidious and slowly progressive narrowing or alterations in the luminal lining of the vessel. Atherosclerotic disease is the most common cause of thrombotic stroke. Atherosclerosis primarily affects the larger intracranial and extracranial arteries and causes hyperplasia and fibrous disposition in the subintimal area with plaque formation. Plaques cause narrowing and platelet adhesion, which lead to vessel thrombosis. Cerebral ischemia occurs when blood flow decreases as a result of arterial narrowing (Rodriguez R y cols. Bilateral sequential common carotid artery sectioning in mice as a new model for testing neuroprotective drugs. *J Stroke Cerebrov Dis* 2000; 9:45-53).

iv) A target for acute intervention in ischaemic stroke is the penumbra, a zone of incomplete cerebral ischaemia, where neurones are functionally inactive but still viable. The development of the penumbra is a time-limited condition where cells will die in the ensuing hours to days, owing to a cascade of biochemical events, the so-called 'ischaemic cascade'. Compounds that interfere with these biochemical steps have been demonstrated to

be neuroprotective in preclinical models of stroke. A fraction of these have entered clinical development and some of those that survived early safety trials have been studied in randomized double-blind placebo-controlled efficacy trials (Phase III trials). Such trials require the courageous participation of many stroke patients, a 24-hours-a-day commitment of physicians from many centers and usually significant financial investment from a pharmaceutical company. The resources required to complete such a trial are estimated to be about 30-40 million US dollars. Despite these efforts, all Phase III trials have so far failed to demonstrate efficacy of neuroprotective agents (De Keyser, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? Trends Neurosci 1999; 22: 535-40).

Con relación a estos ejercicios de traducción cada alumno deberá autocalificarse y hacer un comentario final sobre su capacidad para traducir el inglés técnico.

Texto i. Calificación (0-10) _____
 Texto ii. Calificación (0-10) _____
 Texto iii. Calificación (0-10) _____
 Texto iv. Calificación (0-10) _____

b) Búsqueda de información

En el segundo ejercicio, el profesor indicará un tema para que cada alumno busque dos referencias que obtendrá por medio de Pubmed y de ISI Web of Science. En cada

referencia se indicará su procedencia, anotando el procedimiento para obtenerla (p.ej. consulta de Pubmed o de ISI, Web of Science, a través de la Biblioteca Médica Digital de la Facultad de Medicina de la UNAM). Adicionalmente, buscará el factor de impacto de las revistas a las que pertenezcan sus referencias, utilizando el Journal Citation Index del ISI Web & Knowledge.

c) Estructuración de referencias bibliográficas

El alumno obtendrá y conformará, de acuerdo al sistema Vancouver, una cita de revistas, una de libros, una de capítulos de libros y una de reportes en congresos, todo ello relacionado con el tema asignado o con la medicina.

d) Revisión del contenido de un artículo de investigación

Cada alumno seleccionará uno de los artículos de investigación (básica o clínica) que obtuvo en los ejercicios anteriores (debe procurar que la revista sea una de las antes mencionadas). Deberá revisarlo cuidadosamente y procederá a llenar el cuestionario que se indica a continuación. El material obtenido será de utilidad para la práctica en que se discute diseño experimental, y en todas las sesiones que el profesor estime pertinentes. Se recomienda que la mitad del grupo busque un artículo en que los sujetos experimentales sean animales de laboratorio y la otra mitad del grupo, se dedique a otro artículo, en el que los sujetos experimentales sean humanos.

1. Referencia bibliográfica completa _____

2. Número de autores: _____

3. Procedencia: _____

4. Los autores pertenecen al mismo país: no () si ()

5. Hipótesis trabajo: _____

6. Propósitos del estudio: _____

7. Sujeto experimental: humano () animal ()

En el caso de que se hayan empleado animales de laboratorio:

8. ¿Qué especie? _____ ¿qué cepa? _____

9. ¿Se mencionan?:

- Procedencia: no () si () de dónde _____

- Sexo: no () si () cuál _____

- Edad: no () si () cuál _____

- Peso: no () si () cuál _____

- Cómo se agruparon: no () si () cómo _____

- Tipo de alimentación: no () si () cuál _____ y frecuencia _____

- Tipo de vivienda: no () si () tipo y material _____

- Ciclo de luz-oscuridad: no () si () cuál _____

En el caso de que el estudio se haya efectuado en seres humanos:

10. ¿Se mencionan?:

- Raza: no () si () cuál _____

- Sexo: no () si () cuál _____

- Edad: no () si () cuál _____

- Peso: no () si () cuál _____

- Nivel socioeconómico: no () si () cuál _____

- Patología de los participantes: no () si () cuál _____

- Requisitos o criterios de inclusión: no () si () cuáles _____

- Participación de voluntarios sanos: no () si () cuántos _____

- Criterios de exclusión-inclusión: no () si () cuáles _____

- Estudios de laboratorio y gabinete realizados antes de llevar a cabo la investigación:

no () si () cuáles _____

-Cómo se agruparon los participantes: no () si () cómo _____

11. ¿Qué otras condiciones experimentales se establecieron?: _____

12. En cualquiera de los casos citados (para animales o en humanos):

- ¿Cuáles fueron los fármacos en estudio?: _____

- Su administración fue: aguda o única () crónica o repetida (). Explique _____

- En caso de crónica, ¿cuál fue la frecuencia de administración?: _____

- Método(s) estadístico(s) empleado(s) en el análisis de los resultados: _____

13. Conclusiones más significativas: _____

14. Número de referencias bibliográficas: _____

15. Número de referencias de "revisiones": _____

Finalmente, los alumnos deberán entregar al profesor del grupo los resultados de los cuatro ejercicios que contempla esta sesión.

XI. REFERENCIAS

Allen L, Jones C, Dolby K, Lynn D. y Walport M. Looking for landmarks: the role of expert review and bibliometric analysis in evaluating scientific publication outputs. PloS ONE 2009;4:e5910.

Garfield E. The diverse roles of citation indexes in scientific research. *Rev Invest Clin* 1998;50: 497-504.

Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. *JAMA* 2006;295: 90-3.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications. [Internet] Disponible en: [Internet] [consultado: 21 de noviembre de 2010]. <http://www.icmje.org>.

McKibbin KA, Haynes RB, McKinlay RJ, Lokker C. Which journals do primary care physicians and specialists access from an online service? *J Med Libr Assoc* 2007; 95:246-54.

Near JA, Talmage RB, Watkins 3rd, J.B. Inclusion of a competency-based curriculum in medical pharmacology. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002;366:26-9.

Fact sheet. What's the difference between MEDLINE and PubMed? [Internet] Bethesda (MD). National Library of Medicine (US); 2002, julio 10, actualizado: 2010, abril 9, [Consultado: n: 2010 nov 18]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/dif_med_pub.html.

Patrias, Karen. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling, Daniel L., technical editor. [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [Consultado: 21 noviembre 2010]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

Richir MC, Tichelaar J, Geijteman, ECT, De Vries TPGM. Teaching clinical pharmacology and therapeutics with an emphasis on the therapeutic reasoning of undergraduate medical students. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:217-24.

Rodríguez Carranza R. El laboratorio de ciencias básicas. En: de la Fuente JR, Rodríguez-Carranza R (coords.) *La educación médica y la salud en México*. México: Siglo XXI Editores; 1996:13:145-53.

Rodríguez R, Fortoul TI, Moreno L, Izazola-Conde C, Rodríguez J. La enseñanza de laboratorio en las escuelas de medicina. Hacia una orientación formativa. *Rev Fac Med UNAM* 1985; 28 (3):192-7.

Rushmer RF. Alternatives futures for biomedical research. *Ann Biomed Engin* 1979;7:1-44.

Tanaka LY, Herskovic JR, Iyengar MS, Bernstam EV. Sequential result refinement for searching the biomedical literature. *J Biomed Inform* 2009; 42:678-84.

Tsay MY. The relationship between journal use in a medical library and citation use. *Bull Med Libr Assoc* 1998;86:31-9.

FUENTES DE INFORMACIÓN. Parte II.

Búsquedas Bibliográficas Específicas

Biblioteca Médica Digital



José Luis Figueroa-Hernández, Marte Lorenzana Jiménez, Sandra G. Moncada Hernández, Javier Cruz Díaz Castorena

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la tecnología ha permitido que las fuentes de información, que tradicionalmente se manejaban en formatos impresos en papel, ahora se consulten, además o en vez de, en formatos electrónicos y eso ha modificado de manera considerable los servicios bibliotecarios tradicionales, agregándosele el apéndice de la “biblioteca digital”, con la ventaja de que se pueden consultar las 24 h del día mediante cualquier computadora conectada a la Internet; tal es el caso de la Biblioteca Médica Digital de la Facultad de Medicina de la UNAM, la cual da servicio a los alumnos y académicos mediante las “cuentas de acceso remoto” para acceder a los recursos-servicios digitales de la UNAM, desde cualquier lugar, ya sea el domicilio particular, una sede clínica o sitio de Servicio Social.

Cuando se trata de efectuar un trabajo de investigación sobre un tema determinado, es indispensable iniciarlo con la búsqueda bibliográfica acerca de las publicaciones que se han generado sobre el tópico de interés o de aspectos relacionados con él, que se encuentren referidos en la literatura científica. Por tanto, el objetivo primordial de la búsqueda bibliográfica es rastrear, localizar y obtener una copia impresa o digital de los trabajos publicados para analizarlos y conocer las conclusiones asentadas en el documento; así, actualizamos nuestro conocimiento sobre el tema de interés. Asimismo, la lectura reflexiva y crítica permite, por un lado, detectar posibles fallas en el diseño experimental o en la metodología y, por el otro, que los avances científicos a los que hacen referencia no cancelen el interés ni la vigencia por el trabajo de investigación que se pretende realizar; por el contrario, la pertinencia de los trabajos recuperados confirmen la viabilidad (e incluso la necesidad) del proyecto planteado.

Así, una búsqueda bibliográfica completa, bien realizada y analizada, servirá de base para sustentar la continuación del proyecto de investigación porque tiene la posibilidad de

constituirse en una contribución original, que amplíe la información dentro del área y que impulse o motive otros avances.

En consecuencia, el resultado de una búsqueda bibliográfica adecuada confirma el que un proyecto de trabajo planteé una buena investigación y permite responder si la hipótesis o pregunta planteada en tal proyecto ya fue contestada o aún no lo está; en el primer caso, podremos juzgar si la forma como se demostró fue o no correcta. Además, una utilidad adicional de las búsquedas o revisiones bibliográficas es como la estrategia correcta para estar actualizados, al confirmar y ampliar los conocimientos de temas relacionados con un área particular (por ejemplo, ejercicio de la medicina), o bien para informarse sobre los avances y contribuciones científicas más recientes en un campo específico del saber biomédico (ciencias básicas y su impacto en la clínica).

II. MEDLINE COMO PRINCIPAL BASE DE DATOS (BD) DE INFORMACIÓN BIOMÉDICA

Al finalizar la década de los años 60 del siglo XX, se empezaron a utilizar los sistemas computarizados para publicar en papel el Index Medicus, el International Nursing Index y el Index to Dental Literature. Posteriormente, la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica (NLM, por sus siglas en inglés) conjuntó tres archivos de información; así nació MEDLINE como una de las principales bases de datos referenciales de información biomédica, en formato electrónico; su acceso libre (sin costo) evolucionó a la par de la INTERNET; en la actualidad el sitio PUBMED de la NLM.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Es la principal entrada a esa BD, sin embargo, existen otros sitios para acceder libremente a MEDLINE como el de la Biblioteca Virtual en Salud.

<http://regional.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>.

La comercialización de esta BD se inició a través de diferentes proveedores como Dialog y Silver Plater, quienes para la distribución utilizaron el disco compacto, actualmente en desuso. Hoy, existen otras empresas como OVID

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=1.

MdConsult.

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=2

y Cambridge.

http://csaweb111v.csa.com/ids70/quick_search.php?SID=rudhqd24efr6juprmam8ectr4

Las que comercializan MEDLINE y, a diferencia de las vías de acceso libre, ofrecen valores agregados como son los textos completos de algunas revistas incluidas en la BD. El acceso a dichos textos es directamente a través de las direcciones electrónicas mencionadas, una vez que la UNAM paga por tales servicios.

La BD MEDLINE incluye referencias de aproximadamente 5400 revistas de 80 países, en más de 40 idiomas. La NLM se ha esforzado para ampliar la cobertura de MEDLINE en forma retrospectiva; hoy se puede encontrar información biomédica desde 1947. Además, su actualización es cotidiana; anualmente se registran cerca de 400 000 referencias; alrededor del 75% de ellas incluyen al menos un resumen, y casi 70% de las revistas que analiza están escritas en idioma inglés.

La estrategia para las búsquedas bibliográficas en MEDLINE se pueden realizar principalmente de dos formas: una mediante el uso de palabras clave (Keywords) que se pueden localizar en cualquier parte de la referencia bibliográfica (título, dirección postal, autores y resumen); sin embargo, ello no garantiza que la información recuperada sea de utilidad; la otra manera es por temas médicos (Mesh, que significa en idioma inglés:

Medical Subject Headings). Ésta tiene la ventaja de que aumenta la probabilidad de que la información recuperada sea de mayor utilidad, y se obtiene información más precisa si se utilizan primero temas principales y después se seleccionan subtemas específicos.

Las acotaciones que ofrece MEDLINE para delimitar ciertas características y hacer la búsqueda más apropiada y específica en relación con el tema de un proyecto de investigación o de una actualización sobre un tópico en particular, son entre otros:

1. Edad: ofrece 15 categorías, que van desde "recién nacidos" hasta 80 años y mayores;
2. Tipo de artículo: se pueden seleccionar sólo artículos de revisión, estudios de casos, meta-análisis y otros;
3. Idioma: inglés, japonés, español, etc.;
4. Temporalidad: se especifica el periodo de tiempo (en años) en el que se efectúa la búsqueda;
5. Tipo de estudio: sólo en animales o en seres humanos.

Nota: en general, los resultados de los ejercicios de búsquedas bibliográficas, proporcionarán demasiada información; los alumnos, guiados por sus profesores, deberán hacer acotaciones para delimitar la búsqueda de acuerdo con los objetivos de la asignatura.

Ejercicio # 1. El alumno buscará referencias bibliográficas sobre el tema: *Morbilidad y mortalidad por diabetes mellitus*. Deberá realizar la búsqueda por medio de las dos maneras referidas antes.

III. NUEVOS PROVEEDORES DE BASES DE DATOS

OVID proporciona bases de datos de áreas como biología, psicología, veterinaria y zootecnia, y ciencias forestales. Cambridge, proporciona otras bases de datos, incluida MEDLINE.

MdConsult:

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=2

Este proveedor ofrece la búsqueda de información en MEDLINE proporcionando artículos completos de alrededor de 53 revistas; en la misma búsqueda se incluyen otras 7 secciones diferentes, de las que se podría obtener información adicional, dependiendo de la búsqueda realizada; estas son: cincuenta y dos títulos de libros en inglés; la colección de Clínicas Médicas de Norteamérica en texto completo; guías de educación para el paciente; monografías sobre sustancias; guías de práctica clínica; imágenes, y noticias.

Ejercicio # 2 Realizar una búsqueda de una sustancia (hipoglucemiantes orales) y analizar los resultados de las 8 secciones.

IV. OTRAS BASES DE DATOS COMERCIALIZADAS

Current Contents:

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=5

Es una base de datos que ofrece referencias bibliográficas desde 1998 e incluye las siguientes secciones:

- Agricultura, Biología y Ciencias ambientales.
- Ciencias sociales y de la conducta.
- Medicina clínica.
- Ciencias de la vida.
- Física, Química y Ciencias de la tierra.
- Ingeniería, computación y medicina.
- Artes y humanidades.

Ejercicio # 3: realizar una búsqueda general sobre diabetes mellitus y analizar los resultados obtenidos.

International Pharmaceutical Abstracts

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=1

Esta base de datos ofrece una cobertura

mundial sobre ciencias farmacológicas y literatura relacionada con la salud desde 1970 a la fecha; su actualización es mensual. Sus referencias bibliográficas incluyen temas como terapéutica farmacológica (farmacoterapéutica), toxicidad, práctica farmacéutica; así como su relación con la legislación, regulación, tecnología, utilización farmacéutica, educación, economía, ética y todo lo relacionado con la práctica de las ciencias farmacéuticas.

Ejercicio # 4. Realizar una búsqueda sobre Insulina y analizar los resultados obtenidos.

Dynamed

<http://dynaweb.ebscohost.com/AlphaBrowse?Letter=A&sid=123912bd-375f-43de-b03d-8e113028b53e@sessionmgr111>

Dynamed es una base de datos de medicina basada en la evidencia diseñada para responder cuestionamientos durante la práctica clínica. Analiza más de 500 revistas médicas especializadas presentando resúmenes organizados clínicamente de más de 3,000 temas.

Micromedex

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=3

Adicionalmente, existe un sistema de información muy específico, enfocado principalmente a la farmacología; está compuesto por varias bases de datos que ofrecen sus resultados, principalmente, en forma de monografías. Los resultados se presentan agrupados en cinco secciones:

1. Sumario de documentos
2. Información sobre fármacos
3. Información sobre enfermedades
4. Información toxicológica
5. Medicina alternativa y complementaria
6. Riesgos de la reproducción.

Cada sección puede arrojar resultados de diferentes bases de datos que se irán desglosando de acuerdo con la pertinencia con el tema de búsqueda. Para algunos temas muy específicos probablemente no se encuentre

información en alguna(s) de las secciones.

Ejercicio # 5. *Buscar información sobre metformina y analizar los resultados obtenidos.*

V. LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Cuando se plantea un proyecto de investigación sobre un tema en particular, se deben de identificar las palabras clave para realizar la búsqueda bibliográfica. Por ejemplo,

¿cuál es el tratamiento para la diabetes mellitus, que no aplica en niños? Se debe considerar que por sistema, la búsqueda siempre se efectúa en idioma inglés. En este caso las palabras clave son: diabetes mellitus, la segunda palabra es treatment, y la palabra final es adult.

Nota: se debe tener presente que el tratamiento de los sujetos enfermos siempre debe ser de manera integral.

Búsqueda por teoría de conjuntos: utiliza tres partículas gramaticales conocidas como operadores booleanos, son:

- **“AND”** significa intersección. Se utiliza para obtener aquellas referencias bibliográficas que contengan dos o más palabras clave, necesarias para resolver los ejercicios (es decir, la pregunta planteada en un proyecto de investigación o en una actualización).
- **“OR”** significa inclusión. Se utiliza para abarcar todas las variantes posibles de las palabras clave, que sean identificadas, incluyendo sus sinónimos, número (singular y plural), género (masculino y femenino) y todos los términos relacionados.
- **“NOT”** significa exclusión. Se utiliza para omitir palabras clave que se hayan utilizado en la búsqueda (pregunta por resolver).

Para el ejercicio planteado la estrategia apropiada de búsqueda es: diabetes Mellitus and (morbidity or mortality) and (therapy or treatment) not type 1.

Búsqueda por temas médicos (mesh)

En esta modalidad se debe de identificar el Mesh específico para diabetes mellitus (que es diabetes mellitus type 2), luego el subtema específico therapy; delimitar sólo a humanos, entre 50 y 60 años de edad, durante los últimos cinco años.

VI. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS DIGITALES EN TEXTO COMPLETO

• De acceso abierto



La tendencia mundial en ciencias es que se debe tener acceso a todo el conocimiento científico sin costo alguno, básicamente al publicado en revistas científicas. Existen varios proyectos que fomentan esta tendencia, entre los que sobresalen dos por su trascendencia y cobertura; el primero es **Open Access** <http://www.openaccess.org>, el cual contiene principalmente la información que aparece en un grupo de revistas científicas a las que se accede de manera libre o abierta en Europa; el segundo se refiere a **Scielo** <http://www.scielo.br> y éste también contiene la información de un grupo de revistas científicas de acceso abierto, pero en Latinoamérica. Es de especial mención el **PubMed Central** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

La base de datos Lilacs: literatura latinoamericana y del caribe en ciencias de la salud <http://lilacs.bvsalud.org/es/>, complementa a nivel mundial las búsquedas bibliográficas, ya que analiza 825 revistas de 19 países de esta zona geográfica. Hasta marzo de 2011, de sus 546,772 registros 172,321 son de acceso abierto.

• De acceso por suscripción (costo)



Para tener acceso a la información contenida en las principales revistas científicas a nivel mundial, se debe de contratar una suscripción para cada una. El precio varía si la suscripción es individual, para una empresa, para una universidad o una biblioteca. Generalmente, para que el costo sea menos oneroso, existen empresas intermediarias quienes ofrecen las suscripciones en paquetes conformados por varios títulos de revistas; no obstante, tiene el inconveniente que conlleva el llamado “embargo”, el cual consiste en negar el acceso a los ejemplares de los últimos 6 a 12 meses.

VII. OBTENCIÓN DE ARTÍCULOS DE REVISTAS ELECTRÓNICAS SUSCRITAS POR LA UNAM

Para obtener artículos de revistas suscritas por la UNAM se tiene que utilizar equipo de cómputo en conexión a REDUNAM o utilizar la clave vigente de acceso remoto. Existen varios caminos:

1. La página de la Dirección General de Bibliotecas referida a revistas electrónicas <http://132.248.9.9/cgi-bin/servelec/user/revelec/revistas.pl?idarea=0;user=apache;clave=222|209|222|328|83|210>, donde se puede buscar por título de revista o en listas ordenadas alfabéticamente.
2. La base de datos Serium http://132.248.9.4:8991/F/-/?func=find-b-0&local_base=SER01,

donde se busca por título de revista y en los resultados se especifica si se tiene acceso en línea, además de incluir los acervos en papel y en qué biblioteca se encuentran.

3. La página de las revistas electrónicas del Instituto de Biotecnología de la UNAM <http://biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>, donde se busca por título de revista, incluye además revistas de acceso abierto.

VIII. DESARROLLO DEL EJERCICIO GENERAL

Se realizará un ejercicio en el cual cada grupo de alumnos se dividirá en equipos de trabajo. El profesor asignará un tema principal a cada equipo y éste debe realizar una presentación en “power point”, en la cual se abordarán los temas de acuerdo con los objetivos de cada uno de ellos especificados en el programa de la asignatura. Se sugiere solicitar un mínimo de 40 diapositivas que se realizarán con la información recuperada de las bases de datos mencionadas; por ejemplo, respecto a la “diabetes mellitus”: ¿Qué es? ¿Cómo se clasifica? ¿Cuál es su causa? ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más importantes? ¿Cuáles son los medicamentos más importantes para su tratamiento y cuáles son sus mecanismos de acción terapéutica?.

Dentro del grupo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus, se puede seleccionar uno de ellos y averiguar ¿Cuál es la dosis? ¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes que produce, tras su administración?, etc.

Además del medicamento seleccionado, ¿Qué medidas adicionales son utilizadas para el tratamiento integral de la diabetes mellitus?

LA ESTADÍSTICA EN FARMACOLOGÍA. Parte I



Rebeca Aguirre Hernández, Jacinto Santiago Mejía, Rodolfo Rodríguez Carranza

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Como ya se mencionó en el curso de Salud Pública I, se puede definir a la estadística como un conjunto de técnicas para recopilar, organizar, analizar e interpretar la información numérica o cualitativa (datos), de manera que dicha información pueda llevar a conclusiones válidas. Se manejan dos tipos de estadística; la descriptiva, que es la que recopila, organiza e interpreta la información numérica ó cualitativa, y la estadística inferencial, que sirve para analizar los resultados de una muestra y sacar conclusiones sobre una población. La bioestadística es la rama de la estadística aplicada a las ciencias biológicas.

Sin duda, los métodos estadísticos constituyen para el investigador biomédico una herramienta poderosa para el control y análisis estadístico de su trabajo experimental. Si bien los métodos estadísticos se desarrollaron como un recurso para describir y ordenar de manera sumaria un número muy alto de objetos, el investigador biomédico suele trabajar con muestras muy pequeñas (<30) de objetos (animales, muestras de tejidos, seres humanos). Por ello, se ha desarrollado una gran variedad de métodos de análisis estadístico que permiten al investigador asegurar con alto grado de certeza si los resultados obtenidos con una muestra pequeña de la población (niños, adultos, víctimas de una enfermedad) son aplicables a toda la población.

Para los profesionales de la salud es indispensable el dominio de los fundamentos de la estadística. De manera cotidiana son bombardeados con datos, estadísticas, y con artículos que informan de nuevos avances en medicina e información sobre las bondades de los medicamentos. Los clínicos deberán estar capacitados para comprender y evaluar la literatura médica de manera inteligente, en especial la relacionada con nuevos medicamentos. A menudo se encuentran con datos en los que deben basar sus juicios clínicos. La confiabilidad de los datos auxiliares tiene un lugar fundamental en las decisiones clínicas correctas. El médico debe ser capaz de distinguir entre datos discrepantes y variabilidad rutinaria. Para tomar decisiones correctas basadas en los datos que tiene, debe saber de dónde provienen esos datos, cómo fueron obtenidos y cómo fueron analizados para determinar si las conclusiones basadas en ellos son válidas.

Del citado curso de Salud Pública también conviene recordar una serie de términos y conceptos estadísticos; algunos de los cuales se describen en la parte final de esta sesión (glosario). También se incluye un apartado con Tablas de Decisiones (Sección VIII).

II. OBJETIVO DE LA SESIÓN

1. Aplicar algunas pruebas estadísticas paramétricas y no-paramétricas frecuentemente utilizadas en la investigación biomédica con el fin de comparar las medias o las medianas de dos poblaciones independientes o relacionadas e interpretar correctamente los resultados arrojados por un programa de cómputo.

III. COMPETENCIAS.

Al final de esta sesión, el estudiante:

1. Contextualiza el problema planteado.
2. Realiza el análisis de los datos apropiadamente.
3. Realiza estadísticas resumen.
4. Representa los datos en gráficas resumen.
5. Evalúa la hipótesis de prueba.
6. Interpreta los resultados arrojados por el programa.
7. Comprende las implicaciones biológicas y médicas de sus hallazgos

IV. PRUEBAS ESTADÍSTICAS COMUNES

1. Comparación de dos grupos.
 - Prueba t de Student para dos muestras independientes.
2. Comparación de dos grupos pareados

- Prueba t Student pareada

3. Comparación de dos medianas.

- Prueba de Wilcoxon o prueba U de Mann-Whitney

V. PROGRAMAS DE ESTADÍSTICA

Para esta sesión se sugiere el programa (software) de estadística Minitab, al que se le considera didáctico y apropiado para los ejercicios que se describen a continuación. Las instrucciones para usar Minitab se listan al final de cada ejercicio.

VI. EJERCICIOS PRÁCTICOS DE BIOESTADÍSTICA

Ejercicio 1. Schechter et al. (1973) investigaron si el consumo de cloruro de sodio está relacionado con la hipertensión arterial. Estudiaron dos grupos de personas, 12 normales (normotensos) y 10 con hipertensión arterial no controlada. Todos los individuos se hospitalizaron, se les colocó agua con cloruro de sodio y agua sin cloruro de sodio, fueron observados durante una semana con el fin de comparar su ingesta de cloruro de sodio. Los datos mostrados a continuación se refieren al consumo promedio diario de cloruro de sodio (mili-equivalentes).

Grupo												
Normales (normotensos)	10.2	2.2	0.0	2.6	0.0	43.1	45.8	63.6	1.8	0.0	3.7	0.0
Hipertensos	92.8	54.8	51.6	61.7	50.8	84.5	34.7	62.2	11.0	39.1		

Resuelva el problema planteado procurando seguir los siguientes pasos

1. Contextualizar el problema, resolviendo las siguientes interrogantes:

a. ¿Cuáles son las dos poblaciones bajo estudio?

b. ¿Cuántos individuos se seleccionaron de cada población?

c. ¿El estudio es observacional o experimental?, ¿por qué?

d. ¿Qué variable se midió en cada sujeto?

e. La variable medida es ¿cuantitativa o cualitativa?

f. ¿Cuál es el propósito del estudio?

g. Plantee las hipótesis a probar. Indique si la hipótesis alternativa es de una cola o de dos colas.

h. Antes de calcular la estadística de prueba haremos un **análisis exploratorio de los datos** usando Minitab. Para ingresar a Minitab haga doble clic en el icono de Minitab que aparece en la pantalla de la computadora. Si es necesario proporcione los datos de identificación que solicita el fabricante.

- A continuación deberá teclear los datos en la **"Hoja de trabajo"** de Minitab, una hoja de cálculo parecida a la de Excel. Antes de teclear los datos es importante recordar que cada columna de la hoja de trabajo corresponde a una variable y cada renglón a un individuo.

En este ejemplo se tienen dos variables: el consumo promedio diario de sodio y el grupo al que pertenece el individuo. En el segundo renglón de celdas grises de la hoja de trabajo (Minitab) deberá teclear un nombre para la primera variable. Dicho nombre deberá tener a lo más 8 letras (caracteres), sugerimos usar el nombre: **Sodio**. Posteriormente mueva el cursor a la celda gris del lado derecho y teclee el nombre de la segunda variable cuidando, nuevamente, de que tenga un máximo de 8 letras; el nombre sugerido es: **Grupo**.

Después, en las **celdas blancas** de la primera columna **"Sodio"** de la hoja de trabajo, teclee los datos referentes al consumo de sodio de cada sujeto. Deberá teclear un dato en cada celda, primero teclee los datos de los individuos normotensos e inmediatamente debajo de ellos teclee los datos de los hipertensos.

A continuación posicione el cursor en la **celda**

blanca ubicada en el renglón 1 y columna 2 de la hoja de trabajo. Es decir, coloque el cursor en la primera celda blanca de la columna titulada **"Grupo"**. Mediante un código numérico indique a qué grupo pertenece cada uno de los datos tecleados en la primera columna de la hoja de trabajo. Sugerimos usar el número **0** para los individuos normotensos y el **1** para los individuos hipertensos. La base de datos completa deberá tener 22 renglones y 2 columnas.

i. Gráfica 1. Haga un **diagrama o gráfica de puntos** usando un color o un símbolo distinto para los individuos de cada grupo. Para esto use la barra de menús (parte superior de la pantalla). Seleccione la opción **"Gráfica"** haciendo clic en dicha palabra. Esto provocará que aparezca un listado con las distintas gráficas que puede hacer Minitab. Seleccione la opción **"Gráfica de puntos"** haciendo clic en el icono correspondiente. Deberá aparecer en la pantalla una ventana con dos tipos de gráficas de puntos: para **"Una Y"** y para **"Múltiples Y"**. En este ejercicio sólo hay **"Una Y"**, que es el consumo de cloruro de sodio. Para que los datos de los sujetos normotensos e hipertensos aparezcan juntos en una sola gráfica seleccione (haga clic en) la gráfica titulada **"Apilar grupos"**. Dé clic en **Aceptar** para proceder a la siguiente ventana y siga las siguientes instrucciones:

- En el cuadro del lado izquierdo, donde aparecen todas las variables de la hoja de trabajo, **sombree** la variable cuantitativa que desea graficar; en este caso es **Sodio**.

- Dé clic en el recuadro que aparece abajo titulado: **Seleccionar**. Esto deberá provocar que la variable **Sodio** sea movida al rectángulo titulado: **Variable de gráficas**.
- Coloque el cursor en el rectángulo titulado: **Variables categóricas para agrupación**.
- En el cuadro del lado izquierdo sombree (marque) la variable **Grupo**.
- Dé clic en el recuadro que aparece abajo titulado: **Seleccionar**. **Verifique** que la variable

Grupo aparezca ahora en el rectángulo titulado **Variables categóricas para agrupación**.

- Dé clic en el recuadro que aparece en la parte inferior de la ventana titulado: **Etiquetas**. Deberá aparecer una nueva ventana en la pantalla de la computadora.
- En el rectángulo que dice: “**Título**” teclee un título para la gráfica y haga clic en **Aceptar**. Deberá regresar a la ventana original y hacer clic en **Aceptar**. Inmediatamente aparecerá la gráfica de puntos solicitada.

Comente la gráfica: ¿En términos generales, qué grupo consume menor cantidad de cloruro de sodio? ¿Hay mucho traslape entre los datos de los dos grupos?

Gráfica 2. Use MINITAB para hacer un diagrama de caja y bigote para cada grupo. Nuevamente elija la opción **Gráfica** (barra de menús), dé clic en el ícono **Gráfica de caja**. En la nueva ventana marque la gráfica correspondiente a **Una Y Con grupos** y dé clic en **Aceptar**. En la nueva ventana verifique que el cursor aparece en el área **Variables de gráficas**. En el cuadro izquierdo donde aparece el nombre de todas las variables, marque la variable cuantitativa **Sodio** y dé clic en

Seleccionar. La variable Sodio se desplazará al área de las **Variables de gráficas**. Ahora coloque el cursor en el área de **Variables categóricas para agrupación**. En el cuadro izquierdo marque la variable **Grupo** y de clic en **Seleccionar**. Asegúrese de que esta variable se haya desplazado. Dé clic en **Etiquetas** para agregar un título a la gráfica. Dé clic en **Aceptar** para regresar a la ventana original y nuevamente dé clic en **Aceptar** para finalizar.

Comente la gráfica: ¿Se traslapan mucho los diagramas de caja y bigote de los dos grupos? ¿Considera que el consumo promedio de cloruro de sodio es aproximadamente el mismo en los dos grupos? ¿Qué grupo tiende a consumir mayor cantidad de cloruro de sodio? ¿La distribución de los datos es simétrica o parecida a la de una normal? ¿La variabilidad observada en el consumo de cloruro de sodio es aproximadamente la misma en los dos grupos?

Calcule estadísticas resumen por grupo. Para cada grupo calcule la media, la mediana, el rango (o amplitud) y la desviación estándar. **Instrucciones para Minitab.** De la barra de menús dé clic en **Estadísticas**, desplace el cursor a la opción **Estadísticas básicas**. Dé clic en el ícono **Mostrar estadísticas descriptivas**. En la nueva ventana, asegúrese que el cursor esté en el cuadro **Variables**. Del cuadro izquierdo marque la variable **Sodio** y dé clic en **Seleccionar**. Asegúrese que esta variable se desplazó a **Variables**. Ahora coloque el cursor dentro del área **Por variables**, después en el lado izquierdo marque la variable

Grupo y dé clic en **Seleccionar**. Asegúrese que esta variable se desplazó al cuadro **Por variables**. A continuación dé clic en el recuadro **Estadísticas**, elija las estadísticas que desea calcular y dé clic en **Aceptar**. Dé clic en **Gráficas** y elija **Gráfica de valores individuales** y **Gráfica de caja de datos** y dé clic en **Aceptar**. En la ventana original dé clic en **Aceptar**.

Aparecerá dos ventanas para las gráficas solicitadas y las estadísticas descriptivas aparecen en la parte superior de la pantalla (**Sesión**).

De acuerdo a las estadísticas descriptivas ¿El consumo promedio diario de cloruro de sodio es similar en los dos grupos? ¿Considera que los dos grupos tienen aproximadamente el mismo rango y la misma desviación estándar? ¿En qué situaciones la media y la mediana son aproximadamente iguales?

j. Con base en las consideraciones anteriores indique qué prueba estadística usaría para determinar si el consumo promedio de cloruro de sodio es el mismo en los dos grupos de individuos:

- a) T-Student para muestras pareadas.
 - b) T-Student para dos muestras independientes con varianzas desconocidas pero iguales.
 - c) Prueba de Wilcoxon o prueba U Mann-Whitney para dos muestras independientes.
-
-

k. Calcule la estadística de prueba apropiada con Minitab. **Pasos a seguir:** de la barra de menús seleccione **Estadísticas**, coloque el cursor sobre **Estadísticas básicas**, dé clic en el ícono **t de 2 muestras**. Ahora asegúrese de que **Muestras en una columna** esté seleccionada. Coloque el cursor en el cuadro **Muestras**, del lado izquierdo aparecerá el nombre de las variables. Marque la variable

Sodio y dé clic en **Seleccionar**. Automáticamente el cursor se posiciona en **Subíndices**. En el cuadro del lado izquierdo marque la variable **Grupo** y dé clic en **Seleccionar**. Si de acuerdo a las estadísticas descriptivas ya calculadas, considera que la dispersión (variabilidad) es la misma en las dos muestras, dé clic en **Asumir varianzas iguales**. En el recuadro **Gráficas** marque las gráficas

deseadas y dé clic en **Aceptar**. En el recuadro **Opciones** especifique el **Nivel de confianza**, la **Diferencia de la prueba** y la **Hipótesis alterna**. Si tiene dudas de cómo llenar esta

ventana, dé clic en **Ayuda**. Después de haber decidido lo anterior, regrese a la ventana original dando clic en **Aceptar**, donde nuevamente dará clic en **Aceptar**.

Reporte el valor de la estadística de prueba, sus grados de libertad y el nivel de significancia. ¿Qué se concluye?, ¿se rechaza o no se rechaza la hipótesis nula?

l. Redacte un párrafo muy breve, resumiendo los resultados obtenidos y haciendo referencia a las tablas y gráficas que considere necesarias.

m. Consulte la bibliografía pertinente y explique cuál es el posible significado médico de este hallazgo

Ejercicio 2. A 24 mujeres con preclampsia se les midió la presión sanguínea sistólica (mmHg) en la mañana y en la noche. Los datos son los siguientes:

<u>Matutina</u>	<u>Nocturna</u>
137	119
135	120
139	138
139	135
138	117
137	115
133	126
143	119
127	112
127	123

137	126
142	124
161	161
119	110
152	141
129	114
134	132
156	163
121	121
149	149
143	129
141	135
137	131
148	139

Resuelva el problema planteado procurando seguir los siguientes pasos

1. Contextualizar el problema, resolviendo las siguientes interrogantes:

a. Describa a la población estudiada. _____

b. ¿Cuál es el tamaño de la muestra? _____

c. ¿El estudio es observacional o experimental?, ¿por qué?

d. ¿Qué variables se midieron? ¿Las variables medidas son cualitativas o cuantitativas?

e. ¿Las mediciones obtenidas de las distintas mujeres son independientes? ¿Considera que las dos mediciones realizadas a una misma mujer son independientes?, ¿Por qué?

f. Haga un diagrama de caja y bigote para comparar la presión sistólica sanguínea matutina y nocturna. Comente la gráfica.

g. Para cada mujer, calcule la diferencia entre la presión sistólica sanguínea matutina y nocturna. Calcule estadísticas resumen para las diferencias calculadas. En general, ¿Las diferencias tienden a ser positivas o negativas?, ¿Qué significa esto?

h. ¿Qué estadística de prueba debe usarse para probar la hipótesis ($H_o : \mu_1 = \mu_2$ vs. $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$) de que las dos mediciones de la presión sistólica sanguínea son iguales?. Nota: μ_1 y μ_2 son las medias poblacionales de la presión sistólica sanguínea matutina y nocturna respectivamente.

i. Pruebe las hipótesis anteriores. ¿Qué concluye? Reporte el valor de la estadística de prueba, sus grados de libertad y el nivel de significancia obtenido.

j. Redacte un párrafo breve describiendo los resultados del análisis estadístico.

k. Consulte la bibliografía pertinente y explique cuál es el posible significado médico de este hallazgo.

Instrucciones para resolver el ejercicio 2 con Minitab

Ingrese a Minitab y capture los datos

- Crear una base de datos
- Ir a la Hoja de trabajo.
- Teclear el nombre de las variables en el segundo renglón con celdas grises (Usar nombres con un máximo de 8 caracteres).
- Teclear los datos debajo del nombre de las variables.

Diagrama de caja y bigote para varias variables.

- Gráfica → Gráfica de caja → Múltiples Y Simple → Aceptar
- Colocar el cursor en el cuadro titulado: "Variables de gráficas".
- En el cuadro del lado izquierdo marcar las variables continuas que se van a analizar.
- Clic en "Seleccionar"
- Clic en "Etiquetas".
- Título (Agregar un título a la gráfica)
Aceptar
- Aceptar.

Calcular una nueva variable (p.ej. la diferencia entre dos valores).

- Calc → Calculadora
- Colocar el cursor en el cuadro titulado: "Almacenar resultado en variable".
- Teclear el nombre de la variable que va a calcular (p.ej., Diferencia)
- Colocar el cursor en el cuadro titulado: "Expresión"
- Escribir la fórmula a usar para calcular la nueva variable (p.ej., Matutina – Vespertina)
- Aceptar.

- Estadísticas → Estadísticas básicas → t pareada
- Muestras en columnas
- Primera muestra (Escribir el nombre de la 1ª. variable, p.ej., Matutina)
- Segunda muestra (Escribir el nombre de la 2ª. variable, p.ej., Nocturna)
- Clic en "Gráficas"
- Seleccionar un tipo de gráfica (p.ej., Gráfica de caja de diferencias) → Aceptar
- Aceptar.

Calcular t-Student para muestras pareadas

VII. EJERCICIOS. SEGUNDA PARTE

Resuelva los problemas planteados a continuación procurando seguir los siguientes pasos:

- 1) Contextualizar el problema. Es decir, determinar si el estudio fue observacional o experimental. Determinar cuál es el tamaño de la muestra, cuántas variables se midieron y cuál es su escala de medición. Plantear las hipótesis a probar. Determinar si la hipótesis alternativa es de una cola o de dos colas. Fijar la probabilidad de cometer el error tipo I. Elegir una técnica estadística para probar las hipótesis. Averiguar si los datos cumplen con los supuestos de la técnica estadística elegida, etc.

- 2) Hacer un análisis descriptivo que incluya gráficas y estadísticas resumen.
- 3) Aplicar el método estadístico apropiado para responder la pregunta del investigador.
- 4) Describir los resultados en aproximadamente media cuartilla.

Ejercicio 3. Se midió la intensidad del dolor en dos grupos de mujeres sometidas a criocirugía de cérvix. De estos dos grupos, un grupo de 39 mujeres **no** recibió anestesia y un grupo de 45 mujeres **sí** recibió anestesia previa (bloqueo paracervical con lidocaína y epinefrina). La intensidad del dolor se midió en una escala analógica visual de 0 a 100. Pruebe si la mediana de la intensidad del dolor es menor en las mujeres anestesiadas.

Grupo	Puntaje obtenido en una escala analógica visual de 0 a 100.
Mujeres sin anestesia	14, 88, 37, 27, 0, 40, 35, 40, 49, 44, 78, 4, 100, 31, 34, 44, 73, 55, 2, 72, 0, 83, 97, 65, 72, 95, 53, 50, 62, 32, 43, 27, 68, 63, 23, 83, 75, 92, 55
Mujeres con anestesia	50, 70, 66, 50, 75, 5, 0, 6, 20, 78, 52, 0, 98, 5, 0, 24, 45, 52, 25, 87, 45, 40, 27, 22, 17, 57, 9, 61, 47, 47, 72, 1, 41, 2, 19, 7, 0, 32, 79, 58, 0, 70, 9, 30

VII. TABLAS DE DECISIONES

TABLA 1. NIVELES ó ESCALAS DE MEDICIÓN				
Tipo de Variable	Cualitativas o categóricas		Cuantitativas (Discretas o continuas)	
Escala	NOMINAL	ORDINAL	DE INTERVALO	DE RAZÓN
Características	Clasificar a los individuos en categorías exhaustivas y mutuamente excluyentes.	Clasifica a los individuos en categorías que pueden ser ordenadas	Los datos representan mediciones, sin embargo, la escala de medición no tiene un cero absoluto o real	Los datos representan mediciones y la escala de medición tiene un cero absoluto o real.
Operaciones válidas	Comparar dos individuos con el fin de decidir si son iguales o no.	Comparar individuos para determinar quién posee la característica bajo estudio en mayor o menor grado.	Calcular diferencias entre mediciones (intervalos).	Calcular diferencias entre mediciones, además de proporciones.
Ejemplos	- Reacciones adversas: presencia(1)-ausencia(0) - Prueba diagnóstica: positivo(1)-negativo(0) - Eventos trombóticos: presencia(1)-ausencia(0) - Sexo: masculino (1)-femenino (2). - Edo civil: soltero (0), casado (1), divorciado (2), viudo(3), unión libre(4), otro(5).	- Nivel Socioeconómico: Bajo (0), medio (1), alto (2). - Gravedad del padecimiento (dolor, infección, etc.): Leve (0), Moderado (1), Severo (2). - Escala de Likert: Siempre (1), Casi siempre (2), A menudo (3), A veces (4), Nunca (5). - Estadios de un cáncer: I, II, III, IV, V	Temperatura (en grados Fahrenheit, Celsius, Kelvin).	Peso (Kg, lb.), edad (años, meses, días), presión arterial (mmHg), talla (cm, pulgadas), volumen corpuscular medio, densidad ósea, diámetro pupilar (mm), frecuencia cardíaca o respiratoria(frecuencia/min), fuerza de contracción muscular (g, Kg), etc.
Estadísticas resumen	Conteo: Frecuencia (absolutas y relativas, %), Moda.	Conteo: Frecuencia (absolutas y relativas, %), Mediana, Moda, Rango.	Media, desviación estándar, coeficientes de correlación	Media, desviación estándar, coeficientes de correlación, razones (proporciones).
Gráficas	Gráfica de barras Diagrama de puntos	Gráfica de barras Diagrama de puntos	Histograma Tallo y hoja Polígono de frecuencias Caja y bigotes	Histograma Tallo y hoja Polígono de frecuencias Caja y bigotes
Estadística Inferencial	Pruebas no paramétricas: χ^2 (Ji cuadrada de Pearson), prueba exacta de Fisher, prueba de signos.	Pruebas no paramétricas: U de Mann Whitney (Wilcoxon), Kruskal-Wallis.	Pruebas paramétricas: t de Student, análisis de varianza (ANOVA), regresión lineal.	Pruebas paramétricas: t de Student, análisis de varianza (ANOVA), regresión lineal.

TABLA 2	Escala de medición	¿Qué busca usted?	Estadística	Gráfica
Número de variables: 1				
Continua: - De intervalo - De razón		Tendencia central	Media	Histograma Tallo y hoja Polígono de frecuencias Caja y bigotes
		Dispersión	Desviación estándar	
		Desviación de la normalidad	Sesgo, curtosis	
Ordinal (Rangos)		Tendencia central	Mediana, moda	Gráfica de barras Caja y bigotes
		Dispersión	Rango, rango intercuartílico, índice de dispersión	
Nominal (Frecuencia de categorías)		Tendencia central	Moda	Gráfica de barras
		Dispersión	Número de categorías	
Número de variables: 2				
Continua (De intervalo/De razón)		Asociación	Coefficiente de correlación de Pearson Kappa, Phi, Rho, Kappa ponderada	Diagrama de dispersión
Nominal/ordinal		Comparación		Histograma

Tabla 3. Cómo seleccionar una prueba estadística				
	Tipo de datos			
Objetivo	Medición (distribución Gausiana)	Rango, puntaje (score), medición no Gausiana)	Binomial	Sobrevida
Describir un grupo	Media, Desviación estándar	Mediana, rango intercuartílico	Proporciones	Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier
Comparar un grupo con un valor hipotético	Prueba de t de una muestra	Prueba de Wilcoxon	Ji cuadrada o prueba binomial	—
Comparar dos grupos independientes	T-Student para muestras independientes	Prueba de Mann-Whitney	Prueba exacta de Fisher y prueba χ^2 (Ji cuadrada de Pearson)	Prueba de rangos logarítmicos o de Mantel Haenszel
Comparar dos grupos pareados	T-Student para muestras pareadas	Prueba de Wilcoxon (Prueba U de Mann-Whitney)	Prueba de McNemar	
Comparar tres o más grupos independientes	ANOVA de una vía	Prueba de Kruskal-Wallis	Ji (χ^2)cuadrada de Pearson	Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Comparar tres o más grupos pareados	ANOVA de mediciones repetidas	Prueba de Friedman	Cochrane Q	
Cuantificar la asociación entre dos variables	Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de correlación de Spearman	Coefficientes de contingencia	

Predecir el valor de otra variable medida	Regresión lineal simple o regresión no lineal	Regresión no paramétrica	Regresión logística simple	Modelo de riesgos proporcionales de Cox
Predecir el valor de una variable a partir de varias variables	Regresión lineal múltiple o regresión no lineal múltiple		Regresión logística múltiple	Modelo de riesgos proporcionales de Cox

VIII. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Nota: El paquete estadístico Minitab también incluye un glosario de términos. Para poder usarlo debe ingresar a Minitab y en la barra de menú seleccionar: Ayuda → Glosario. A continuación deberá teclear la palabra que desea buscar en el cuadro de la izquierda que dice: “Escriba la palabra clave a buscar”.

Alfa (α) Símbolo empleado para representar la probabilidad de un error tipo I. Véase también Nivel de significancia.

Beta (β) Símbolo empleado para representar la probabilidad de un error tipo II.

Coeficiente de confianza. Probabilidad de que un parámetro de la población esté contenido dentro de un intervalo de confianza particular; también se denomina nivel de confianza o grado de confianza.

Cuartiles. Los tres valores que dividen datos ordenados en cuatro grupos, con aproximadamente el 25% de los valores en cada grupo.

Datos. Información o números que describen alguna característica.

Desviación estándar. Medida de variación igual a la raíz cuadrada de la varianza.

Diagramas de caja y bigotes (box plots o box and whiskers). Presentación visual que describe varias características importantes, al mismo tiempo, tales como la dispersión y simetría. Para su realización se representan los tres cuartiles y los valores mínimo y máximo de los datos, sobre un rectángulo, alineado horizontal o verticalmente.

Distribución normal. Distribución de probabilidad con forma de campana, descrita algebraicamente.

Distribución normal estándar. Distribución normal con una media igual a cero y una desviación estándar igual a 1.

Distribución t de Student. Distribución de probabilidad usada cuando se quieren comparar las medias de dos poblaciones con distribución normal y varianza desconocida.

Error estándar de la media. Desviación estándar de todas las posibles medias muestrales $\bar{x}$.

Error tipo I. Error que se comete al rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera. Se representa con el símbolo α .

Error tipo II. Error que se comete al no rechazar la hipótesis nula cuando ésta es falsa. Se representa con el símbolo β .

Escala de intervalo. Es una escala para variables numéricas que permite calcular la distancia entre dos datos (temperatura, fechas de calendario, hora GMT, etc.), y que se caracteriza porque el cero no indica la ausencia de la característica bajo estudio, es decir, el cero es arbitrario.

Escala Nominal. Escala de medición que consiste en clasificar a los individuos en categorías exhaustivas y mutuamente excluyentes.

Escala Ordinal. Escala de medición que consiste en clasificar a los individuos en categorías que pueden ser ordenadas de acuerdo a la magnitud en la que los individuos poseen la característica bajo estudio.

Escala razón. Es la escala de medición más fuerte. El cero representa la ausencia de la característica bajo estudio lo que permite calcular el cociente entre dos valores.

Espacio muestral. Conjunto de todos los posibles resultados de un experimento.

Estadístico de prueba. Es una función de los datos muestrales; sirve para tomar la decisión respecto a rechazar o no la hipótesis nula.

Estimador de intervalo. Véase intervalo de confianza.

Estimador puntual. Un valor calculado a partir de los datos que sirve para estimar un parámetro.

Estimador. También llamado estadístico calculado a partir de los datos muestrales con el fin de estimar un parámetro.

Estudio observacional. Estudio en el que se observan y miden características específicas, pero no se intenta manipular o modificar a los sujetos en estudio.

Experimento. La aplicación de un tratamiento y la posterior observación de sus efectos sobre los sujetos.

Grados de libertad. Número de observaciones que pueden variar después de haberse impuesto ciertas restricciones.

Gráfica de puntos. Es un sistema de ejes coordenados en el que se muestran parejas de puntos medidos en un conjunto de individuos.

Gráfica de tallo y hojas. Método para clasificar y acomodar datos con la finalidad de revelar su distribución.

Grupo de control. Grupo de sujetos en un experimento a quienes no se les administra un tratamiento específico.

Hipótesis. Es una afirmación acerca del valor de un parámetro.

Hipótesis alternativa. Afirmación que equivale a la negación de la hipótesis nula; se denota con H_1 .

Hipótesis nula. Aseveración acerca de alguna característica de la población, que frecuentemente implica la ausencia de diferencias entre grupos; se denota con H_0 .

Histograma. Gráfica de barras verticales que representa la distribución de frecuencias de un conjunto de datos.

Intervalo de confianza. Rango de valores empleado para estimar algún parámetro de la población con un nivel de confianza específico; también se denomina estimado de intervalo.

Media aritmética o promedio. Suma de un conjunto de valores dividida por el número de valores; generalmente se le denomina media.

Mediana. Valor que está a la mitad de un conjunto de valores ordenados de acuerdo a su magnitud.

Medida de tendencia central. Indica alrededor de qué valor se concentran los datos.

Medida de variación. Cualquiera de varias medidas diseñadas para reflejar la magnitud de la variación o dispersión de un conjunto de datos.

Moda. Es el valor con mayor frecuencia.

Muestra aleatoria. Muestra seleccionada de tal manera que se conoce la probabilidad de seleccionar a cada individuo de la población.

Muestras apareadas. Conjuntos de datos obtenidos a partir de los mismos individuos o de individuos relacionados entre sí.

Multimodal. Se dice que un conjunto de datos es multimodal cuando tiene más de dos modas.

Nivel de significancia. Véase valor de P

Parámetro. Característica de una población.

Percentil. Valores que dividen a la población de acuerdo a un cierto porcentaje pre-especificado.

Población. Colección entera y completa de

elementos por estudiar.

Potencia de una prueba. La probabilidad ($1 - \beta$) de rechazar una hipótesis nula falsa.

Probabilidad. Medida de la posibilidad de que ocurra un determinado suceso del espacio muestral; es un número entre 0 y 1.

Prueba de dos colas Prueba de hipótesis en la que la región crítica se divide entre las áreas extremas izquierda y derecha de la distribución de probabilidad.

Prueba de Wilcoxon o Prueba U de Mann-Whitney. Prueba de hipótesis no paramétrica que se utiliza para comparar la mediana de dos muestras (existe una versión de la prueba para muestras independientes y otra para muestras pareadas).

Pruebas de distribución libre. Pruebas que no requieren una distribución específica, como la distribución normal. Véase también Pruebas no paramétricas.

Pruebas no paramétricas. Procedimientos estadísticos para hacer pruebas de hipótesis o estimar parámetros, en los que no es preciso hacer suposiciones acerca de la naturaleza o forma de la distribución de las poblaciones; también se denominan pruebas de distribución libre.

Pruebas paramétricas. Procedimientos estadísticos para probar hipótesis o estimar parámetros con base a la distribución de probabilidad de los datos observados.

Rango. Medida de variación que es la diferencia entre los valores máximo y mínimo.

Rango intercuartilar. La diferencia entre los cuartiles primero y tercero.

Razón. Ver escala razón.

Región crítica. El conjunto de todos los valores del estadístico de prueba que harían que se rechazara la hipótesis nula.

Réplica. Repetición de un experimento.

Significancia estadística. Un resultado se denomina estadísticamente significativo

cuando es poco probable que haya sido debido al azar.

Simetría. Es la distribución equilibrada de un conjunto de datos con respecto a un eje.

Tamaño de muestra. Número total de elementos seleccionados a partir de una población.

Teorema central de los límites. Teorema que afirma que las medias muestrales tienden a distribuirse normalmente, con una media m y una desviación estándar $\sigma/\sqrt{n}$ cuando el tamaño de la muestra es grande.

Valor crítico. Valor que define la región de rechazo, calculado a partir del error tipo I y los grados de libertad del estadístico de prueba.

Valor P o nivel de significancia. Probabilidad de que un estadístico de prueba, en una prueba de hipótesis, sea al menos tan extremo como el que en realidad se obtuvo.

Valores extremos. Valores poco comunes, en el sentido de que están muy lejos de la mayoría de los datos.

Variabilidad de muestreo. Variación de un estadístico en distintas muestras.

Variable o atributo. Es la característica que interesa medir en una muestra; los datos son el producto de su medición.

Variable aleatoria. Característica de una muestra seleccionada aleatoriamente.

Variable dicotómica. Variable que tiene dos posibles valores discretos.

Varianza. Medida de variación que es igual al cuadrado de la desviación estándar.

IX. REFERENCIAS

Harper DM. Paracervical block diminishes cramping associated with cryosurgery. J Fam Pract 1997;44:71-5.

McKenzie J. Goldman R. The student edition of Minitab for Windows User's manual: release 12. Reading, Massachusetts: Addison Wesley, 1999.

Norman GR, Streiner DL. Biostatistics: the bare essentials", 2a. Ed., Hamilton: B. C. dekker, 2000.

Schechter PJ. Horwitz D, Henkin RI. Sodium chloride preference in essential hypertension. JAMA 1973;225:1311-5.

Triola MF. Estadística. Traducción de: Elementary statistics with multimedia study guide. 10ª Edición. Pineda Ayala LE (traducción); Rubén Fuerte Rivera (editor). Pearson Educación, México, 2009.

LA ESTADÍSTICA EN FARMACOLOGÍA. Parte II



Rebeca Aguirre Hernández, Jacinto Santiago Mejía, Rodolfo Rodríguez Carranza

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

La sesión de Bioestadística en Farmacología está dividida en dos partes. Esta sesión es la continuación de la sesión 5 donde únicamente se abordó el uso de algunas pruebas paramétricas y no paramétricas para dos muestras independientes o relacionadas.

II. OBJETIVO DE LA SESIÓN

1. Aplicar pruebas estadísticas frecuentemente utilizadas en la investigación biomédica con el fin de comparar las medias de tres o más poblaciones independientes o de comparar el porcentaje de individuos con una determinada característica en dos o más poblaciones independientes. Asimismo, el alumno deberá ser capaz de interpretar correctamente los resultados arrojados por un programa de cómputo.

III. COMPETENCIAS

Al finalizar esta sesión el alumno.

1. Contextualiza el problema planteado.
 2. Realiza el análisis de los datos apropiadamente.
 3. Calcula estadísticas resumen.
 4. Representa los datos en gráficas resumen.
 5. Evalúa la hipótesis de prueba.
 6. Interpreta los resultados arrojados por el programa.
-

7. Comprende las implicaciones biológicas y médicas de sus hallazgos.

IV. PRUEBAS ESTADÍSTICAS COMUNES

1. Comparación de las medias de tres o más poblaciones independientes.
- Análisis de varianza.
 2. Comparación de proporciones.
- Prueba Ji-cuadrada de Pearson.
-

V. PROGRAMAS DE ESTADÍSTICA

Para esta sesión se sugiere usar el programa (software) de estadística Minitab, al que se le considera didáctico y apropiado para los ejercicios que se describen a continuación. Las instrucciones para usar el Minitab se encuentran listadas al final de cada ejercicio.

VI. EJERCICIOS PRÁCTICOS DE BIOESTADÍSTICA

Ejercicio 1. La prevención en la formación de trombos es actualmente una medida común en la práctica médica; sin embargo, hace cuatro décadas no se tenía la certeza de que el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas fuera eficaz para ese propósito. Por ello fue necesario realizar estudios controlados para determinar si la dosis 160 mg/día AAS reducía la incidencia de trombosis en pacientes con hemodiálisis crónica.

De los 25 pacientes que recibieron placebo, 18 presentaron trombosis y de los 19 pacientes que recibieron AAS, 6 presentaron trombos.

1. Contextualizar el problema, resolviendo las siguientes interrogantes:

a. ¿Cuáles son las dos variables estudiadas?, ¿Cuál es su escala de medición? ¿Cuántas categorías tiene cada variable?

b. Ingrese los datos en Minitab. Recuerde que en total se midieron 2 variables y se estudiaron 44 pacientes. Posteriormente pídale al Minitab que construya una tabla de contingencia que muestre qué proporción o porcentaje de pacientes presentaron trombosis en cada grupo de tratamiento.

c. Haga un diagrama de barras para comparar la proporción de pacientes con y sin trombosis en cada grupo de tratamiento y coméntelo.

d. ¿Qué pruebas estadísticas conoce para determinar si la presencia de trombosis está relacionada con el tratamiento recibido?

e. Pruebe la hipótesis nula de que no existe asociación entre la presencia de trombosis y el tratamiento recibido. Reporte el valor de la estadística de prueba, sus grados de libertad y el nivel de significancia obtenido. ¿Se rechaza la hipótesis nula?

f. Consulte la bibliografía pertinente y explique cual es el posible significado médico de este hallazgo

Instrucciones para resolver el ejercicio con Minitab

Ingrese a Minitab.

Gráfica de barras.

- Gráfica → Gráfica de barras
- Las barras representan: Conteos de valores únicos.
- Conglomerado
- Aceptar
- Colocar el cursor en el cuadro titulado: "Variables categóricas"
- En el cuadro del lado izquierdo marcar las variables cualitativas (p.ej., Tratamiento y Trombosis)
- Clic en "Seleccionar"
- Clic en "Opciones de gráficas"
- Ordenar grupos de X principal por: Predeterminado

- Porcentaje y acumulado: Mostrar Y como porcentaje
- Tomar porcentaje y/o acumulado: En todas las categorías
- Aceptar
- Clic en "Etiquetas"
- Título (Agregar un título a la gráfica) → Aceptar
- Aceptar.

Construir una tabla de contingencia y calcular la estadística ji-cuadrada.

- Variables categóricas:
- Para filas: (p.ej., Tratamiento)
- Para columnas: (p.ej., Trombosis)
- Mostrar: Conteos
- Porcentajes de filas
- Clic en "Chi-cuadrada"
- Mostrar: Análisis de Chi-cuadrada → Aceptar
- Aceptar.

Ejercicio 2. A continuación se muestra un conjunto de datos simulados por Forthofer et al (2007) con base en los resultados presentados en el artículo de Kimball et al. (1986). El objetivo del estudio fue evaluar el funcionamiento ventricular de pacientes sometidos a una corrección quirúrgica de la aorta. El funcionamiento ventricular de los pacientes operados se comparó con el de dos grupos controles. Para que la comparación fuera válida fue necesario formar grupos similares con respecto a su edad y sexo. A continuación se muestra la edad de los sujetos de cada grupo.

Grupo											
Cirugía.	32	28	22	25	20	20	28	28	20	29	22
		37	18	29	22	32	21	34	19	23	23
		26	41	20	33						
Control I.	32	26	31	39	34	33	29	41	35	33	33
	43	25	39	36	37	28	34	27	45	22	29
	51	28	35								
Control II.	31	35	26	28	22	29	27	21	22	27	24
	44	21	25	27	18	27	36				

a. En este ejercicio se considerará que la variable dependiente es la edad y que la variable independiente es el grupo al que pertenece el individuo. ¿Cuál es la escala de medición de estas dos variables?

b. ¿Cuál es el tamaño de muestra de cada grupo? _____

c. ¿Qué significa que los sujetos estudiados sean independientes?

d. Genere una base de datos con MINITAB. ¿Cuántos renglones y columnas debe tener la base de datos? _____

e. Haga un diagrama de caja y bigote para comparar la distribución de la edad de los tres grupos de sujetos. Comente la gráfica. ¿La edad promedio de los tres grupos de individuos es aproximadamente la misma? ¿La dispersión de la variable dependiente (edad) es similar en los tres grupos? ¿La edad se distribuye como una normal en cada grupo?

f. Para cada grupo calcule estadísticas resumen para la variable edad. Comente los resultados. ¿La edad promedio de los tres grupos de individuos es aproximadamente la misma? ¿La dispersión de la variable dependiente (edad) es similar en los tres grupos?, compare el mínimo, el máximo y el rango. ¿La edad se distribuye como una normal en cada grupo?, compare la media y la mediana e indique si los diagramas de caja y bigote son simétricos.

g. ¿Qué técnica estadística recomienda usar para probar si los tres grupos tienen la misma edad promedio? Justifique su respuesta.

h. Pruebe la hipótesis $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ vs. $H_1 : \mu_k \neq \mu_r$ para $k \neq r$; donde μ_1, μ_2 y μ_3 representan la media de la edad en cada una de las tres poblaciones estudiadas. ¿Los investigadores lograron formar grupos comparables con respecto a la edad? Reporte el valor de la estadística de prueba, sus grados de libertad y el nivel de significancia.

i. Si rechazó la hipótesis nula use algún método de comparaciones múltiples para determinar qué grupo(s) son distintos con respecto a la edad. Indique si hay algún grupo con individuos más jóvenes o viejos que el resto.

j. Redacte un párrafo breve resumiendo los resultados del análisis estadístico y haciendo referencia a las gráficas y tablas que considere pertinentes.

Instrucciones para resolver el ejercicio.

Diagrama de caja y bigote para una variable diferenciando por grupos.

Gráfica → Gráfica de caja → Una Y Con grupos → Aceptar
 En "Variables de gráficas" teclear el nombre de la variable a graficar (eg. edad).
 En "Variables categóricas para agrupación" teclear el nombre de la variable que define a los grupos.

Clic en "Etiquetas"

Título (Agregar un título a la gráfica) →

Aceptar
 Aceptar

Calcular estadísticas resumen por grupo.

Ver las instrucciones del ejercicio 1 de la sesión 5.

Análisis de varianza de 1 factor.

Estadísticas → ANOVA → Un solo factor
 Colocar el cursor en el cuadro titulado: "Respuesta"

En el cuadro del lado izquierdo marcar la variable dependiente (eg. edad).
 Clic en "Seleccionar"
 Colocar el cursor en el cuadro titulado "Factor"
 En el cuadro del lado izquierdo marcar la variable independiente (eg. Grupo)
 Clic en "Seleccionar"

Clic en "Gráficas"
 Diagrama de caja de datos → Aceptar
 Clic en "Comparaciones"
 De Fisher, nivel de significancia individual: 5 → Aceptar
 Aceptar

VII. EJERCICIOS. SEGUNDA PARTE

Resuelva los problemas planteados a continuación procurando seguir los siguientes pasos:

- 1) Contextualizar el problema. Es decir, determinar si el estudio fue observacional o experimental. Determinar cuál es el tamaño de la muestra, cuántas variables se midieron y cuál es su escala de medición. Plantear las hipótesis a probar. Determinar si la hipótesis alternativa es de

una cola o de dos colas. Fijar la probabilidad de cometer el error tipo I. Elegir una técnica estadística para probar las hipótesis. Averiguar si los datos cumplen con los supuestos de la técnica estadística elegida, etc.

- 2) Hacer un análisis descriptivo que incluya gráficas y estadísticas resumen.
- 3) Aplicar el método estadístico apropiado para responder la pregunta del investigador.
- 4) Describir los resultados en aproximadamente media cuartilla.

Ejercicio 3 La siguiente tabla muestra cuál fue el sexo de los pacientes en cada uno de los tres grupos descritos en el ejercicio anterior. Las categorías de la variable sexo se codificaron de la siguiente manera: hombres = 0 y mujeres = 1.

Grupo											
Cirugía.	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0
	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	0	1	0								
Control I.	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
	0	0	1								
Control II.	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	1	1	0	1	0	0	1				

a. Haga un diagrama de barras para comparar los tres grupos con respecto a la distribución de la variable sexo.

b. Usando las variables “sexo” y “grupo” construya una tabla de contingencia de dos dimensiones para comparar la distribución del sexo en los tres grupos de individuos.

c. Calcule el porcentaje de mujeres en cada grupo.

d. ¿Qué técnica estadística recomienda usar para determinar si los tres grupos tienen la misma proporción de mujeres? Justifique su respuesta.

e. Pruebe la hipótesis de que los tres grupos son homogéneos con respecto a la distribución del sexo. Es decir, pruebe la hipótesis: $H_0 : p_1 = p_2 = p_3$ vs. $H_1 : p_j \neq p_k$ para alguna población $j \neq k$.

Nota: p_1, p_2 y p_3 representan la proporción de mujeres en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. ¿Qué concluye? Reporte el valor de la estadística de prueba, sus grados de libertad y el nivel de significancia obtenido.

f. Con base en los resultados de los ejercicios 2 y 3, ¿considera que los autores lograron formar tres grupos comparables con respecto a la edad y al sexo?

Instrucciones para resolver el ejercicio.

Gráfica de barras.

Gráfica → Gráfica de barras

Las barras representan: Conteos de valores únicos.

Conglomerado

Aceptar

Colocar el cursor en el cuadro titulado:

“Variables categóricas”

En el cuadro del lado izquierdo marcar las variables cualitativas (eg. sexo grupo)

Clic en “Seleccionar”

Clic en “Opciones de gráficas”

Ordenar grupos de X principal por:
Predeterminado
Porcentaje y acumulado: Mostrar Y
como porcentaje
Tomar porcentaje y/o acumulado: En
todas las categorías
Aceptar
Clic en "Etiquetas"
Título (Agregar un título a la gráfica) →
Aceptar
Aceptar

VIII. REFERENCIAS

Harter HR, Burch JW, Majerus PW et al.
Prevention of thrombosis in patients on
hemodialysis by low-dose aspirin. N Eng J Med
1979;301:577-9.

Kimball BP, Shurvell BL, Houle S, Fulop JC,
Rakowski H, McLaughlin PR. Persistent
ventricular adaptations in postoperative
coarctation of the aorta. J Am Coll Cardiol
1986;8:172-178.

McKenzie J. Goldman R. The student edition of
Minitab for Windows User's manual: release
12. Reading, Massachusetts: Addison Wesley,
1999.

Construir una tabla de contingencia y calcular la estadística ji-cuadrada.

Variables categóricas:

Para filas: (eg. Grupo)

Para columnas: (eg. sexo)

Mostrar: Conteos

Porcentajes de filas

Clic en "Chi-cuadrada"

Mostrar: Análisis de Chi-cuadrada →

Aceptar

Aceptar

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS Y ENSAYO CLÍNICO



Este tutorial interactivo y los datos de las simulaciones fueron producidos por Louise Bagshaw, Michael Cunningham, Haylaey Evison, Robert W. Foster, Alan CC Gibbs, Alan J George, Graham D Ogg y Cheryl Padgman. Universidad de Manchester, Universidad de Liverpool John Moores, Universidad Dundee y Universidad de Wolverhampton.

*Traducción y adaptación de Rodolfo Rodríguez Carranza
 Departamento de Farmacología
 Facultad de Medicina, UNAM. 2012

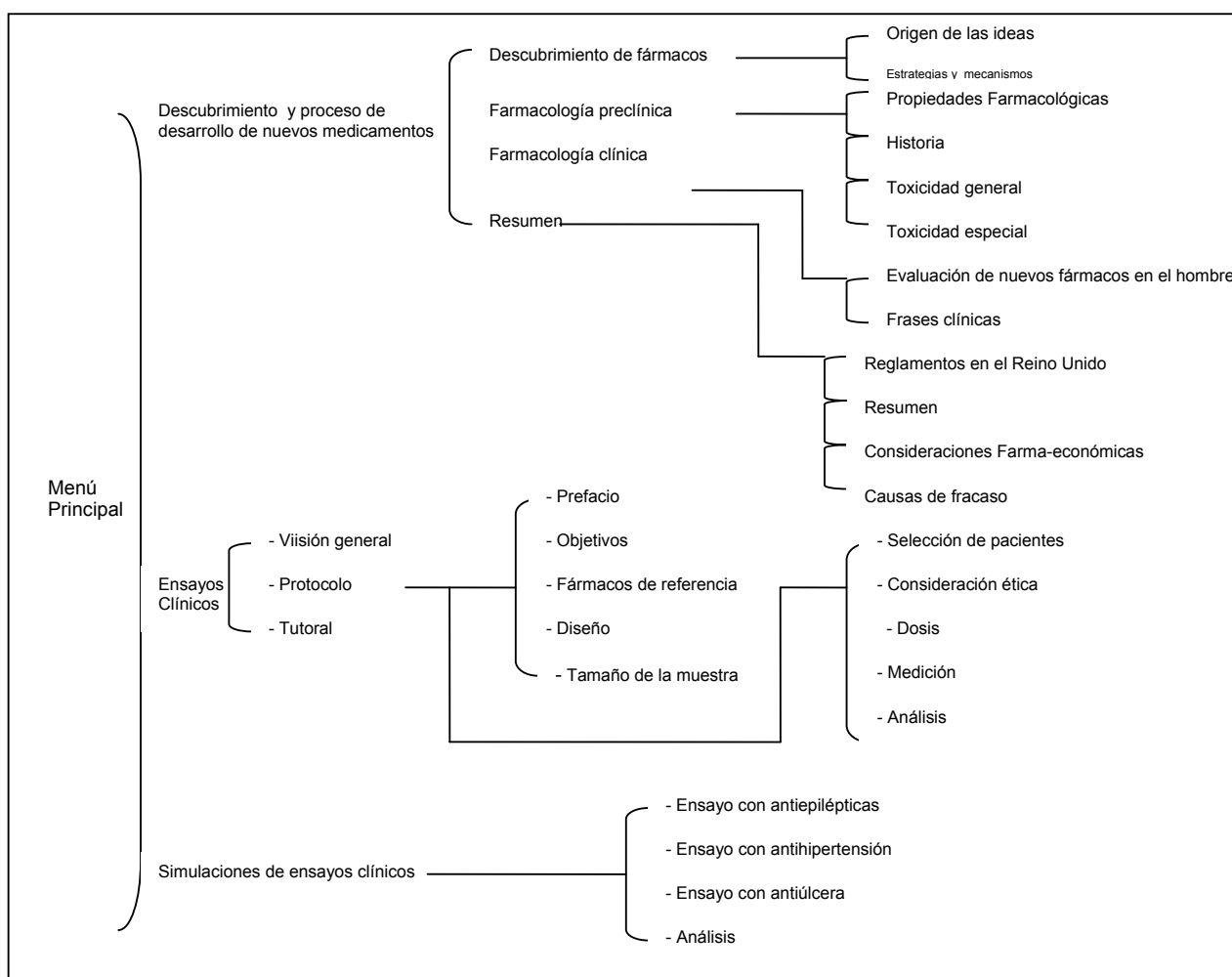
I. INTRODUCCIÓN

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer los principios y fundamentos de:
 - El proceso de desarrollo de nuevos medicamentos
 - La experimentación en seres humanos
 - Los ensayos clínicos controlados
 - La determinación de la eficacia terapéutica

III. COMPETENCIAS

1. Reconoce la importancia de la investigación científica en el descubrimiento de medicamentos más eficaces y seguros



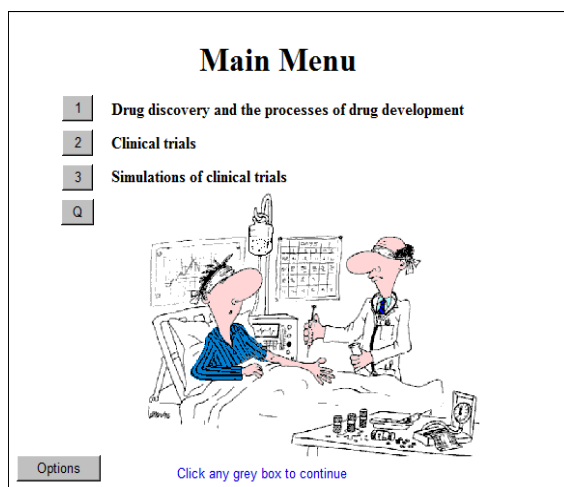
Notas del traductor

1. Esta pantalla resume las etapas del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos. Tome en cuenta que a partir del menú principal se puede acceder a: 1) Descubrimiento y desarrollo de medicamentos; 2) Ensayos clínicos; y 3) Simulaciones de ensayos clínicos. En los tres casos, se marcan las etapas que corresponden a cada una de ellas. La revisión de sus enlaces da lugar a información detallada y completa de este proceso.

2. Una vez que ingresa al programa, el desarrollo de la sesión es muy sencillo; basta seguir las indicaciones que aparecen en la pantalla. Cada etapa tiene subtemas y para su revisión completa es necesario hacer clic en "continue", o en los recuadros grises con número interior, o en "finish topic". En todos los casos, el hacer clic en las palabras que aparecen subrayadas y en color rojo le permitirán repasar el significado del término o concepto.

Inicio de la sesión

Main menu (Menú principal)

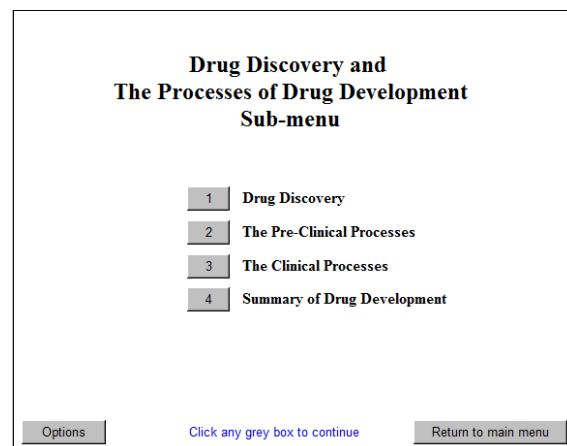


Como puede apreciar, esta pantalla refiere las siguientes opciones:

1. Descubrimiento y proceso de desarrollo de nuevos medicamentos
2. Ensayos clínicos
3. Simulaciones de ensayos clínicos
- Q. Nota aclaratoria

Excepto en Q, haga clic (cuadro gris con número) en cada uno de las opciones que aparecen en la siguiente pantalla, iniciando por el 1 y, en cada caso, seguir las instrucciones.

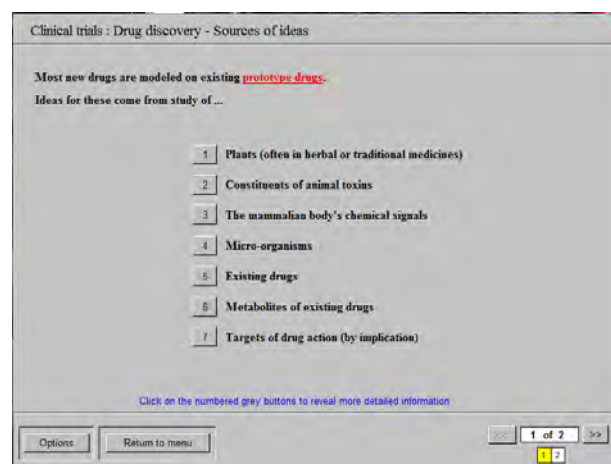
De la opción 1, se derivan la siguiente ventana.



Esta ventana describe cuatro opciones:

1. Descubrimiento de fármacos.
2. El proceso preclínico.
3. El proceso clínico.
4. Resumen del proceso de desarrollo de nuevos medicamentos.

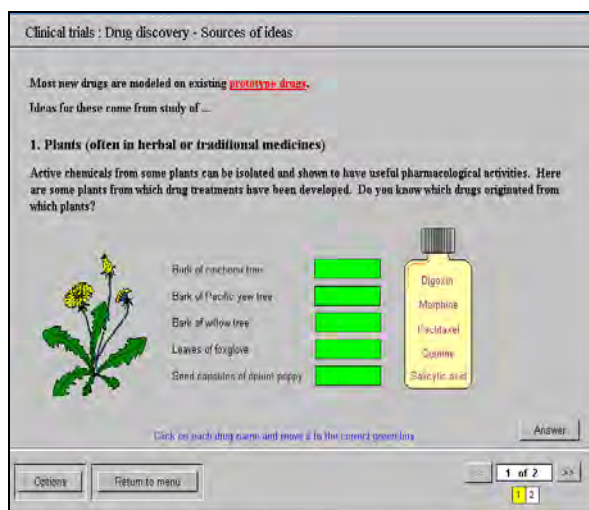
Haga clic en la opción 1, lo que genera la siguiente ventana: (Drug discovery. Source of ideas):



Haga clic en cada uno de ellos (cuadro gris con número), iniciando por el número uno, y revise los conceptos y términos que se describen en cada caso.

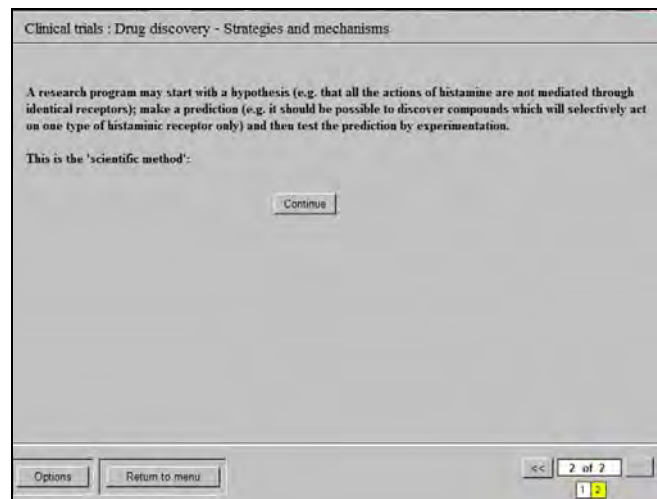
Por ejemplo, con el clic en 1 (Plants.....) se

presenta a siguiente pantalla que informa que algunos medicamentos se obtienen de productos naturales como las plantas. Trate de contestar lo que ahí se pregunta.

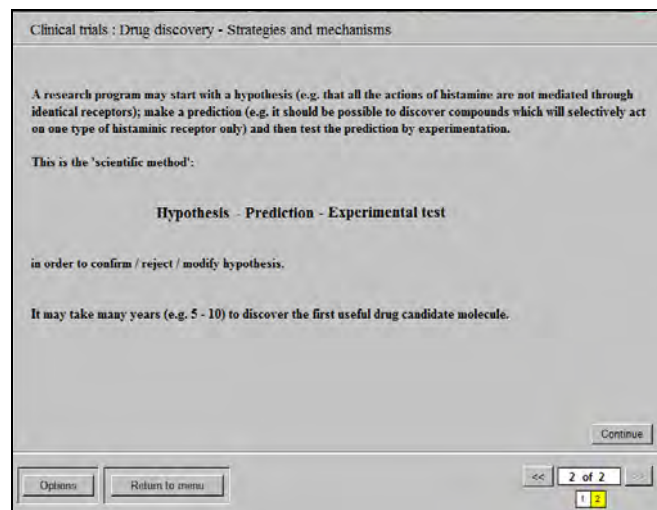


Haga clic en cada uno de ellos, revise su significado y responda las preguntas correspondientes.

Las siguientes dos ventanas refieren el concepto de método científico.



La siguiente ventana refiere los mecanismos y estrategias para descubrir nuevos medicamentos:



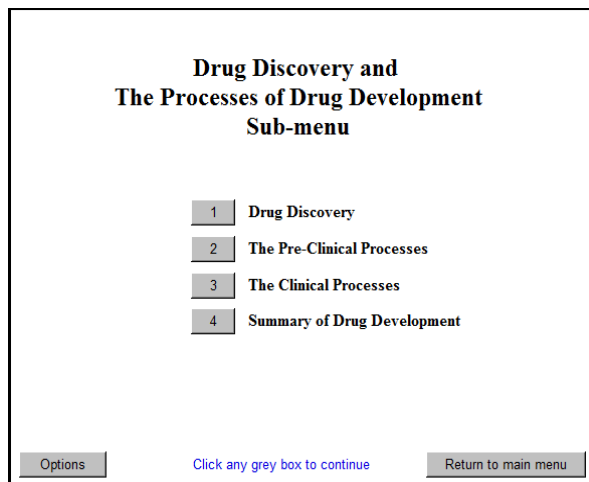
1. Cernimiento sistemático-empírico en modelos experimentales, combinado con estudios de relación estructura-actividad.

2. Serendipia.

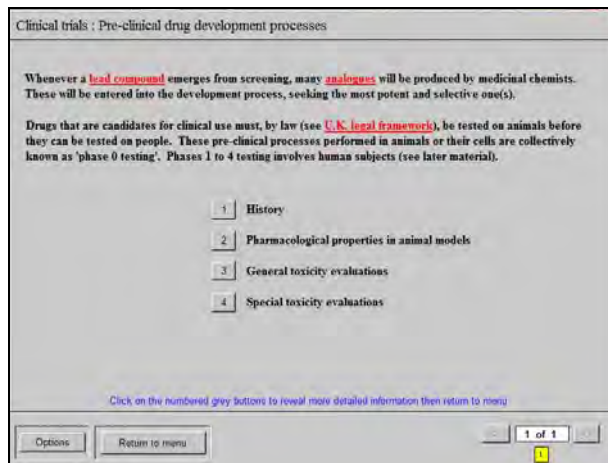
3. Diseño racional para ocupar el blanco de acción farmacológica.

Después de revisar esa información haga clic en "continue" y el programa le presenta la pantalla que le permite continuar el proceso

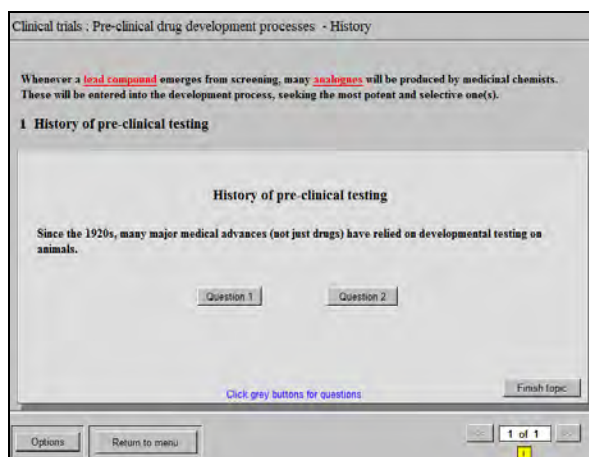
Haga clic en el recuadro 2 (The preclinical processes).



Se presenta la siguiente pantalla. Al igual que en el ejercicio anterior, habrá que hacer clic en cada una de esas opciones. Se revisan algunos términos y le permite las siguientes opciones:

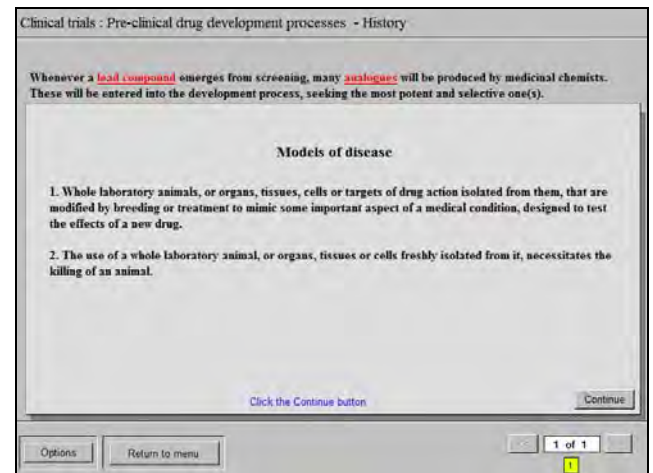


Inicie por 1. Historia, y siga las instrucciones que aparecen en la pantalla.

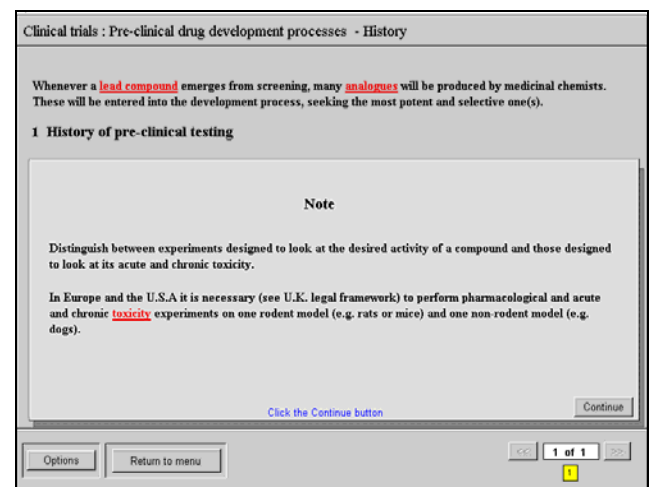


En esta ventana aparecen dos preguntas. Haga clic en cada una de ellas y haga el ejercicio correspondiente.

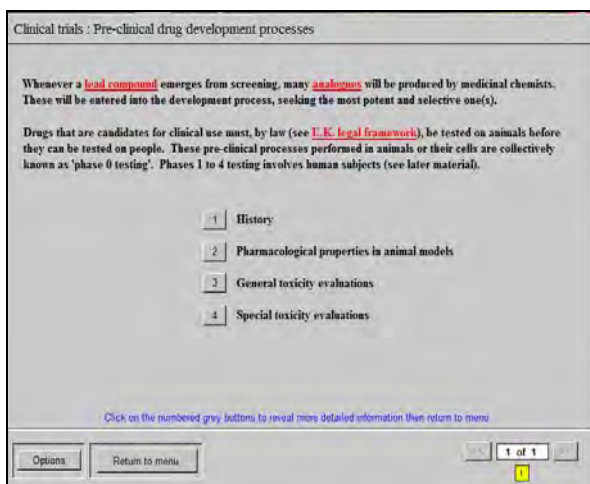
El clic en "Finish topic" lo conduce a la siguiente ventana, la cual brinda información sobre los modelos de enfermedad.



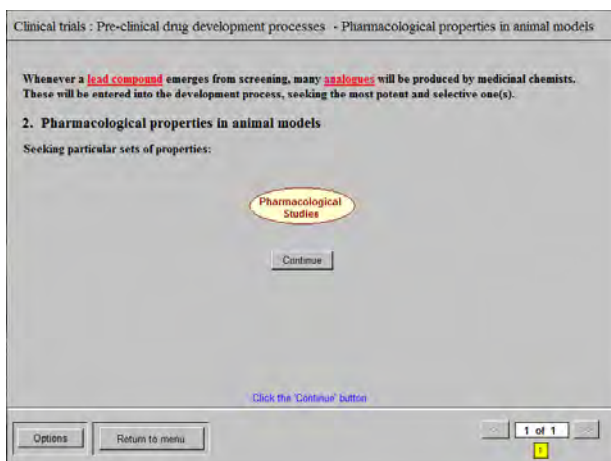
Haga clic para continuar. Aparece la siguiente ventana que también proporciona información sobre la historia del proceso preclínico de desarrollo de medicamentos.



Con esta ventana termina 1. Historia. Haga clic en end of session. Aparece la ventana que le permite seguir revisando la información sobre farmacología preclínica.

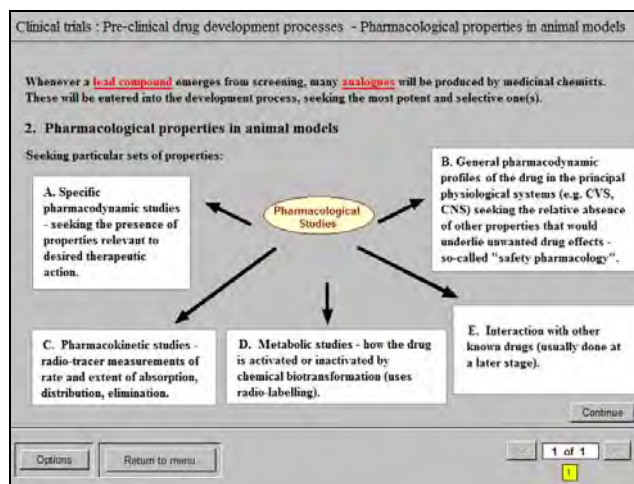


Haga clic en el cuadro gris 2. Pharmacological properties in animal models



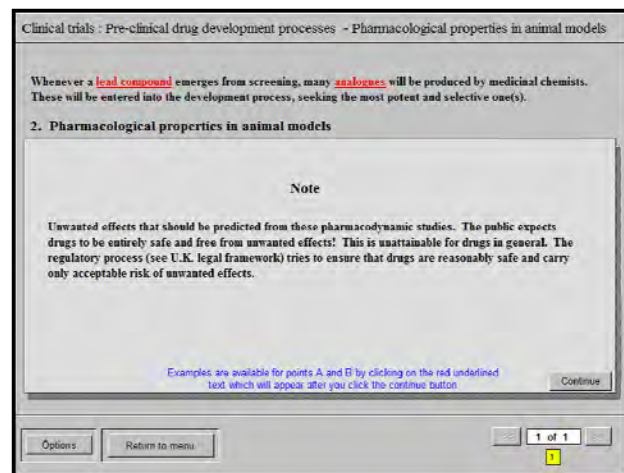
Aquí se inicia la revisión de las propiedades farmacológicas en animales de laboratorio de las moléculas en desarrollo.

Haga clic en continue y se presenta un recuadro A. Specific. Revise su contenido y repite el clic las veces necesarias para que se complete la información de esta ventana, como se indica en la siguiente imagen.

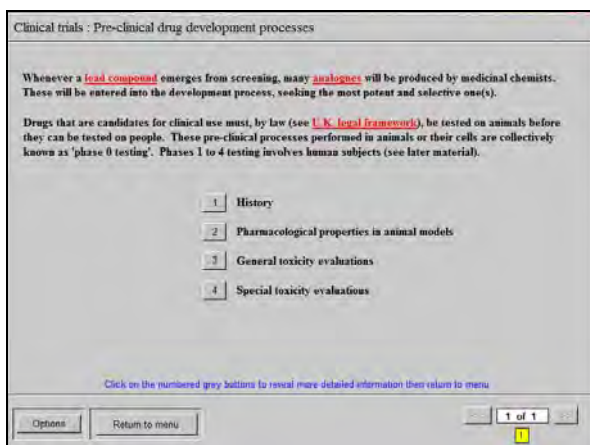


En su conjunto, esta ventana refiere los estudios farmacológicos que se tienen que llevar a cabo en animales de laboratorio.

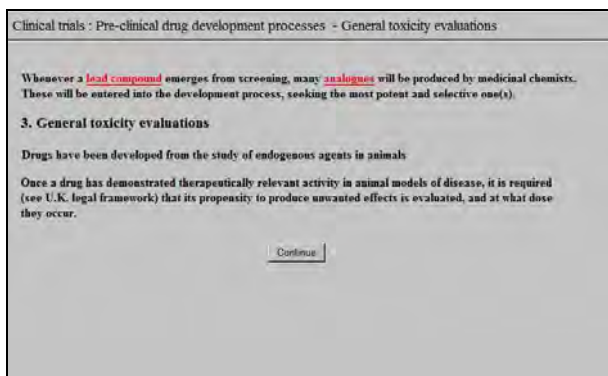
-Haga clic en "continue". Revise su contenido y, para información adicional, haga clic en las palabras en color rojo



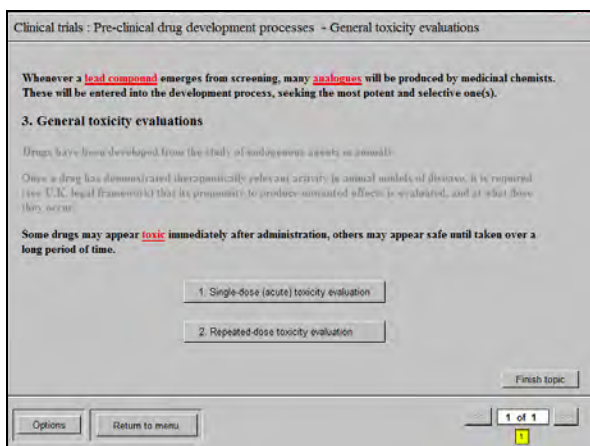
Haga clic en "Finish topic". Se presenta la ventana que ya conoce. Continuar haciendo clic en 3. General toxicity evaluations.



Toxicidad general. En esta sección se le informa de los estudios de toxicidad general que es necesario llevar a cabo en animales de laboratorio.



Revise y haga clic en “continue”

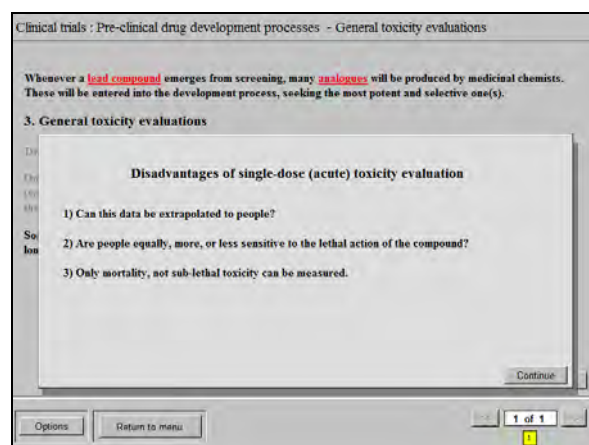
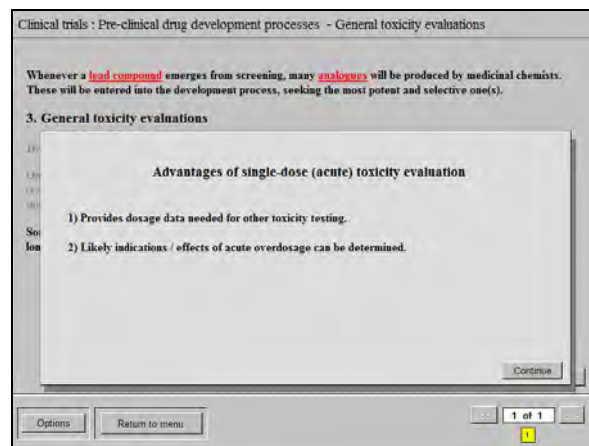
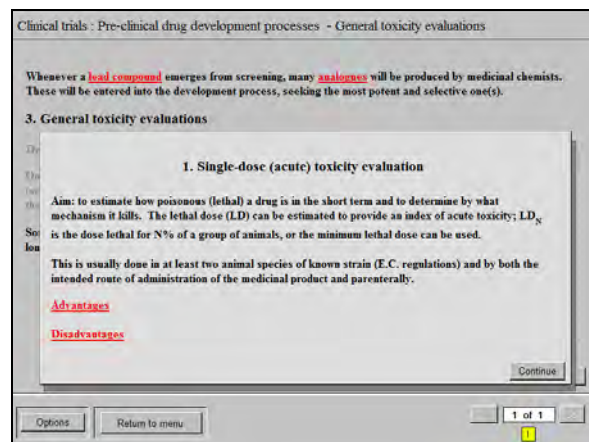


Revise la información que aparece en esta ventana y haga clic en:

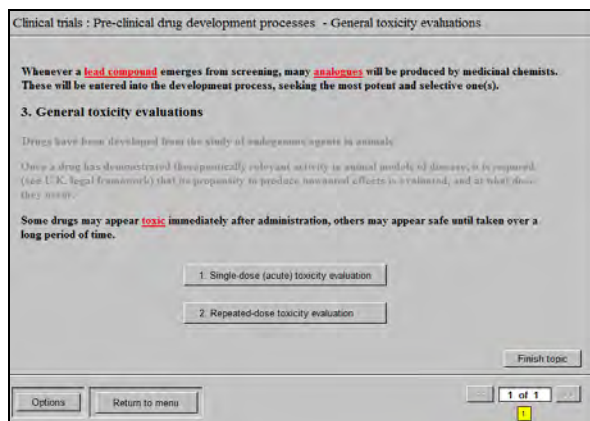
1. Single-dose (acute) toxicity evaluation y, después, en
2. Repeated-dose toxicity evaluation

Se presentan las siguientes ventanas y enlaces: Advantages, Disadvantages.

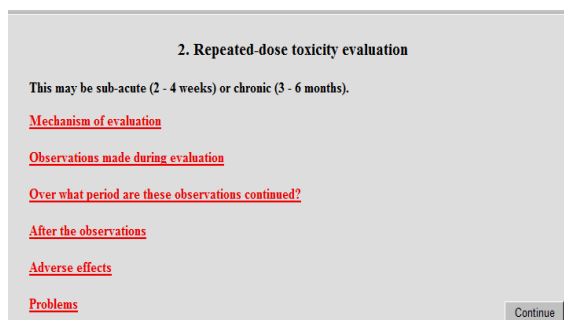
Haga clic en ellas y estudie su contenido



Ahora haga clic en 2. Repeated-dose toxicity evaluations.

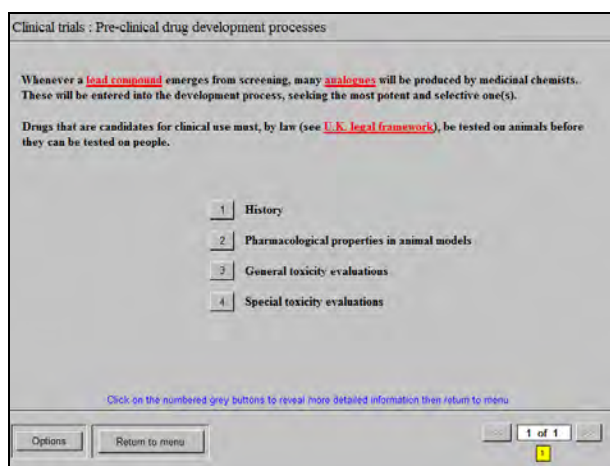


La siguiente ventana tiene 6 opciones de información adicional. Haga clic en cada una de ellas y revise el contenido.

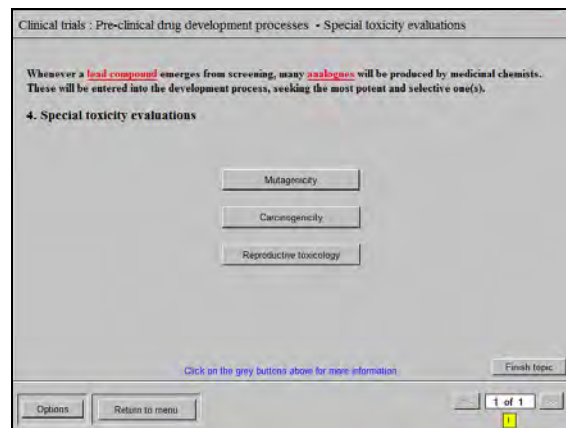


Haga clic en "continue" y, después, en "Finish topic"

Lo anterior lo regresa a una ventana conocida

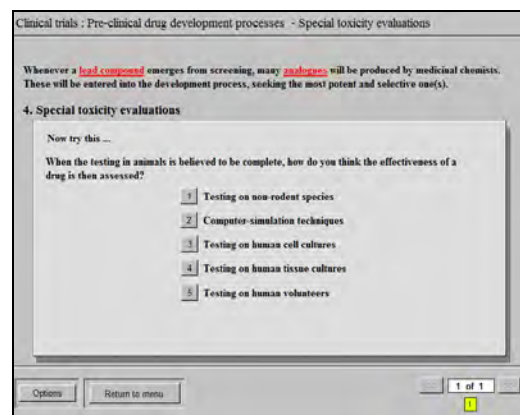


Haga clic en el recuadro gris 4. Special toxicity evaluations.

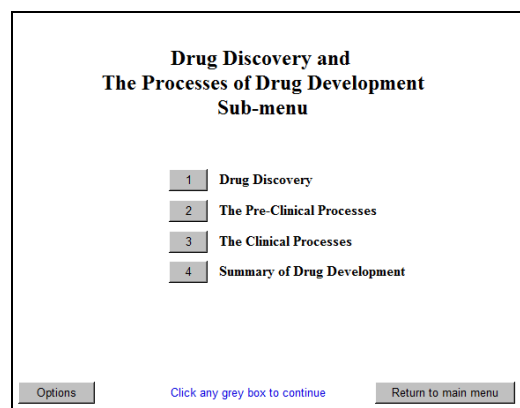


Haga clic en cada una de estas tres opciones y revise su contenido.

Después, haga clic en "Finish topic". Aparece la siguiente ventana. Responda la pregunta que se indica.

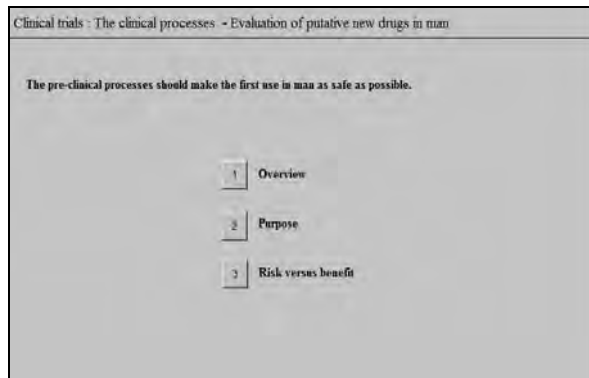


Regrese al menú principal.



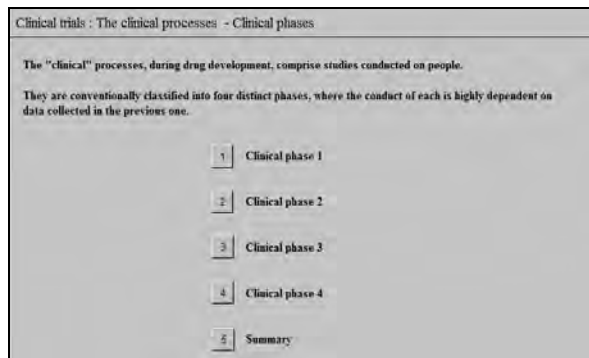
Haga clic en el recuadro gris 3. The clinical processes.

Aparecen las siguientes ventana.



Haga clic en cada opción, iniciando por 1. Overview. Cada una de ellas presenta enlaces para obtener información adicional. Revise el contenido de cada una de ellas.

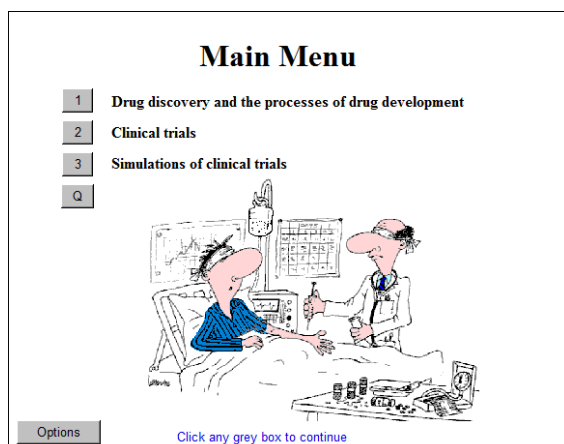
Cuando termine pase a 2. Aparece la siguiente ventana.



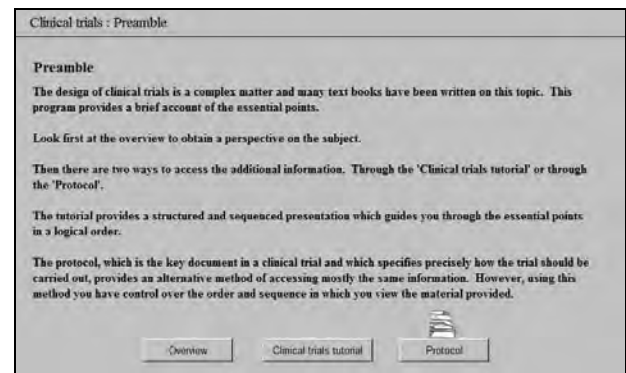
Esta ventana marca las 4 fases de la farmacología clínica y un resumen.

Haga clic en cada una de ellas (recuadro gris con número) y en sus enlaces. De respuesta a las preguntas correspondientes.

Regrese al menú principal y haga clic en "Clinical trials".



Aparece la siguiente ventana



Preámbulo (preamble). Esta pantalla le informa los estudios en seres humanos son muy complejos y esta sección informa de manera panorámica de sus distintas fases con el fin de que tenga un panorama global de su importancia y su relevancia clínica.

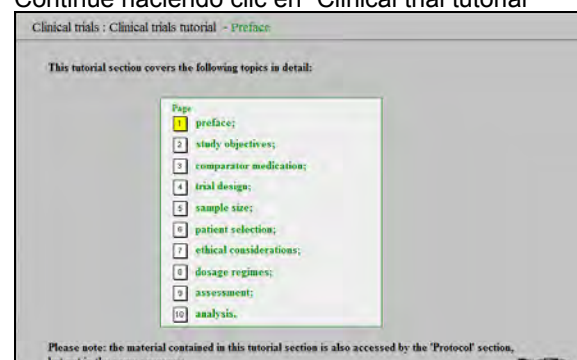
Le ofrece tres recuadros, haga clic en cada uno de ellos iniciando por Overview (aspectos generales).



Haga clic en las palabras que aparecen en color rojo (What → When → Why → Who → How) y estudie la información correspondiente.

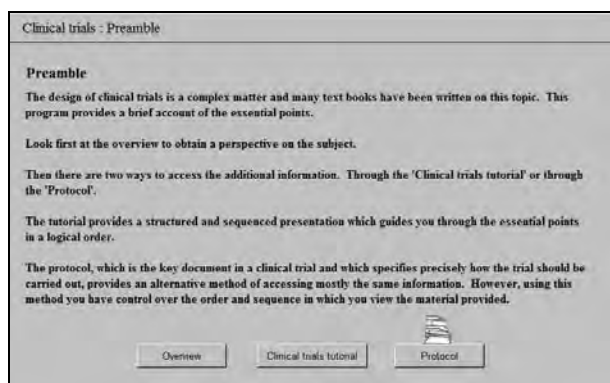
Después, haga clic en "End topic"

Continúe haciendo clic en "Clinical trial tutorial"



Esta ventana tiene 10 componentes. Revise cada uno de ellos, los enlaces y palabras marcadas en rojo que incluye cada uno de ellos. Asimismo, conteste las preguntas que, en cada caso, se presentan.

Una vez que termine esta parte del ejercicio, regrese al menú de esta etapa y haga clic en "Protocol".

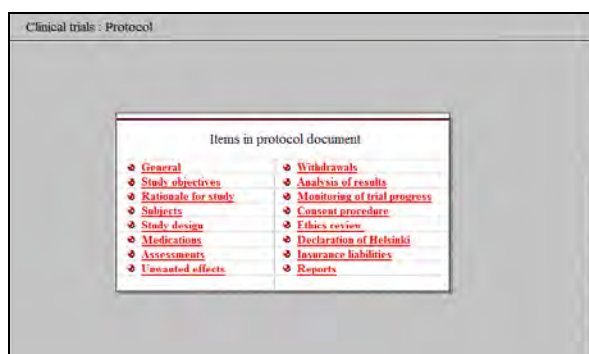


Se presenta la siguiente ventana. Revise cuidadosamente su contenido.



Haga clic en "continue"

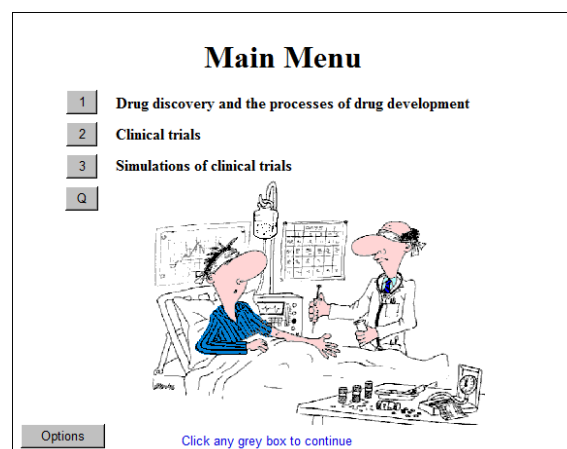
Aparece una ventana que le informa de los 10 componentes fundamentales del documento denominado protocolo de investigación.



Haga clic en cada uno de ellos y revise su contenido.

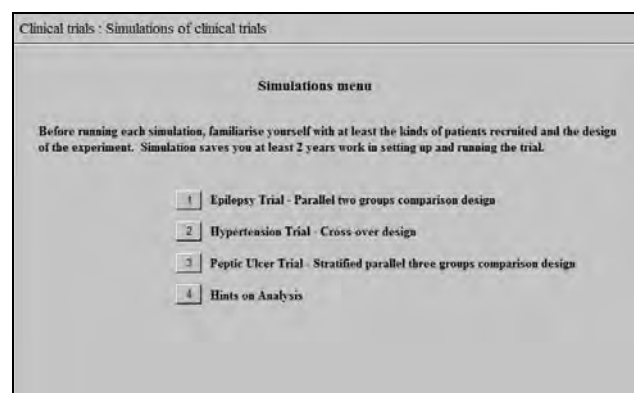
Después, haga clic en "End topic".

Regrese al menú principal y haga clic en 3. "Simulations of clinical trials".



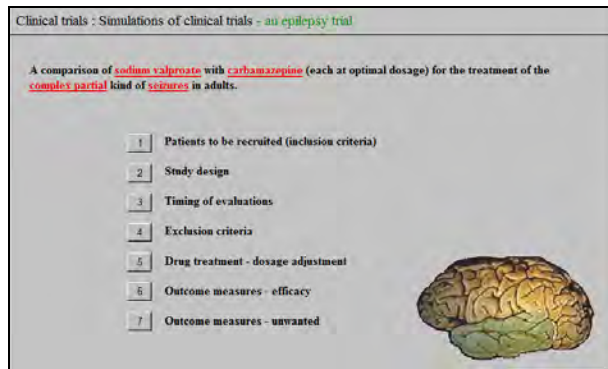
Se presenta una pantalla que le brinda 4 opciones.

1. Ensayo clínico con antiepilépticos
2. Ensayo clínico con antihipertensivos
3. Ensayo clínico con antiulcerosos
4. Recomendaciones para el análisis

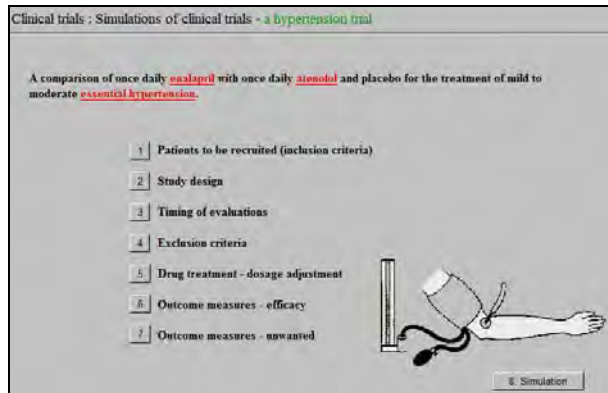


Haga clic en cada una de ellas para obtener detalles del ensayo clínico correspondiente.

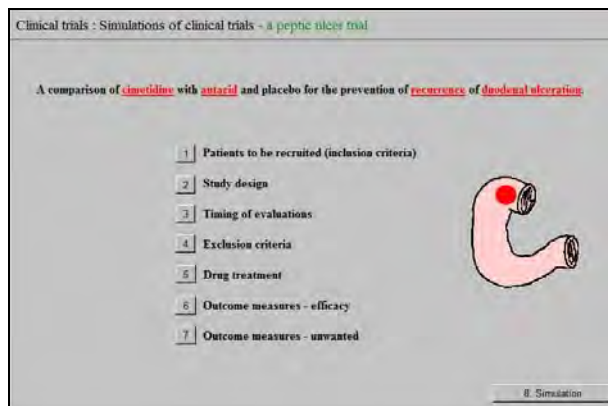
1. Ensayo clínico con antiepilépticos. Esta pantalla le ofrece siete opciones y varios enlaces. Revise la información proporcionada. Al final, haga clic en 8. Simulations y siga las instrucciones de la pantalla.



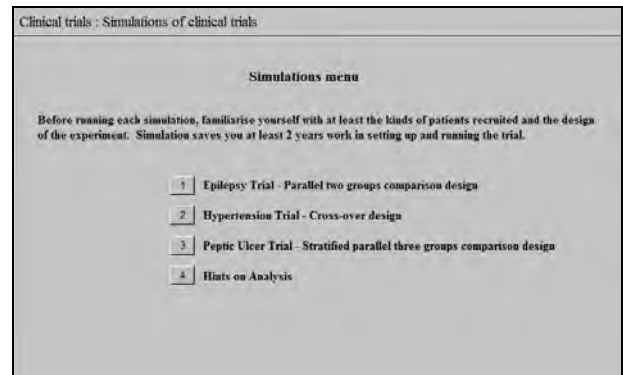
2. Ensayo clínico con antihipertensivos. Esta pantalla le ofrece siete opciones y sus enlaces. Consulte cada una de ellas. Al final, haga clic en 8. Simulations y siga las instrucciones de la pantalla.



3. Ensayo clínico con antiulcerosos. Esta pantalla le ofrece siete opciones y sus enlaces. Consulte cada una de ellas. Al final, haga clic en 8. Simulations y siga las instrucciones de la pantalla.

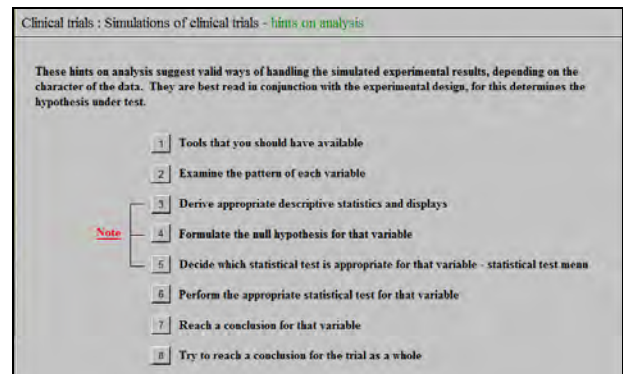


Regrese a la pantalla principal de esta sección.



Haga clic en 4. Hint of analysis.

En esta pantalla aparecen una serie de recomendaciones que, a su vez, están conectadas con varias ventanillas. Haga clic en cada una de ellas para acceder a la información correspondiente.



Finalmente, haga clic en el recuadro que aparece en la parte inferior derecha de la pantalla ("End summary quiz"). De respuesta a las 4 preguntas que se le presentan.



Fin del ejercicio.

IV. REFERENCIAS

Drug development and Clinical trials: Grahame-Smith DG, Aronson JK (1992) Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2nd. Edition. Oxford University Press.

Laurence DR, Bennett PN (1992), Clinical Pharmacology 7th Edition. Churchill Livingstone.

Laurence DR, Carpenter JR. (1994) A Dictionary of Pharmacology and Clinical Drug Evaluation, University College London Press.

Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK (1995) A Textbook of Clinical Pharmacology 3rd. Edition. Edward Arnold.

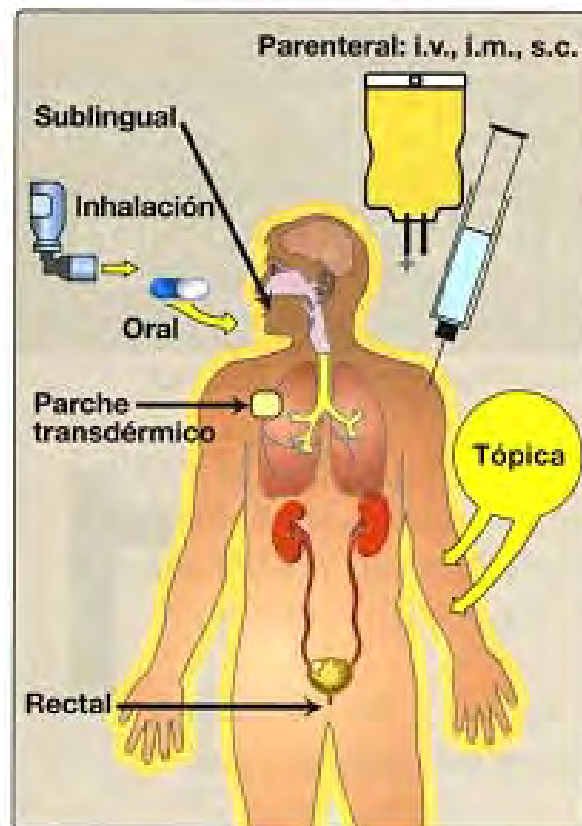
Unwanted drug effect: Davis DM ed. (1991). Textbook of Adverse Drug Reaction 4th Edition. Oxford University Press.

Rawlins MD, Thompson JW (1997) Pathogenesis of adverse drug reaction. In: Davis DM. Ed. Textbook of Adverse Drug Reaction. Oxford University Press.

Rodríguez R. La investigación preclínica en el desarrollo de medicamentos. En: Estado Actual del Conocimiento en Plantas Medicinales Mexicanas. Ed. X. Lozoya. IMEPLAN. México, D.F. 1976.

Rodríguez R. Prescripción basada en la evidencia y la presencia de los productos milagros. En: Las Ciencias en la UNAM. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México. 2011.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y FORMAS FARMACÉUTICAS DE LOS MEDICAMENTOS



Rosa Ventura-Martínez, Marte Lorenzana Jiménez

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

El propósito primario de la terapéutica farmacológica es lograr el control efectivo de un padecimiento con un riesgo mínimo de producir efectos adversos; esto se logra con la selección razonada del medicamento, su vía de administración y forma farmacéutica, la dosis, y del régimen terapéutico idóneo al padecimiento y a las características del paciente. Es importante mencionar que el efecto terapéutico sólo es posible si los fármacos llegan al sitio de acción en concentraciones suficientes y los factores que se mencionaron anteriormente influyen en las concentraciones plasmáticas de los fármacos y, consecuentemente, en las concentraciones que se alcanzan en el sitio de acción.

Los fármacos clínicamente útiles aprovechan los mecanismos naturales de absorción para alcanzar el torrente circulatorio y, después, los sistemas de distribución, lo cual les permite llegar al sitio de acción en las concentraciones requeridas para generar una respuesta terapéutica. Desde luego, el proceso de absorción no es necesario cuando los fármacos se depositan directamente en la sangre (intravenosa) o en el sitio anatómico donde producirán su efecto terapéutico (vías de administración para efectos locales). Cuando el médico ha logrado la selección razonada del medicamento, una de las primeras decisiones que debe tomar para establecer el régimen terapéutico idóneo al padecimiento y a las características del paciente, es la selección de la vía de administración y la forma farmacéutica; ya que estos factores van a determinar el perfil farmacocinético y farmacodinámico del medicamento.

En esta práctica revisaremos las principales características de las vías de administración y las formas farmacéuticas de los medicamentos clínicamente útiles. Los medicamentos son preparados en diversas presentaciones por la Industria farmacéutica para ser administrados por las diferentes vías. Además del fármaco, las formas farmacéuticas contienen excipientes; sustancias inertes que le dan forma, cohesión y facilitan la liberación del fármaco a partir de una preparación sólida o semisólida, o que se utilizan como vehículos

en las formulaciones líquidas. Para la formulación de los medicamentos se encuentran considerados, entre otros aspectos, las barreras biológicas que debe cruzar el fármaco, la vía de administración, la urgencia de la situación médica y la estabilidad del principio activo. Las formas farmacéuticas más comunes utilizadas por el médico general se describen en el Cuadro 1 de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2010).

Las vías de administración de los medicamentos han sido tradicionalmente divididas en tres grandes categorías: enteral, parenteral, y tópica.

En la primera, el fármaco se deposita en el tubo digestivo para ser absorbido a través de la mucosa gastrointestinal, pasar a la circulación sistémica y ser distribuido en el organismo e incluye las vías de administración oral con deglución, sublingual y rectal. En la segunda, el fármaco se deposita por medio de una inyección en el torrente sanguíneo (intravenosa) o en un tejido (muscular, subcutáneo) de donde es absorbido, e incluye las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica, principalmente. En la tercera, el fármaco se deposita directamente en el lugar donde va a ejercer su efecto terapéutico, e incluye la administración de fármacos por inhalación, en la piel (cutánea), y en mucosas (de la boca, ojos, oídos, nariz, vagina, uretra y recto).

En la clínica, los medicamentos se prescriben con el propósito de producir un efecto generalizado (sistémico) o bien, un efecto localizado (no sistémico o local) a una región específica del organismo. Bajo este concepto las vías de administración tradicionales pueden agruparse en función de la intención terapéutica, es decir; para producir efectos sistémicos y para efectos locales. Las definiciones de cada vía de administración, así como el lugar anatómico donde se aplican se encuentran resumidas en el Cuadro 2.

i. Vías de administración para efectos sistémicos

Las vías de administración utilizadas para producir un efecto sistémico deben ser depositadas en un lugar anatómico que permita o promueva la absorción del fármaco hacia la circulación sistémica, excepto la vía intravenosa e intraarterial en las que se depositan directamente en la sangre, para ser distribuido a los diferentes compartimentos corporales hasta llegar al lugar donde va a producir su efecto terapéutico. Las variantes de esta vía que se emplean con mayor frecuencia en la práctica médica incluyen la vía oral con deglución, sublingual, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, transdérmica, inhalatoria y nasal, principalmente.

ii. Vías de administración para efectos locales

Las vías de administración utilizadas con el fin de producir un efecto local (no sistémico) deben ser depositadas en alguna superficie externa del paciente en donde va a producir su efecto terapéutico, reduciendo o evitando en lo posible la absorción del fármaco para no producir efectos sistémicos. Las variantes de esta vía que se emplean con mayor frecuencia en la práctica médica incluyen la administración de fármacos por vía oral con o sin deglución, intradérmica, cutánea, inhalatoria, nasal, ocular, ótica, vaginal y rectal, principalmente.

Bajo la clasificación mencionada, en el Cuadro 3 se muestran las ventajas y desventajas de cada vía de administración; así como cuándo debe o no usarse, y las formas farmacéuticas más comunes que deben utilizarse.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer las características de las vías de administración más comúnmente utilizadas por el médico general.

2. Conocer la clasificación de las vías de administración de acuerdo a su intención terapéutica.

3. Conocer las características de las formas farmacéuticas más comúnmente utilizadas.

4. Conocer las formas farmacéuticas disponibles para las diferentes vías de administración.

5. Comprender como se modifican los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrados por la misma vía en diferentes formas farmacéuticas.

6. Comprender como se modifican los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrado por diferentes vías de administración.

III. COMPETENCIAS

Al final de esta sesión el estudiante:

1. Identifica las principales vías de administración y formas farmacéuticas más comúnmente empleadas por el médico general.

2. Analiza la modificación de los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados por diferentes vías o en diferentes formas farmacéuticas.

IV. EJERCICIOS

De acuerdo a la información que conoce acerca de vías de administración y formas farmacéuticas conteste las siguientes preguntas:

1. Exprese con sus propias palabras el concepto de forma farmacéutica.

2. Describa cinco características de las formas farmacéuticas.

3. ¿Cuál es la forma farmacéutica más práctica y comúnmente utilizada en adultos? y ¿En niños? Justifique su respuesta.

4. ¿Porqué las emulsiones y suspensiones deben agitarse siempre antes de su administración?

5. ¿Para qué sirve el revestimiento entérico y que formas farmacéuticas lo tienen?

6. ¿Qué vía de administración enteral elegirías en caso de requerir un efecto terapéutico rápido? Justifica tu respuesta.

7. Las vías de administración en la mucosa nasal, conjuntival, vaginal y rectal, ¿deben o no absorberse en el organismo para producir su efecto terapéutico? Justifica tu respuesta.

8. ¿Qué vía de administración permite obtener la concentración sanguínea deseada del fármaco casi inmediatamente, y después de la administración del fármaco es casi imposible revertir la acción farmacológica? Justifica tu respuesta.

9. ¿Cuál es la vía de administración enteral que es útil en caso de vómito o inconciencia del paciente, a pesar de que su absorción es irregular e incompleta?

10. ¿Cuál es la vía de administración que se aplica sobre la piel, produce efecto terapéutico duradero y sostenido, es cómoda, pero es costosa por su forma farmacéutica?

11. La comparación de las vías de administración muestra que (marca la opción incorrecta):

A. Se alcanzan más rápido niveles sanguíneos del fármaco si se administra por vía intramuscular que si se administra por vía oral.

B. Las vías de administración intramuscular y subcutánea están asociadas generalmente a ocasionar molestias en el sitio de administración.

C. La biodisponibilidad de la mayoría de los fármacos es menor cuando se administra por vía oral que por otras vías.

D. En las vías intravenosa y ocular el fármaco debe absorberse para llegar a la circulación sistémica.

Con relación a las formas farmacéuticas: Marque la opción correcta (verdadero o falso) en cada enunciado		
En la vía intravenosa, se pueden administrar soluciones y suspensiones acuosas, estériles	☐ Verdadero	☐ Falso
En la vía oral con deglución, las formulaciones líquidas son las de elección en pacientes pediátricos	☐ Verdadero	☐ Falso
En la vía intramuscular, se pueden administrar soluciones y suspensiones acuosas u oleosas, estériles	☐ Verdadero	☐ Falso
Los “colirios” son soluciones acuosas estériles que se administran por vía ótica	☐ Verdadero	☐ Falso
Las formulaciones líquidas diseñadas para la administración por vía oral tienen la ventaja de que se puede ajustar la dosis en función del peso del paciente	☐ Verdadero	☐ Falso
Las grageas o tabletas recubiertas son utilizadas para la vía de administración sublingual	☐ Verdadero	☐ Falso

Con relación a las vías de administración: Marque la opción correcta (verdadero o falso) en cada enunciado		
En la vía intravenosa, es fácil retirar el fármaco del sitio de administración en casos de intoxicación por sobredosis	☐ Verdadero	☐ Falso
La vía oral con deglución es la más utilizada por su comodidad	☐ Verdadero	☐ Falso
La vía inhalatoria requiere de la cooperación del paciente	☐ Verdadero	☐ Falso
En la vía intravenosa, la absorción del fármaco se realiza por difusión simple	☐ Verdadero	☐ Falso
La vía intradérmica debe ser utilizada solo por personal capacitado	☐ Verdadero	☐ Falso
La vía sublingual permite la autoadministración	☐ Verdadero	☐ Falso
La vía sublingual está recomendada en pacientes pediátricos	☐ Verdadero	☐ Falso

Experimento # 1

Determinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco con diferente forma farmacéutica por la misma vía de administración

i. Antecedentes

Las tabletas son las formas farmacéuticas más comúnmente utilizadas por vía oral. Existen diversas variedades de tabletas, entre ellas están las tradicionales y las efervescentes, las cuales deben ser disueltas en agua inmediatamente antes de su administración. Una de las principales ventajas de las tabletas efervescentes frente a las convencionales es que el fármaco se está administrando en solución, lo que facilita e incrementa su velocidad de absorción y reduce el tiempo de inicio del efecto farmacológico.

ii. Propósito del estudio

Que el alumno comprenda como se alteran los cursos temporales de un fármaco administrado por la misma vía pero con diferentes formas farmacéuticas.

iii. Diseño experimental

En un estudio clínico se administró una sola dosis (150 mg) de ranitidina, un antiulceroso, en una tableta convencional ó una tableta efervescente a 15 voluntarios sanos bajo un diseño cruzado. Las condiciones experimentales y los criterios de inclusión y exclusión se pueden consultar en Watson y cols., 1996.

Para la construcción de los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas de cada forma farmacéutica se tomaron muestras de sangre (10 mL) a través de un catéter intravenoso previamente colocado en los voluntarios. Se tomaron muestras de sangre antes de la administración de la ranitidina (tiempo cero), y a los 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 y 180 min después de su administración. Las muestras colectadas se analizaron por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) para determinar las concentraciones del fármaco.

iv. Resultados

La Figura 1 muestra el curso temporal de los niveles plasmáticos ranitidina (150 mg) detectados en los sujetos después de la administración de una sola dosis de dos formas farmacéuticas diferentes administradas por vía oral.

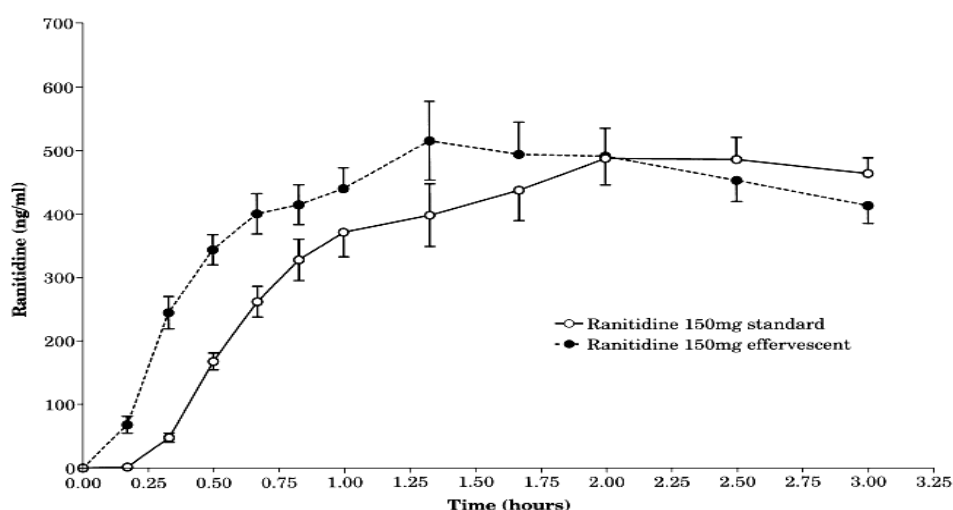


Figura 1. Curso Temporal del promedio de los niveles plasmáticos de ranitidina (150 mg) en dos formas farmacéuticas (tableta convencional y tableta efervescente) administrados por vía oral (n=15) (media $\pm$ E.E.).

v. Evaluación

1. ¿Cuál es la principal ventaja de las tabletas efervescentes en comparación con las tabletas convencionales?

2. De acuerdo a los resultados del experimento, ¿cual de las dos formas farmacéuticas presenta mayor velocidad de absorción?

3. ¿En cuanto tiempo se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas con cada forma farmacéutica?

4. ¿Cual es su opinión en relación a los resultados obtenidos en este estudio?, ¿Realmente la forma farmacéutica altera el efecto farmacológico? Justifique su respuesta.

Experimento # 2

Determinación de las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrado por diferentes vías de administración.

i. Propósito del estudio

Que el alumno comprenda como se alteran los cursos temporales de la misma dosis de un fármaco administrado por diferentes vías de administración.

ii. Diseño experimental

En un estudio clínico se administró una sola dosis (2 mg) de clonazepam, un anticonvulsivo, por vía oral con deglución (tableta convencional), por vía intravenosa (solución inyectable) y por vía intramuscular (solución inyectable). En este estudio participaron 12 personas bajo un estudio cruzado de tres vías. Cada periodo de tratamiento dura 5 días con un periodo de lavado entre cada uno de 21 días. Las

condiciones experimentales y los criterios de inclusión y exclusión se pueden consultar en Crevoisier y cols., 2003.

Para la construcción de los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas del fármaco por cada vía de administración se tomaron muestras de sangre (10 mL) a través de un catéter intravenoso previamente colocado en los voluntarios. La primer muestra de sangre corresponde al tiempo cero (antes de la administración del fármaco), y las siguientes se tomaron a los 5, 10 y 30 minutos; y a las 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de su administración. Las muestras colectadas se analizaron por cromatografía de gases para determinar las concentraciones del fármaco.

iii. Resultados

La Figura 2 muestra el curso temporal de los niveles plasmáticos clonazepam (2 mg) detectados en los sujetos después de la administración de una sola dosis por las diferentes vías de administración.

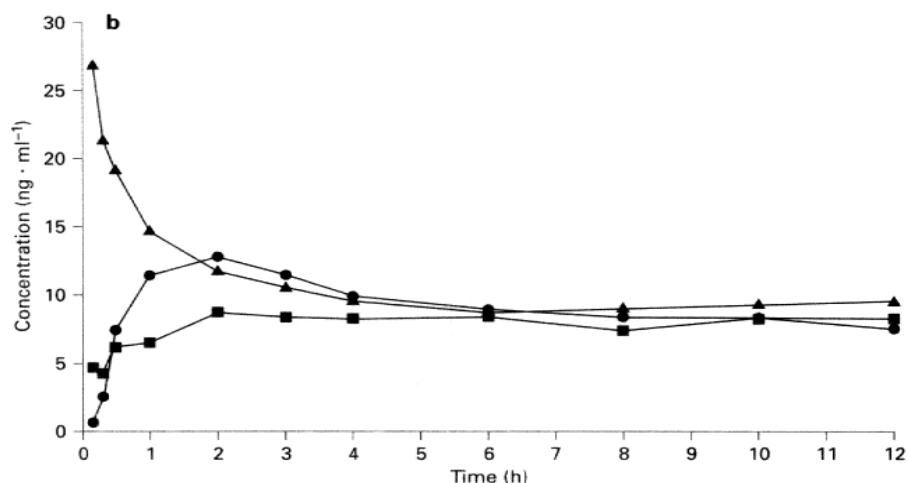


Figura 2. Curso Temporal del promedio de los niveles plasmáticos de clonazepam (2 mg) administrado por vía intravenosa (triángulos), intramuscular (cuadro) y vía oral con deglución (círculo). La gráfica muestra las medias aritméticas de doce sujetos para cada vía de administración.

iv. Evaluación

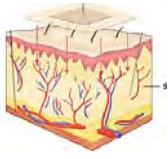
1. ¿Por qué la vía de administración intravenosa no inicia en concentraciones plasmáticas de cero como las otras dos vías de administración?

2. De acuerdo a la figura 2, ¿con cuál vía de administración se alcanza una mayor concentración plasmática a las 2 horas?

3. ¿Por qué crees que suceda esto?

Cuadro 1. Formas Farmacéuticas.

Forma farmacéutica	Vía de administración	Imagen
Aerosol. Sistema coloidal constituido por una fase líquida o sólida, dispersa en una fase gaseosa, envasado bajo presión y que libera el o los fármacos por activación de un sistema apropiado de válvulas.	Cutánea (tópica) Nasal Inhalación	
Ampolletas. Pequeños recipientes de vidrio cilíndricos de paredes delgadas con una base plana y otra alargada en forma de llama cerradas a fuego, algunas tienen en el cuello un anillo que facilita el rompimiento aplicando presión. Su contenido puede ser soluciones, suspensiones o polvos liofilizados estériles que contienen la sustancia activa. Generalmente son utilizadas para una sola administración.	Inyectable Oral con deglución	
Cápsula. Cuerpo hueco (pequeño receptáculo), obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda; dentro de la cual se dosifica el o los fármacos y excipientes en forma sólida (mezcla de polvos o microgránulos) o líquida. Las cápsulas duras están constituidas por dos secciones que se unen posteriormente a su dosificación (se pueden volver a abrir con facilidad). Las cápsulas blandas están constituidas por una sola sección y son selladas después de su dosificación (no se deben abrir después de haber sido selladas). Ambas se fabrican en varios tamaños y formas.	Oral con deglución Vaginal	
Colirio. Solución que contiene el o los fármacos y excipientes, aplicable únicamente a la conjuntiva ocular. Debe ser totalmente clara, libre de partículas, estéril, isotónica y con un pH neutro o cercano a la neutralidad.	Ocular (oftálmica)	
Crema. Preparación líquida o semisólida que contiene el o los fármacos y excipientes necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, comúnmente con un contenido de agua superior al 20 por ciento.	Cutánea (tópica) Vaginal	
Elíxir. Solución hidroalcohólica, que contiene el o los fármacos y excipientes; contiene generalmente sustancias saborizantes, así como aromatizantes. El contenido de alcohol puede ser del 5 al 18 por ciento.	Oral con deglución	
Emulsión. Sistema heterogéneo constituido de dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones del tipo agua/aceite o aceite/agua y se pueden presentar como semisólidos o líquidos. El o los fármacos y aditivos pueden estar en cualquiera de las dos fases.	Oral con deglución Inyectable Cutánea (tópica)	
Enema. Preparación líquida destinada a la administración por vía rectal con el fin de obtener un efecto local o general.	Rectal	
Frasco ampula ó vial. Recipiente de cristal de forma cilíndrica y de paredes gruesas que tiene una base, un cuerpo, un cuello y una boca 13 a 20 mm de diámetro, cerrada herméticamente con un tapón de hule cubierto con un casquillo de aluminio con protección y lengüeta. Su volumen es 2 a 50 mL. Su contenido puede ser soluciones, suspensiones o polvos liofilizados estériles que contienen la sustancia activa. Contienen una o varias dosis y deben manejarse con técnica aséptica ya que siempre se administra por vía parenteral.	Inyectable Cutánea (tópica)	

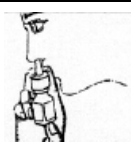
Forma farmacéutica	Vía de administración	Imagen
Implante. Preparación sólida y estéril, de tamaño y forma apropiados para su implantación subcutánea que libera el o los fármacos durante un periodo de tiempo prolongado.	Subcutánea	
Gel. Preparación semisólida, que contiene el o los fármacos y excipientes, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas.	Cutánea (tópica) Oral con deglución	
Gragea. Variedad de tableta de superficie convexa cubierta con una capa de azúcar, chocolate, barniz o colorante. El propósito de ésta es evitar el sabor desagradable y proteger el producto de la humedad, del aire y de los jugos gástricos. Cuando la capa es resistente a estos últimos y además protege a la mucosa del tracto digestivo se llama capa entérica.	Oral con deglución	
Granulado. Presentación sólida que contiene el o los fármacos y excipientes en conglomerados de polvos. Las partículas sólidas individuales difieren en forma, tamaño y masa dentro de ciertos límites.	Oral con deglución	
Inyectable. Preparación estéril destinada a su administración por inyección en el cuerpo humano	Intravenosa Intramuscular Subcutánea Intradérmica	
Jarabe. Solución acuosa de consistencia viscosa, con alta concentración de carbohidratos tales como: sacarosa, sorbitol, dextrosa, entre otros; en la que se encuentra disuelto el o los fármacos y excipientes.	Oral con deglución	
Linimento. Presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los fármacos y excipientes cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.	Cutánea (tópica)	
Loción. Presentación líquida, se puede mostrar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los fármacos y excipientes, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.	Cutánea (tópica)	
Óvulo. Presentación sólida a temperatura ambiente que contiene el o los fármacos y excipientes, de forma ovoide o cónica, preparado con gelatina glicerizada o con polietilenglicoles. Se funde, ablanda o disuelve a la temperatura corporal.	Vaginal	
Parche. Los parches transdérmicos son preparaciones farmacéuticas flexibles de tamaños variable, que contienen uno o varios fármacos. Están destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para liberar y difundir el o los fármacos en la circulación general después de atravesar la barrera cutánea. También conocido como emplasto.	Transdérmica	
Solución. Preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de el o los fármacos y excipientes en agua u otro disolvente, y que se utiliza externa o internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles y libres de partículas.	Oral Inyectable Ocular (oftálmica) Cutánea (tópica) Rectal (enema) Ótica Nasal	

Forma farmacéutica	Vía de administración	Imagen
Supositorio. Preparado sólido a temperatura ambiente, que contiene el o los fármacos y excipientes; de forma cónica, cilíndrica o de bala, destinado a ser introducido. Se funde, ablanda o se disuelve a la temperatura corporal.	Rectal	
Suspensión. Sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa.	Oral con deglución Inyectable Ocular (oftálmica) Cutánea (tópica) Rectal (enema)	
Tableta o comprimido. Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y de tamaño variable. Existen las siguientes variables: <i>De liberación retardada.</i> Condición en la que la formulación permite retrasar la liberación de él o los fármacos. Las formas farmacéuticas de liberación retardada incluyen preparaciones gastroresistentes (grageas). <i>De liberación prolongada.</i> Condición en la que la formulación permite garantizar una liberación más lenta de él o los fármacos por un tiempo determinado. <i>Efervescente.</i> Condición característica de las formas farmacéuticas en cuya composición intervienen generalmente sustancias de carácter ácido y carbonatos o bicarbonatos capaces de reaccionar rápidamente en presencia de agua desprendiendo dióxido de carbono. Están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración. <i>Masticable.</i> Condición que se aplica usualmente a las tabletas preparadas de manera que sean fácilmente desintegradas al masticarlas para deglutirlas	Oral Sublingual Vaginal	 
Trocisco. Preparado sólido, de forma cilíndrica o alargada destinado a disolverse lentamente en la boca. El fármaco, los aditivos y excipientes constituidos por azúcar y un mucílago.	Oral con deglución	
Ungüento. Preparación de consistencia blanda que contiene el o los fármacos y excipientes incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y aplica en la piel y mucosas. La base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20 por ciento de agua. También conocido como pomada. El ungüento oftálmico debe ser estéril.	Cutánea (tópica) Ocular (oftálmica)	

FEUM, 2010

Cuadro 2. Vías de Administración

Cutánea	Se refiere a la aplicación directa del medicamento sobre la piel para producir un efecto terapéutico local.	Sobre la piel	
Inhalatoria	Se refiere al depósito del fármaco a través de las vías aéreas superiores en el parénquima pulmonar y la mucosa alveolar a partir de donde se absorbe para producir su efecto terapéutico.	Cavidad bucal o nasal	

Intradérmica	Se refiere al depósito del medicamento en la dermis, entre la epidermis y el tejido subcutáneo, mediante una aguja. La administración intradérmica consiste en introducir la aguja en un ángulo de aproximadamente 15° y depositar lentamente el contenido de la jeringa. A medida que se inyecta en esta zona se forma una pápula blanquecina, que asegura la administración correcta de la solución, la cual desaparece a los pocos minutos.	Cara anterior del antebrazo Cara anterosuperior del tórax, por debajo de las clavículas; Región subescapular de la espalda	
Intravenosa	Se refiere al depósito del medicamento directamente en el torrente sanguíneo por una vena, a través de una aguja, eliminando el proceso de absorción. La administración intravenosa consiste en introducir la aguja directamente sobre la vena formando un ángulo de 30 a 40° e inyectar lentamente la solución	Venas: basilíca, cefálica y ulnar (cubital) del dorso de la mano, el antebrazo y el pliegue del codo.	
Nasal	Se refiere al depósito del medicamento en la mucosa nasal a través de las fosas nasales para su absorción por las venas capilares submucosas. También es empleada para producir un efecto local sobre los senos paranasales.	Cavidad nasal	
Ocular	Se refiere a la aplicación directa del medicamento en la mucosa conjuntival (vía ocular u oftálmica).	Saco conjuntival	
Oral con deglución	Se refiere al depósito del medicamento en la cavidad bucal y la deglución del mismo para su posterior absorción a través de la mucosa gastrointestinal. Es la vía de administración más frecuentemente utilizada en la práctica médica. También se utiliza para producir efectos locales.	Cavidad Bucal	
Ótica	Se refiere a la aplicación directa del medicamento sobre la mucosa del oído.	Oído	
Rectal	Se refiere al depósito del medicamento en la ampolla rectal manteniéndolo ahí hasta su completa disolución, lo cual permite que el fármaco se absorba por la mucosa rectal e ingrese a las venas hemorroidales. A partir de éstas, una porción del fármaco es conducido por la vena cava inferior hacia al corazón y, la otra, al hígado por la vena porta. También es utilizada para inducir un efecto a nivel local; por ejemplo, para provocar la evacuación en caso de estreñimiento o para producir una acción astringente y sedante sobre la mucosa rectal y los esfínteres.	Cavidad rectal	
Subcutánea	Se refiere al depósito del medicamento por medio de una inyección en el tejido celular subcutáneo, que es rico en grasa y pobre en irrigación vascular; y se encuentra entre la dermis y el tejido muscular. La administración subcutánea consiste en introducir la aguja en un ángulo de aproximadamente 45°, aspirar y administrar el medicamento lentamente.	Los mismos que la vía intradérmica; y, Cara anterolateral del muslo Cara anterior del abdomen Región glútea	

Sublingual	Se refiere al depósito del medicamento debajo de la lengua, manteniéndolo ahí hasta su completa disolución. Esto permite que el fármaco se absorba a través de las mucosas o venas sublinguales y, finalmente, el sistema de la vena cava superior lo lleve al corazón, evitando su paso por el hígado.	Cavidad Bucal, debajo de la lengua	
Transdérmica	Se refiere al depósito del medicamento sobre la piel, y su posterior difusión desde el estrato córneo hasta la dermis a partir de donde alcanzará la circulación sistémica.	Glúteos Abdomen Espalda Parte exterior y superior de brazos	
Vaginal	Se refiere al depósito del medicamento en la cavidad vaginal para producir su efecto farmacológico en la mucosa vaginal.	Cavidad vaginal	

Ventura-Martínez y Gómez, 2009

Cuadro 3. Vías de administración. Ventajas, desventajas, cuando deben o no usarse y sus formas farmacéuticas

Vía de administración	Ventajas	Desventajas	Cuando debe usarse	Cuando no debe usarse	Formas farmacéuticas
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA PRODUCIR UN EFECTO SISTÉMICO					
Oral con deglución	• Puede autoadministrarse • Es Indolora • Es económica, práctica y cómoda • Permite retirar el fármaco antes de su completa absorción	• Los alimentos alteran su absorción • Produce irritación gástrica • El fármaco sufre del efecto del 1er paso	• En pacientes conscientes y sin problemas de deglución	• En pacientes inconscientes, con problemas de deglución, y con irritación gástrica • En caso de vómito • En casos de urgencia, cuando se requiere de un efecto rápido	• Tabletas • Grageas • Cápsulas • Soluciones • Suspensiones • Jarabes • Elixires
Sublingual	• Puede autoadministrarse • Es indolora • Es económica, práctica y cómoda • Permite retirar el fármaco antes de su completa absorción • Produce un efecto rápido (de 3 a 5 min) • Es útil en caso de urgencias médicas • El fármaco no sufre el efecto del 1er paso ni degradación por enzimas gastrointestinales	• Sabor desagradable de los medicamentos • Si hay deglución de la saliva, disminuye la dosis	• En pacientes conscientes • Cuando se requiere un efecto rápido	• En pacientes inconscientes • En caso de vómito • En pacientes pediátricos	• Tabletas sublinguales • Soluciones
Rectal	• Es económica • Produce un efecto más rápido que por vía oral • Evita parcialmente el efecto del 1er paso (solo el 50% del fármaco) • No hay degradación del fármaco por enzimas gastrointestinales	• Es incómoda • Produce Irritación de la mucosa rectal	• En pacientes inconscientes y con problemas de deglución • En caso de vómito • En pacientes pediátricos	• En pacientes con diarrea oclusión intestinal, hemorroides, fisuras, abscesos, o con intervenciones quirúrgicas recientes en la zona	• Supositorios
Intravenosa	• NO HAY ABSORCIÓN • Produce un efecto terapéutico inmediato • Permite el ajuste de la dosis de acuerdo al peso del paciente • El fármaco no sufre degradación gástrica ni metabólica • En caso de aparición de efectos	• Es dolorosa • Es costosa e incómoda • Requiere de una segunda persona para su aplicación • Riesgo de producir infección en el sitio de administración • Aparición de efectos adversos con la misma rapidez que los	• Cuando se requiere de un efecto terapéutico inmediato • Administración de medicamentos no tolerados por otras vías • Administración de soluciones acuosas de gran volumen (infusión)	• En pacientes con problemas de coagulación • Para la administración de soluciones oleosas, suspensiones y compuestos que precipiten a las proteínas plasmáticas	• Soluciones acuosas estériles

Vía de administración	Ventajas	Desventajas	Cuando debe usarse	Cuando no debe usarse	Formas farmacéuticas
	adversos, se puede suspender la administración del medicamento (infusión intravenosa) • Permite la administración de volúmenes relativamente grandes de solución (infusión intravenosa)	terapéuticos • Una vez administrado el medicamento no se puede retirar del organismo, por lo que se debe administrar lentamente bajo continua observación del paciente • Riesgo tromboflebitis y extravasación de líquidos	intravenosa)		
Intramuscular	• Produce un efecto terapéutico más rápido que con la vía oral con deglución • Permite la administración de volúmenes relativamente grandes (hasta 5 ml) • Permite la administración de medicamentos irritantes, así como la administración de varios medicamentos al mismo tiempo • No hay efecto del 1er paso • Los intervalos de administración son más prolongados	• Es dolorosa • Es costosa e incómoda • Requiere de una segunda persona para su aplicación • Riesgo de producir infección en el sitio de administración • Riesgo producir parálisis y atrofia de los músculos por daño al nervio ciático	• Administración de fármacos que producen un efecto terapéutico prolongado	• En pacientes con problemas de coagulación o en estado de choque, debido al escaso flujo sanguíneo en el tejido muscular • En zonas con contusiones, úlceras, abrasiones o cicatrices	• Soluciones acuosas u oleosas estériles • Suspensiones estériles • Emulsiones estériles
Subcutánea	• Puede autoadministrarse • Permite el ajuste de la dosis de acuerdo al peso del paciente • No hay efecto del 1er paso	• Es dolorosa • Es incómoda • Riesgo de producir infección en el sitio de administración • Permite un volumen máximo de administración de 2 ml	• Administración de insulina y heparina • Implantación de dispositivos de depósito que inducen un efecto farmacológico sostenido por semanas o meses	• Administración de grandes volúmenes de medicamento • Administración de soluciones irritantes • Riesgo de producir necrosis si se aplican dos veces consecutivas las inyecciones en el mismo sitio	• Soluciones acuosas estériles • Suspensiones acuosas estériles • Implantes subcutáneos
Intradérmica	• No hay riesgo de administración intravenosa (debido a que la dermis esta poco vascularizada) • Permite el ajuste de la dosis de acuerdo al peso del paciente • No hay efecto del 1er paso	• Es dolorosa e incómoda • La absorción del fármaco es lenta • Requiere de personal capacitado para su aplicación • Sólo se puede administrar volúmenes pequeños del medicamento (menos de 0.2 ml) • Riesgo de producir infección en el sitio de administración	• Administración de las vacunas BCG y de la rabia (HDCV), para estimular el sistema inmune del paciente	• En pacientes con problemas de coagulación • En áreas donde exista infección, irritación, edema, hipersensibilidad o cicatrices	• Soluciones acuosas estériles • Suspensiones acuosas estériles
Transdérmica	• Puede autoadministrarse • Es indolora, práctica y cómoda • Se obtiene un efecto rápido y	• Es costosa debido a la presentación farmacéutica en forma de parche transdérmico	• Para tratamientos hormonales y anticonceptivos, en angina	• En pacientes con padecimientos dermatológicos, ya que los	• Parche transdérmico

Vía de administración	Ventajas	Desventajas	Cuando debe usarse	Cuando no debe usarse	Formas farmacéuticas
	sostenido - El fármaco no sufre degradación gástrica ni metabólica (evita el efecto del 1er paso) - Se puede interrumpir la administración del fármaco en caso de reacciones adversas	Sólo se encuentran disponibles algunos fármacos en esta forma farmacéutica	de pecho (nitroglicerina) y, para dejar de fumar (nicotina)	procesos inflamatorios alteran la absorción de los fármacos	
Inhalatoria	- Produce un efecto rápido - Permite el ajuste de la dosis de acuerdo al peso del paciente - No hay efecto del 1er. paso	- Administración a nivel hospitalario - Es poco práctica y costosa, ya que se requiere de equipo especial y personal capacitado para la administración del medicamento	Administración de anestésicos generales	En pacientes inconscientes o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Soluciones volátiles y estériles
Nasal	- Puede autoadministrarse - Es práctica y cómoda - Produce un efecto rápido - No hay efecto del 1er. paso	- Produce un efecto de corta duración - No hay control sobre la dosis administrada	Administración de algunos sedantes y analgésicos	En pacientes inconscientes o con condiciones patológicas intranasales existentes (pólipos, rinitis, etc)	Soluciones acuosas estériles en spray nasal, gotas nasales, hisopos saturados con el fármaco o con nebulizador
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA PRODUCIR UN EFECTO LOCAL					
Oral sin deglución	Presenta las mismas ventajas que en la vía oral con deglución, solo que en ésta el efecto es casi inmediato	Produce irritación de la mucosa bucal y de la mucosa estomacal	- En pacientes conscientes - Para la administración de algunos anestésicos locales y antibióticos útiles en el tratamiento de infecciones, úlceras o erosiones en la cavidad bucal inducidas por hongos o bacterias	- En pacientes inconscientes - En pacientes pediátricos, por el riesgo a ser ingeridos antes de ejercer su efecto terapéutico sobre la cavidad bucal	- Tabletas masticables - Trociscos - Polvos - Soluciones acuosas que no deben ser ingeridas
Oral con deglución	YA FUERON REVISADAS	Produce irritación gástrica	- En pacientes conscientes y sin problemas de deglución - Administración de algunos laxantes y antiparasitarios útiles en el tratamiento de infecciones locales	- En pacientes inconscientes - En caso de vómito - En pacientes con problemas de deglución - En pacientes con irritación gástrica - En casos de urgencia	- Tabletas - Cápsulas - Soluciones - Suspensiones

Vía de administración	Ventajas	Desventajas	Cuando debe usarse	Cuando no debe usarse	Formas farmacéuticas
Intradérmica	YA FUERON REVISADAS	• Es dolorosa e incómoda • Requiere de personal capacitado para su aplicación • Sólo se puede administrar volúmenes pequeños del medicamento (menos de 0.2 ml)	• Administración de anestésicos locales • Para pruebas cutáneas de sensibilidad	• En pacientes con problemas de coagulación • En áreas donde exista infección, irritación, edema, hipersensibilidad o cicatrices	• Soluciones acuosas estériles • Suspensiones acuosas estériles
Cutánea	• Puede autoadministrarse • Es económica y práctica • Produce un efecto terapéutico rápido y localizado	• Produce un efecto terapéutico de corta duración • No hay control sobre la dosis administrada	• Administración local de algunos analgésicos antiinflamatorios, antisépticos y antibióticos para el tratamiento de diversas afecciones dermatológicas		• Polvo • Pomada • Crema • Gel • Ungüento • Loción • Solución • Emulsión
Inhalatoria	• Puede autoadministrarse • Produce un efecto terapéutico rápido y localizado	• Produce un efecto terapéutico de corta duración • No hay control sobre la dosis administrada • Para su administración se requiere del entrenamiento del paciente para la utilización de los dispositivos dosificadores como: inhalador, atomizador o nebulizador	• En pacientes conscientes • En caso de un ataque agudo de asma	• En pacientes inconscientes • En pacientes con enfisema pulmonar • En pacientes pediátricos	• Polvo • Soluciones estériles • Suspensiones estériles
Nasal	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	• En el tratamiento de la congestión nasal, alergias e infecciones nasales	• En pacientes inconscientes	• Soluciones acuosas estériles
Ocular	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	• Percepción de un ligero sabor desagradable debido a la comunicación del ojo con la faringe a través del conducto nasolacrimal • LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	• En el tratamiento del glaucoma, infecciones oculares, congestión ocular y para inducir miosis, midriasis o anestesia		• Soluciones acuosas estériles (colirios)
Ótica	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	• En el tratamiento de infecciones locales (otitis)		• Soluciones acuosas estériles

Vía de administración	Ventajas	Desventajas	Cuando debe usarse	Cuando no debe usarse	Formas farmacéuticas
Vaginal	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	LAS MISMAS QUE EN LA VÍA CUTÁNEA	• En el tratamiento de infecciones vaginales, procesos inflamatorios y como tratamiento anticonceptivo		• Comprimidos • Óvulos • Cremas • Geles
Rectal	YA FUERON REVISADOS	YA FUERON REVISADOS	• En caso de estreñimiento para provocar la evacuación • Para producir una acción astringente y sedante sobre la mucosa rectal y los esfínteres		• Supositorios • Enemas

Ventura-Martínez y Gómez, 2009

V. REFERENCIAS

Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I, Foletti G. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *European Neurology* 2003; 49: 173-177.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9a edición, 2° Suplemento. México, 2010.

Ventura-Martínez R, Gómez C. Vías de administración de medicamentos. En: *Guía de Farmacología y Terapéutica*. 2ª edición. Rodríguez R, Campos AE, Vidrio H (eds). McGraw-Hill Interamericana, 2009: 3-11.

Watson RGP, Johnston BT, Tham TKC, Kersey K. Effervescent and standard formulations of ranitidine -a comparison of their pharmacokinetics and pharmacology. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 913-918.

VI. LECTURAS RECOMENDADAS

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Alternative routes of drug administration-advantages and disadvantages (subject review). *Pediatrics* 1997;100:143-294.

Buxtonl. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: The dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006, p.p. 1-40.

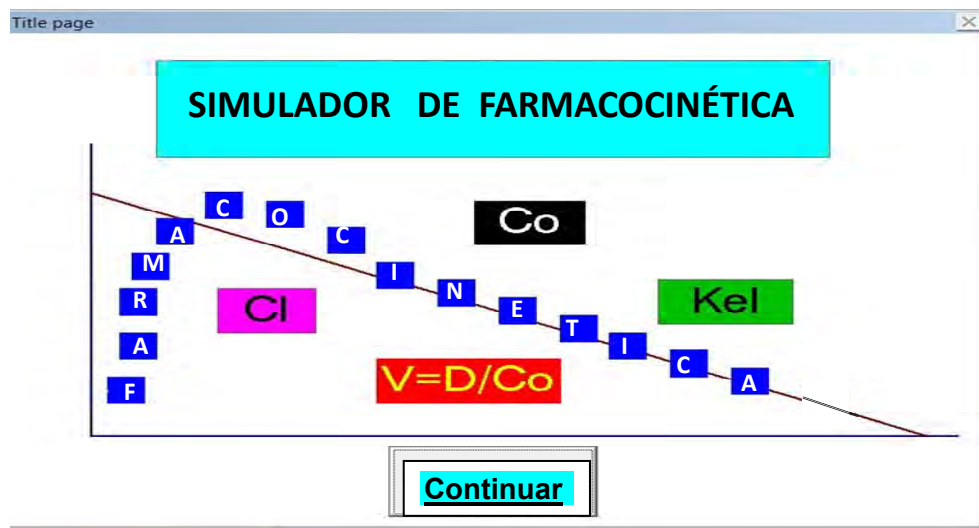
BLOQUE II. FARMACOLOGÍA GENERAL



FARMACOCINÉTICA

SIMULADORES FARMACOCINÉTICOS: PROGRAMA INTERACTIVO DE SIMULACIÓN FARMACOCINETICA QUE PRESENTA GRAFICAMENTE LA RELACIÓN ENTRE EL REGIMEN DE DOSIFICACIÓN Y LOS NIVELES PLASMATICOS DE FÁRMACOS

Título original: Pharmacokinetic Simulations. Ian Hughes, Chris Bowmer, Department of Pharmacology, University of Leeds, UK. PK-SIMS©.Sheffield BioScience Programs. PK-SIMS©*



*Traducción y adaptación: Alfonso Efraín Campos Sepúlveda, Rosa Ventura-Martínez, Jacinto Santiago Mejía.

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Nota: para acceder a la versión original en inglés, véase el archivo: PKSIMSblooklet.doc
Este programa ofrece una aproximación flexible para el estudio de la relación que existe entre un esquema de dosificación y las concentraciones plasmáticas de una serie de medicamentos clínicamente útiles.

Para cada medicamento, el alumno determinará los siguientes parámetros: dosis, intervalo de dosis, duración de la administración, dosis de carga (si es el caso) y si el paciente tiene o no patología agregada (normal), o padece daño hepático grave o insuficiencia renal.

Una vez seleccionados estos parámetros, el programa calculará las concentraciones plasmáticas del fármaco y mostrará, diversas gráficas (concentración plasmática del fármaco (eje de las Y) contra el tiempo (eje de las X) usando una representación lineal en los ejes X-Y o logarítmico en el eje de las Y y lineal en el eje X o datos fuera de rango.

En la pantalla también se muestran las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas recomendadas para cada fármaco. El programa está dirigido a estudiantes de farmacología en una variedad de cursos de pregrado, medicina, odontología y ciencias biomédicas e incluye ejercicios centrados en el estudiante.

II. OBJETIVOS

Las siguientes páginas le guiarán a través de un conjunto de tareas cuyos objetivos son:

1. Mostrar visualmente algunos aspectos de la farmacocinética que habitualmente se revisan en las clases teóricas.
2. Asegurar que los alumnos son capaces de identificar los parámetros farmacocinéticos básicos a partir de las curvas de concentración plasmática, a un determinado tiempo, después de la administración del fármaco.

3. Demostrar cómo elegir correctamente la dosis y régimen de dosis para asegurar una concentración plasmática apropiada.

4. Demostrar cómo el comportamiento farmacocinético de los fármacos varía de medicamento a medicamento y las implicaciones que esto representa para la terapéutica farmacológica.

5. Proveer de información práctica que oriente la búsqueda de información en la literatura.

III. COMPETENCIAS

Al finalizar el curso de la asignatura de Farmacología, será capaz de desarrollar las siguientes competencias acordes al Perfil intermedio contempladas en el Plan 2010, Segundo año.

1. Tiene los conocimientos básicos sobre los mecanismos que regulan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.

2. Conoce las características de las vías de administración de fármacos de uso más frecuente.

3. Comprende las ventajas y desventajas de las vías de administración de fármacos.

4. Comprende los parámetros Farmacocinéticos básicos de los medicamentos y su utilidad clínica, como son: Concentración máxima (C_{max}), Tiempo máximo (T_{max}), Biodisponibilidad (F), Volumen de distribución (V_d), Tiempo de vida media ($t_{1/2}$), Constante de eliminación (k_e) y Depuración (CL).

5. Conoce el concepto de ventana terapéutica y su utilidad terapéutica.

a. Requerimientos

Para cada ejercicio se requiere:

- Correr el programa establecido
- Tomar nota de los datos derivados del modelo computarizado (PK SIMS)
- Explicar el origen de los datos
- Elaborar respuestas a las preguntas que se plantean al final de cada ejercicio. Tenga en cuenta que las respuestas pueden ser obtenidas de libros de texto, Index Medicus, Martindale, Extra Pharmacopeia, The National Formulary, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics y de las lecturas recomendadas en este documento.

b. El modelo computarizado

El modelo le permite obtener datos sobre la concentración plasmática de los fármacos en tiempos posteriores a su administración. Estos datos se pueden obtener:

1. Visualizando la pantalla que presenta la concentración plasmática en escala aritmética (eje de las Y) y el tiempo (eje de las X).
2. Visualizando la pantalla que presenta la concentración plasmática en escala logarítmica (log 10, eje de las Y) y el tiempo en escala aritmética (eje de las X).

Los datos pueden ser tomados directamente de la pantalla, los cuales en gran parte se explican por sí mismos. Tenga en cuenta la escala y las unidades en el eje de las concentraciones. El programa elige una escala apropiada sobre la cual traza las gráficas, pero si usted desea, puede cambiar la escala de concentración, especificando el valor superior. Esto a veces hace que sea más fácil comparar un conjunto de gráficas (ya que tienen una escala común en el eje de las Y) o puede ser útil para ampliar la parte inferior de una gráfica que muestre un gran pico en su concentración.

Los datos también se pueden obtener de forma numérica. Tenga en cuenta que no es necesario representar todos los puntos para obtener una curva adecuada de las concentraciones plasmáticas en el tiempo.

Las concentraciones plasmáticas superior (máxima terapéutica) e inferior (mínima efectiva) para cada fármaco se muestran numéricamente en la parte superior de la gráfica. Si estas concentraciones entran en la

escala de la gráfica, también se muestran como líneas a través de la pantalla al nivel de concentración adecuada. Tenga en cuenta que las líneas de concentración sólo son una guía. En el programa estas concentraciones tienen valores fijos, pero en la práctica clínica, varía de un paciente a otro y también dependerá del objetivo terapéutico. Por ejemplo, la concentración mínima efectiva de la aspirina depende de si se está utilizando como un analgésico (cefalea) o como un agente antiinflamatorio (artritis reumatoide). Para los medicamentos antibacterianos, como la ampicilina, la concentración efectiva dependerá de la susceptibilidad del microorganismo. *In vivo*, las concentraciones mínimas inhibitorias podrían ser tan bajas como 0.02 mcg/ml (*Streptococcus pneumoniae*) o tan altas como 500 mcg/ml (*Haemophilus influenzae* productores de betalactamasa).

¿Qué es una concentración tóxica?, la respuesta podría depender de:

1. La duración del tiempo de exposición tisular a determinada concentración del fármaco;
2. La naturaleza y gravedad del efecto tóxico en relación a los beneficios potenciales del tratamiento;
3. El aspecto particular del efecto tóxico;
4. La proporción de pacientes que presentan el efecto tóxico.

Gentamicina, por ejemplo puede producir lesión vestibular (tinnitus, vértigo), sordera (menos frecuente) o neurotoxicidad. La proporción de pacientes que presentan estos efectos a una concentración plasmática de 15 mcg/ml es muy diferente y depende de la duración de la exposición.

La toxicidad también puede depender del grado de unión a proteínas (reducida en casos de hipoalbuminemia, uremia o interacción con otros medicamentos). Las reacciones alérgicas pueden ocurrir con cualquier concentración del fármaco. Por lo tanto, las concentraciones eficaces y tóxicas sólo muestran pautas.

El modelo asume que todos los medicamentos administrados por vía

intravenosa se administran como un bolo, en unos pocos segundos. Esto producirá un pico muy alto en la concentración plasmática inicial. En la práctica clínica muchos medicamentos administrados por esta vía, se administran en inyección lenta, durante 2 a 3 minutos, y produciendo una concentración plasmática inicial menor. También note que las formas farmacéuticas para vía oral pueden disponer de formas de liberación extendida, liberación rápida o durante un periodo sostenido. Es evidente que las características de la forma farmacéutica particular utilizada influirá en la forma de la curva concentración plasmática-tiempo.

El programa le solicitará cierta información sobre el paciente en el que se realizarán las mediciones (por ejemplo, normal/insuficiencia hepática/insuficiencia renal) y sobre el régimen de dosificación (por ejemplo, tamaño de la dosis, frecuencia de administración).

Estas se pueden ajustar de acuerdo a su diseño personal o según las instrucciones dadas.

Tenga en cuenta que la duración de la investigación específica el periodo de tiempo (máximo 300 horas) sobre el que deben ser tomadas las mediciones de la concentración plasmática del fármaco. Permita el tiempo suficiente para que se establezca el estado de equilibrio si se usan regímenes de dosis múltiples o que las concentraciones plasmáticas disminuyan a niveles muy bajos si se utiliza dosis única.

IV. EJERCICIOS

1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Generar curvas de evolución temporal de las concentraciones plasmáticas para una dosis única de 500 mg de ampicilina administrada por vía iv, im, sc y oral (12 h de duración), administración de ampicilina por infusión intravenosa (42 mg/h, administrada por 12 h) y para 20 mg de diazepam vía iv y oral (24 h de duración).

Para cada vía de administración y cada fármaco tabule y deduzca:

- a. La concentración plasmática máxima alcanzada _____
- b. El tiempo para lograr una concentración eficaz _____
- c. La duración para la cual la concentración eficaz se mantiene _____
- d. El tiempo por el cual los niveles plasmáticos máximos son excedidos _____

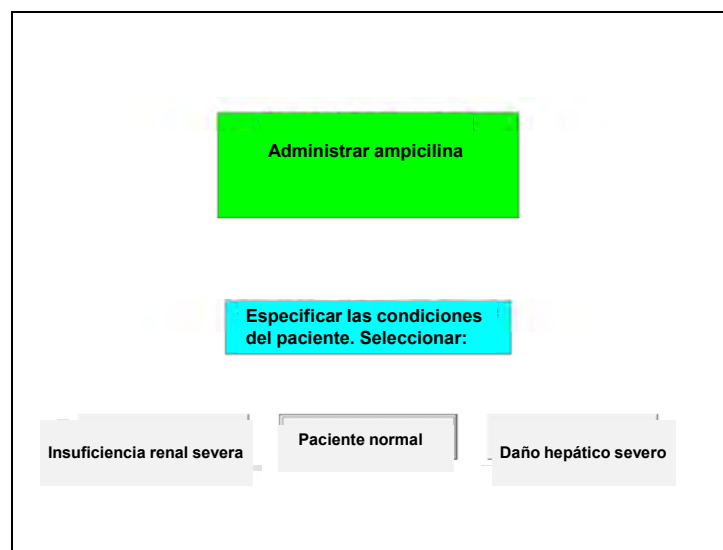
Explique los resultados obtenidos y conteste las siguientes preguntas.

- a. Cómo difieren las curvas si _____
- i. ¿Se agrega adrenalina en la inyección sc? _____
- ii. ¿La dosis oral se administra con el estómago lleno o vacío? _____
- b. ¿La ampicilina puede administrarse por vía rectal? Existe algunas ventajas y desventajas para esta vía de administración? _____

c. ¿Por qué no se pueden administrar todos los fármacos por todas las vías?

d. ¿Por qué quinidina y digoxina habitualmente no se administran por vía intramuscular?

e. ¿Por qué el diazepam habitualmente no se administra por inyección im o sc?



Seleccione el fármaco

¿Qué fármaco desea administrar?

Ampicilina	Quinidina	Fenitoína
Digoxina	Gentamicina	Diazepam
Propranol	Paracetamol	Lidocaína

Salir del programa

Administración de ampicilina a un paciente normal

Por que vía y que régimen de administración ?

Dosis única intravenosa (iv)	Dosis única oral
Dosis repetida intravenosa (iv)	Dosis repetida oral
Dosis única intramuscular (im)	Dosis única subcutánea (sc)
Infusión intravenosa continua (inf iv)	

Especifique la dosis

La ampicilina se administró (dosis única iv) a un paciente normal.

Especifique la dosis

mg

Seleccione la dosis en la tabla numérica

Tabla numérica

1	2	3	4	5
6	7	8	9	0
.	Borrar			

Confirmar

Seleccione opción

Que desea hacer:

Mostrar gráfica lineal en el eje de las X y de las Y

Mostrar gráfica log (10) en el eje de las Y y lineal en las X

Obtener el área bajo la curva de concentración plasmática respecto al tiempo

Cambiar de fármaco

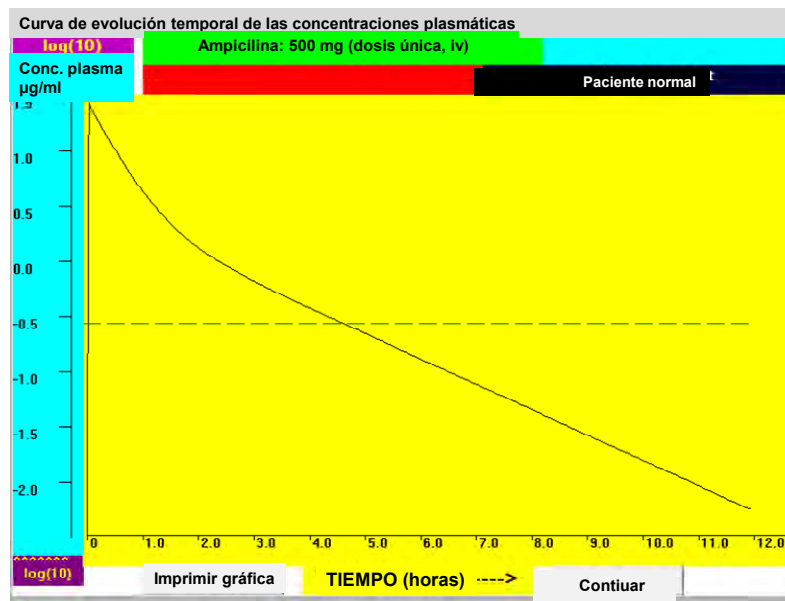
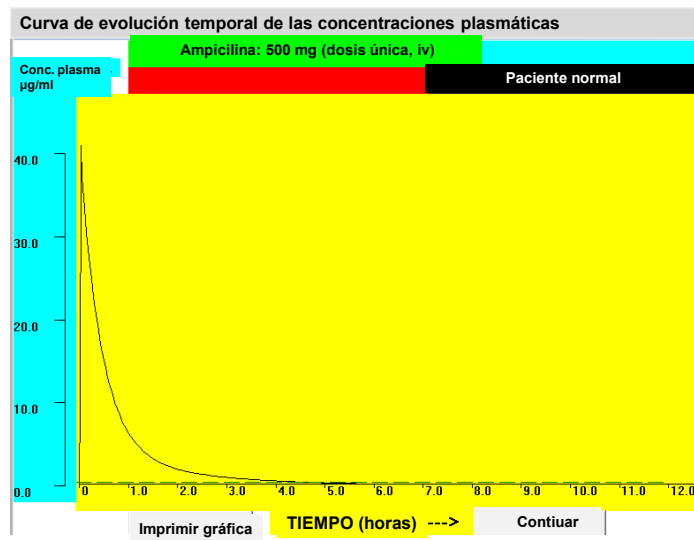
Cambiar las características del paciente

Cambiar la vía de administración

Cambiar dosis o régimen

Salir del programa

127



V. BIODISPONIBILIDAD

Realice una curva de evolución temporal de las concentraciones plasmáticas durante 12 h de duración para 10 mg y para 500 mg de ampicilina administradas por vía oral y por inyección iv, y para 10 mg de diazepam administrado por

vía oral e iv (durante 96 h). Calcule el área bajo las curvas.

Para cada dosis tabule:

i. La concentración plasmática máxima lograda.

ii. El tiempo durante el cual se mantienen las concentraciones terapéuticas.

iii. El área bajo la curva.

Calcule la biodisponibilidad de las dosis administradas por vía oral.

a. Defina biodisponibilidad. Explique por qué las mediciones de las concentraciones plasmáticas de diazepam se realizaron por un periodo de tiempo mayor que para la ampicilina. _____

b. De acuerdo a su definición, comente sobre la biodisponibilidad de las formulaciones orales a las diferentes dosis y la duración por el que las concentraciones terapéuticas se mantienen. Explique y discuta cualquier problema práctico, teórico, o deficiencias en su definición. _____

c. ¿Por qué razones la biodisponibilidad de los fármacos es menor del 100%? _____

De ejemplos de tres fármacos con una escasa biodisponibilidad. ¿Cuáles son las implicaciones clínicas de una biodisponibilidad baja? _____

d. La biodisponibilidad depende de la dosis administrada? _____

e. Podría la biodisponibilidad diferir en pacientes individuales? _____

VI. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS BÁSICOS (A)

Elabore una curva de evolución temporal de las concentraciones plasmáticas, durante 96 h al administrar 25 mg de diazepam vía iv en un individuo sano.

Obtenga los datos numéricos desde la pantalla o de manera impresa.

Elabore la gráfica colocando en el eje Y la concentración plasmática ($\log 10$ ó $\ln$) en función del tiempo, eje X. La conversión de $\log 10$ a $\ln$ es: $\ln X = 2.303 (\log 10 X)$.

Puede utilizar papel semilogarítmico si está disponible y usted está familiarizado con su uso.

a. Marque correctamente la escala y unidades en cada uno de los ejes.

b. Calcule el volumen de distribución, tiempo de vida media, constante de eliminación y la depuración plasmática del diazepam. Demuestre como estos parámetros calculados se obtienen a partir de los datos.

VII. LECTURAS RECOMENDADAS

Brunton LL, Chabner B, Knollman B, Goodman & Gilman. The pharmacological basis of THERAPEUTICS, 12th Ed, McGraw-Hill, New York, USA, 2011.

Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4th Ed. Filadelfia-Londres: Lea & Febiger, 1991.

NOM-177-SSA1-1998. Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, 1999.

Pazo CS. Farmacocinética de los medicamentos. Nuevos métodos y criterios para su evaluación, Díaz de Santos Ed., Madrid, España, 2001.

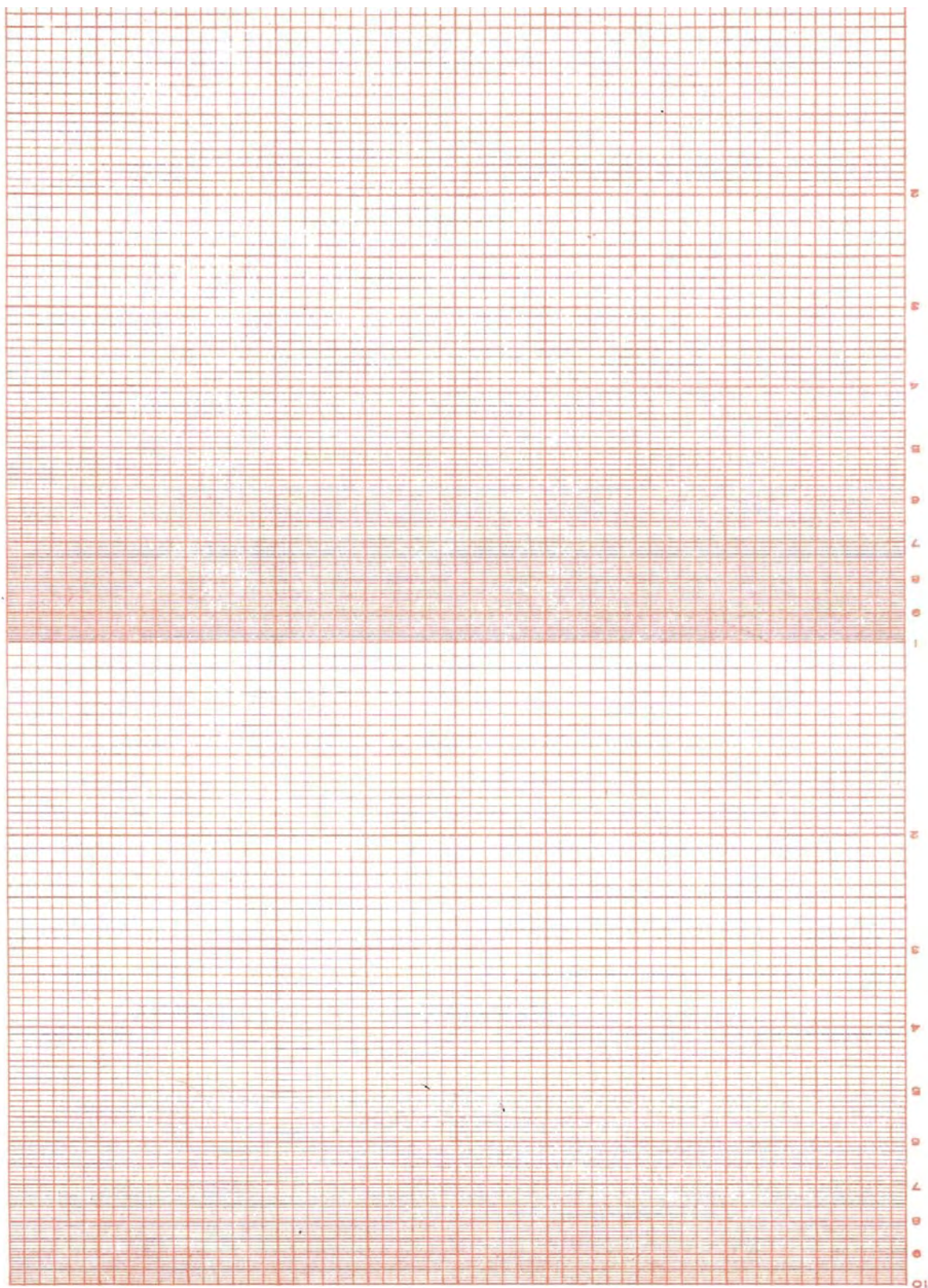
Pratt WB & Taylor P. Principles of drug action. The basis of pharmacology 3rd Ed. Churchill-Livingstone, New York, USA, 1990.

Rodríguez Carranza R. Vademécum Académico de Medicamentos, 5^a Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2009.

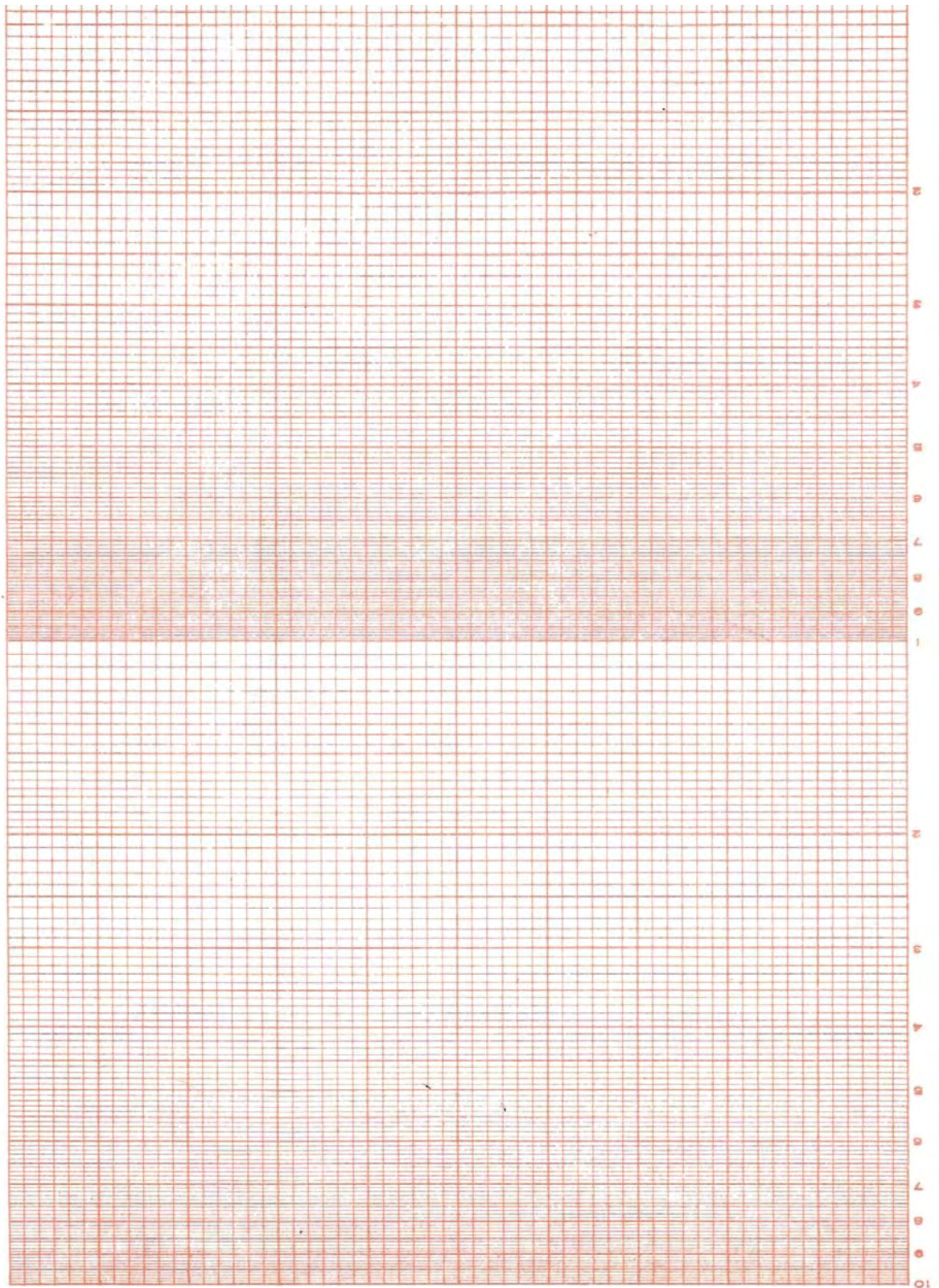
Rodríguez Carranza R, Vidrio LH, Campos SAE. Guía de farmacología y terapéutica, 2^a Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2009.

Rowland M & Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 2nd Ed. Lea & Febiger; Filadelfia-Londres, 1989.

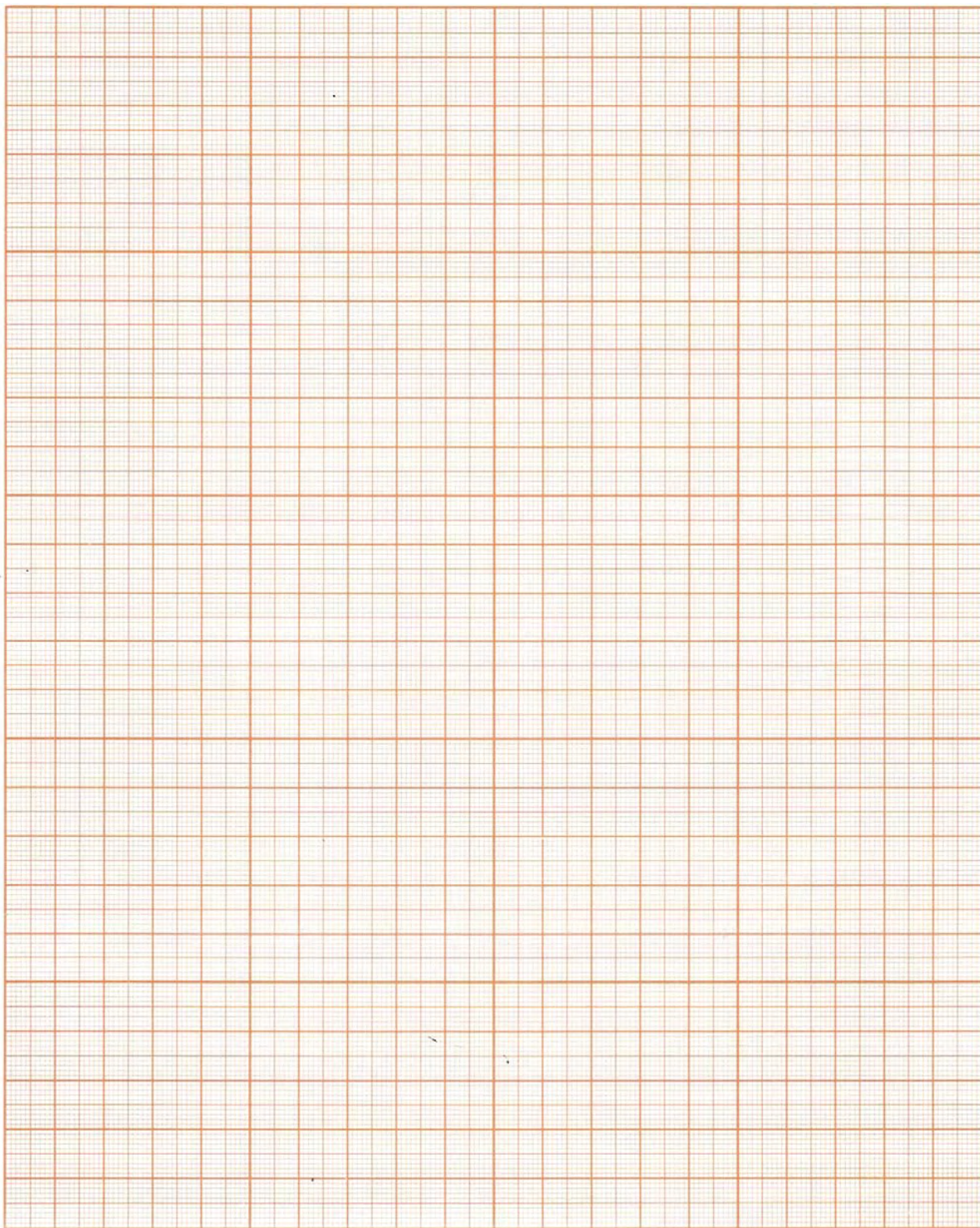
Wagner JG. History of pharmacokinetics Pharma Ther, 12:537-562, 1981.

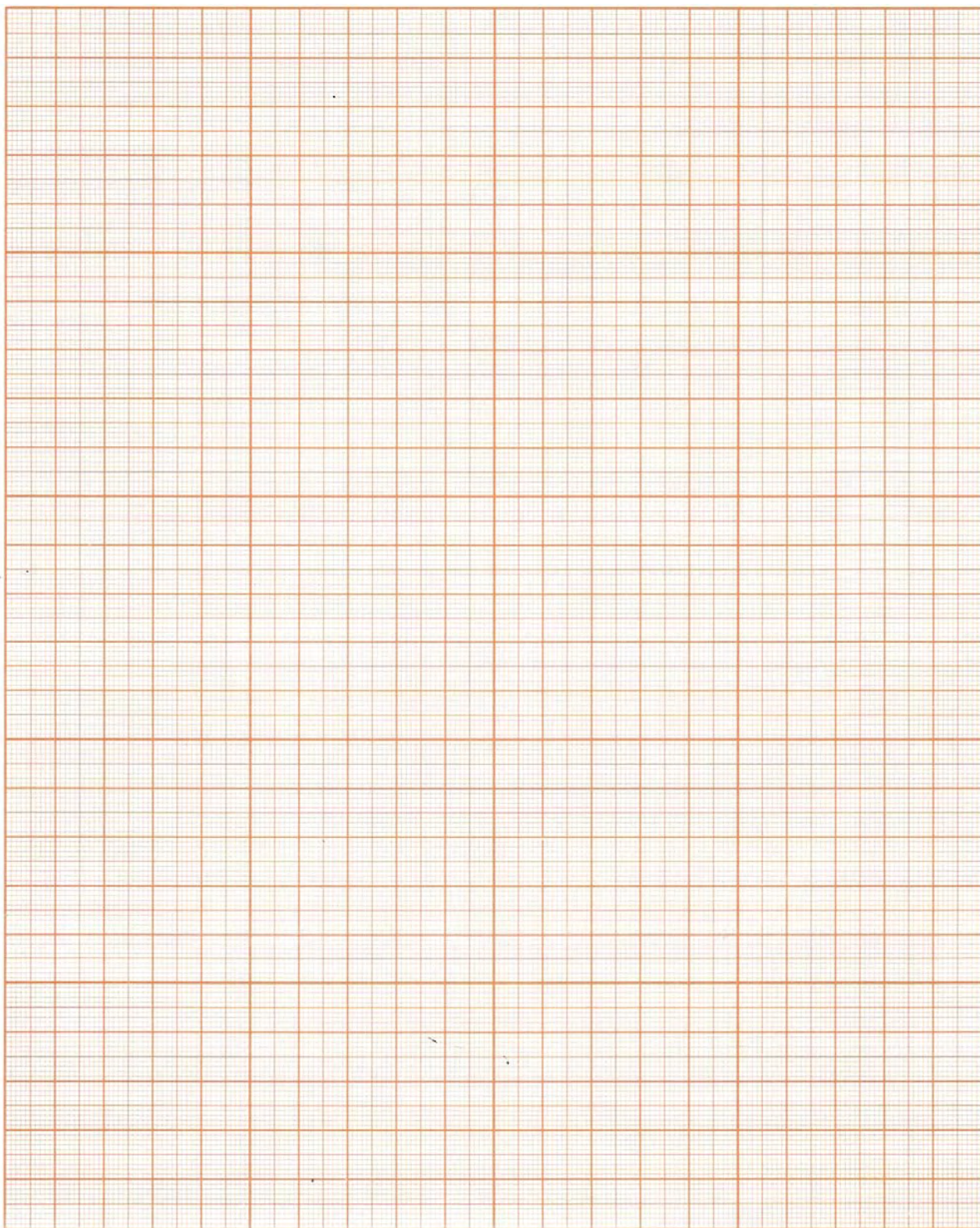


SEMI-LOGARITMICO 2 CICLOS X 80
DIVISIONES POR FILADA



SEMI-LOGARITMICO 2 CICLOS X 60
DIVISIONES POR PULGADA

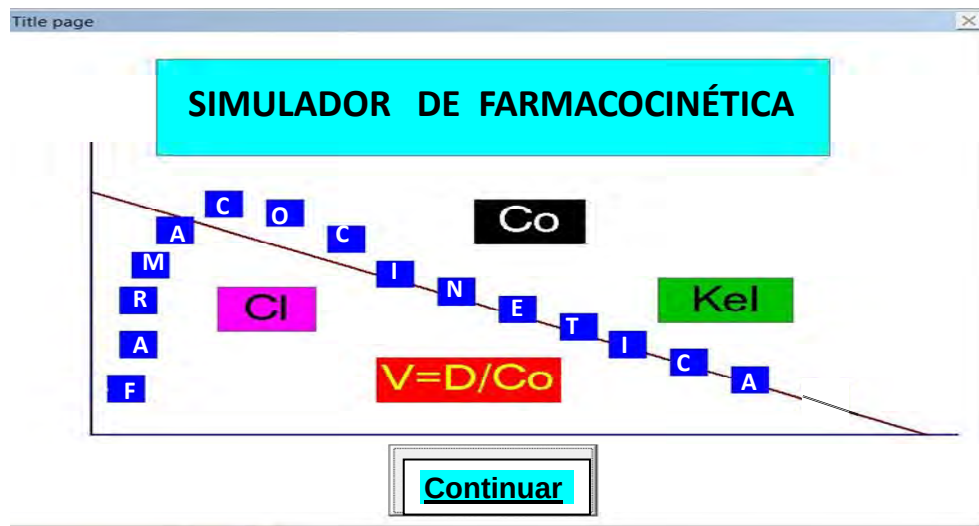




FARMACOCINÉTICA

SIMULADORES FARMACOCINÉTICOS: PROGRAMA INTERACTIVO DE SIMULACIÓN FARMACOCINETICA QUE PRESENTA GRAFICAMENTE LA RELACIÓN ENTRE EL REGIMEN DE DOSIFICACIÓN Y LOS NIVELES PLASMATICOS DE FARMACOS

Título original: Pharmacokinetic Simulations. Ian Hughes, Chris Bowmer, Department of Pharmacology, University of Leeds, UK. PK-SIMS©.Sheffield BioScience Programs. PK-SIMS©*



*Traducción y adaptación: Alfonso Efraín Campos Sepúlveda, Rosa Ventura-Martínez, Jacinto Santiago Mejía

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Esta sesión constituye la continuación de la FARMACOCINÉTICA. Parte I, en esta práctica se continúa con la revisión y cálculo de los parámetros farmacocinéticos bajo condiciones de administración única y repetida por diferentes vías y para distintos fármacos contemplados en la segunda tabla de la Sesión 5, así mismo se estudia como se modifican los parámetros farmacocinéticos en los pacientes que coexiste insuficiencia hepática o insuficiencia renal, respecto a los pacientes que no tienen estas patologías concomitantes.

También se analiza la importancia de las dosis de carga y la farmacocinética de la administración de medicamentos por infusión continua.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

Las siguientes páginas le guiarán a través de un conjunto de tareas cuyos objetivos son:

1. Mostrar visualmente algunos aspectos de la farmacocinética que habitualmente se revisan en las clases teóricas.
2. Asegurar que los alumnos son capaces de identificar los parámetros farmacocinéticos básicos a partir de las curvas de concentración plasmática, a un determinado tiempo, después de la administración del fármaco, tanto en el paciente que no tiene otra patología agregada como insuficiencia hepática o renal, así como en los que coexiste insuficiencia hepática o renal.
3. Demostrar cómo elegir correctamente la dosis y régimen de dosis para asegurar una concentración plasmática apropiada, en función de las características del paciente.
4. Demostrar cómo el comportamiento farmacocinético de los fármacos varía de fármaco a fármaco y las implicaciones que esto representa para la terapéutica farmacológica.
5. Analizar el comportamiento farmacocinético de los medicamentos bajo

condiciones de administración única y repetida.

III. COMPETENCIAS

El alumno, al finalizar el curso de la asignatura de Farmacología, será capaz de desarrollar las siguientes competencias acordes al Perfil intermedio contempladas en el Plan 2010, Segundo año.

1. Tiene los conocimientos básicos sobre los mecanismos que regulan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos.
2. Comprende la importancia de conocer si un paciente cursa con insuficiencia hepática o renal para la elección de la dosis de los fármacos.
3. Demuestra como los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos se modifican en el paciente con daño hepático o renal y las implicaciones clínicas.
5. Reconoce la importancia del comportamiento farmacocinético bajo condiciones de administración repetida, por diferentes vías.
6. Comprende el concepto de concentraciones plasmáticas del fármaco en estado estacionario y su utilidad clínica.
7. Desarrolla conocimientos sobre la importancia clínica de la dosis de carga, la concentración mínima eficaz y las concentraciones tóxicas de los fármacos.
8. Demuestra el comportamiento farmacocinético de los medicamentos bajo condiciones de administración por infusión continua.

IV. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS BÁSICOS (B)

Elaborar la curva temporal de concentración plasmática por 24 h, una vez que se han

administrado 100 mg de gentamicina vía iv a un individuo sano y en un paciente con lesión renal. Es posible que usted requiera repetir las gráficas por un periodo mayor para asegurarse que la concentración alcance niveles muy bajos (estos es, que todo el fármaco se ha eliminado).

a. Calcule el volumen de distribución, tiempo de vida media, constante de eliminación y depuración de la gentamicina para ambos individuos y compare los valores obtenidos.

b. En el individuo sano, a partir de 125 mL de orina colectados después de 4-8 horas de ser administrado el fármaco, la concentración de éste en la orina fué de 200 µg/mL. Calcule la depuración renal.

c. Compare la depuración renal calculada en (b) con el valor de la depuración plasmática del individuo sano. ¿Qué le dice esta comparación acerca del fármaco?

d. ¿Qué cambios espera usted en el volumen de distribución y tiempo de vida media si se incrementa la dosis? ¿Por qué? _____

e. Explique las diferencias encontradas en el sujeto sano y en el individuo con daño renal. ¿Qué parámetros de la función renal pueden ser utilizados para ayudar a calcular la administración de una dosis adecuada del fármaco a los pacientes en los que la función renal es anormal?

V. DOSIS REPETIDAS (A)

Elabore las curvas de concentración plasmática en función del tiempo, durante 180 h, al administrar 40, 75, 150, 300 y 600 mg de quinidina por vía oral cada 6 h, y de la

administración de fenitoína a dosis de, 20, 40, 60, 80, 100, 120 y 150 mg por vía oral cada 8 h, durante 240 h.

Estime la concentración en estado estacionario alcanzados y el tiempo necesario para lograrlo en cada nivel de dosis.

Tabule sus datos.

a. Para ambos fármacos, en una sola gráfica represente el estado estacionario en función de la dosis administrada. Explique la forma adquirida por estas curvas. ¿Qué implicaciones tienen la fenitoína al ser administrada en la terapia antiepiléptica?

b. ¿La concentración plasmática del fármaco es un buen indicador de la potencial respuesta terapéutica? _____

c. ¿Bajo qué circunstancias y por qué razones puede ser inadecuado?

VI. DOSIS REPETIDAS (B)

Elabore las curvas de evolución temporal, durante 240 h, para la administración por vía oral de 0.5 mg de digoxina cada 24 h; 600 mg de paracetamol, cada 4 h; 10 mg

de diazepam cada 12 h y 500 mg de ampicilina cada 6 h.

Para cada fármaco estime el estado estacionario logrado para cada concentración y el tiempo requerido para lograrlo y la variación para cada pico. Expresar el máximo como un porcentaje de la ventana terapéutica para cada fármaco.

Tabule sus datos.

a. Discutir cual será el régimen de dosis apropiado para cada fármaco y los riesgos que se pueden presentar _____

b. ¿Qué cambios se pueden hacer en el régimen de dosis para mejorar la administración del fármaco?

c. ¿Qué factores determinan la utilidad práctica de un régimen de dosificación en particular?

d. ¿Cuál sería su propuesta efectiva y práctica en la rutina de varios pacientes? _____

VII. DOSIS REPETIDAS (C)

Elaborar las curvas de evolución temporal durante 120 h, administrando paracetamol cada 2, 4, 8, 12 y 24 h, y seleccionar para cada intervalo cuál es la dosis para lograr el equivalente a 3600 mg/24 horas.

Tabular para cada intervalo:

- i. El tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario.
- ii. El promedio de concentración plasmática en el estado estacionario.
- iii. La diferencia entre concentración pico máxima y el estado estacionario.

a. Explicar las relaciones entre ambos valores. _____

b. ¿Qué ventajas y desventajas se tienen para cada régimen utilizado? _____

c. ¿Interferirán los problemas que presentan los voluntarios durante el experimento? _____

VIII. DOSIS DE CARGA

Elabore las curvas de concentración plasmática contra tiempo de 0.1, 0.2 0.4 y 0.6 mg de digoxina administrada cada 12 h, por vía oral, durante 300 h. Tabular para cada régimen el estado estacionario, el tiempo requerido para llegar a éste, el tiempo requerido para su efectividad y los niveles de toxicidad.

a. ¿Cuál de los regímenes considera que no es satisfactorio? _____

b. ¿Qué criterios considera adecuados para seleccionar un régimen de dosis aceptable mediante la administración por vía oral? _____

c. Investigue los efectos del uso inicial de la dosis de carga y de acuerdo a su criterio determine el régimen de dosis a usar.

d. Utilice el régimen seleccionado en pacientes con daño en hígado y con daño renal. Explicar las diferencias observadas _____

IX. INFUSIONES

Elabore las curvas de concentración plasmática vs tiempo al administrar una infusión de lidocaína (100 mg/h) durante 48 h y de lidocaína administrada por vía intravenosa cada hora, durante 48 h.

Tabular para cada régimen de dosis:

i. Tiempo requerido para lograr el estado estacionario.

ii. El promedio de concentración plasmática en el estado estacionario.

iii. La diferencia en el tamaño de altura del pico, únicamente al ser administrado vía intravenosa.

a. ¿Qué ventajas y desventajas se tienen para ambos regímenes? _____

b. En un grupo de 10 individuos, el promedio del volumen de distribución de la quinidina fue de 35 ± 4 L y la constante de eliminación fue de 1.3 ± 0.3 L/h (promedio $\pm$ error estándar). Calcule la dosis requerida (mg/h) para un nuevo individuo con estado estacionario de concentración plasmática de 10 ug/mL. Compruebe su predicción en el programa Simulador farmacocinético. Si se observan diferencias, ¿A qué cree que se deban? _____

X. LECTURAS RECOMENDADAS

Brunton LL, Chabner B, Knollman B, Goodman & Gilman. The pharmacological basis of THERAPEUTICS, 12th Ed, McGraw-Hill, New York, USA, 2011.

Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4th Ed. Filadelfia-Londres: Lea & Febiger, 1991.

NOM-177-SSA1-1998. Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, 1999.

Pazo CS. Farmacocinética de los medicamentos. Nuevos métodos y criterios para su evaluación, Díaz de Santos Ed., Madrid, España, 2001.

Pratt WB & Taylor P. Principles of drug action. The basis of pharmacology 3rd Ed. Churchill-Livingstone, New York, USA, 1990.

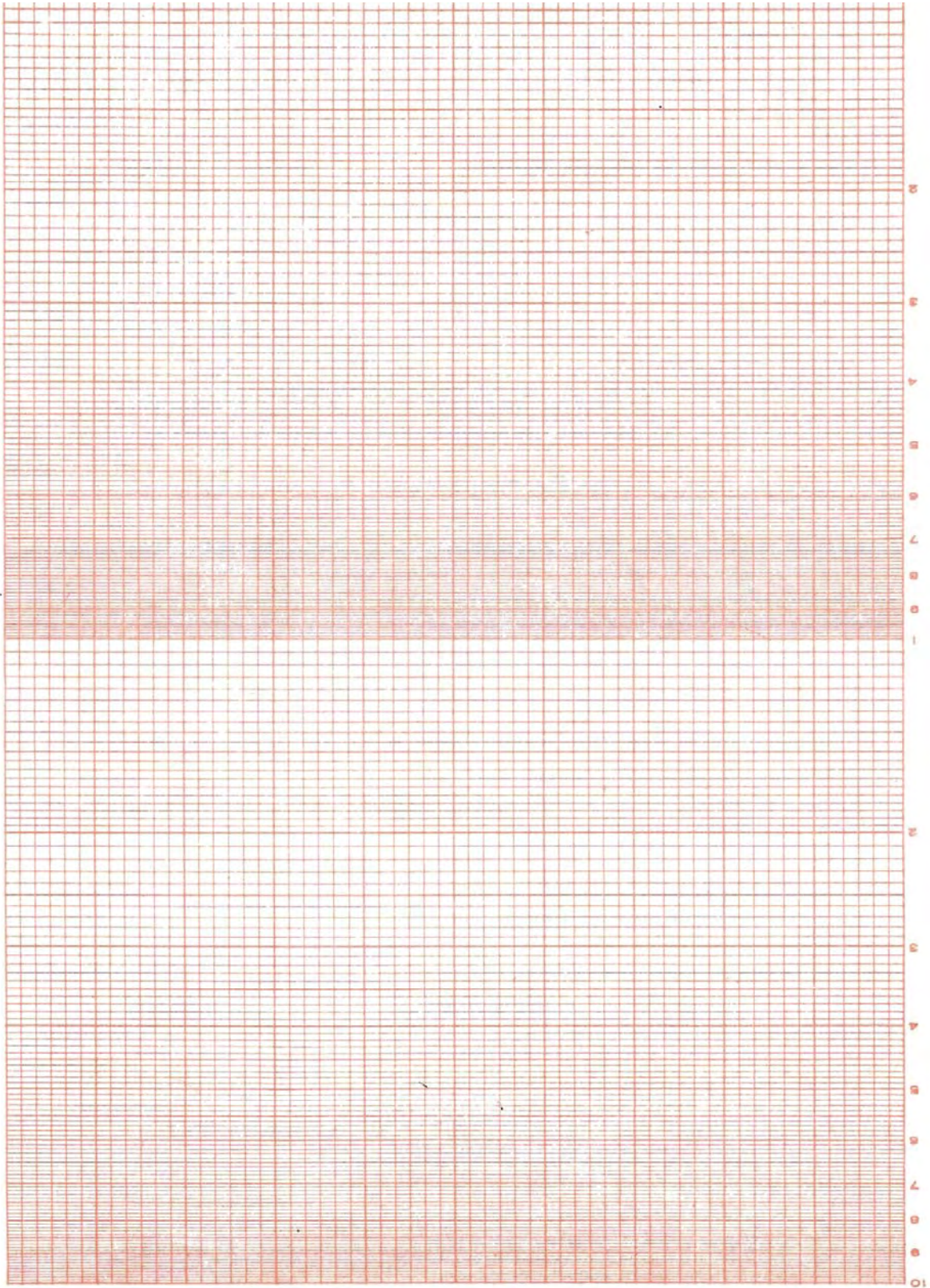
Rodríguez Carranza R. Vademécum Académico de Medicamentos, 5^a Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2009.

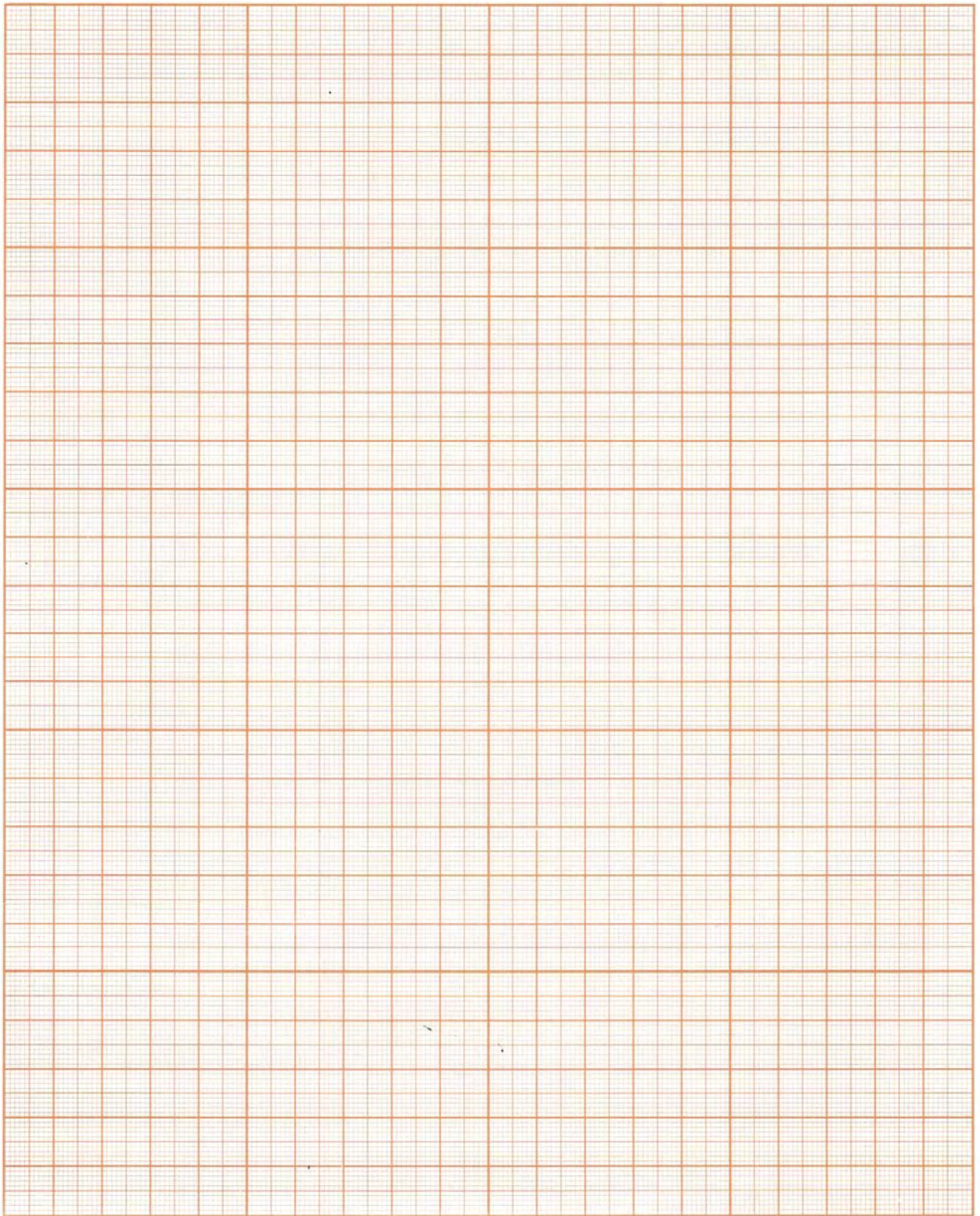
Rodríguez Carranza R, Vidrio LH, Campos SAE. Guía de farmacología y terapéutica, 2^a Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2009.

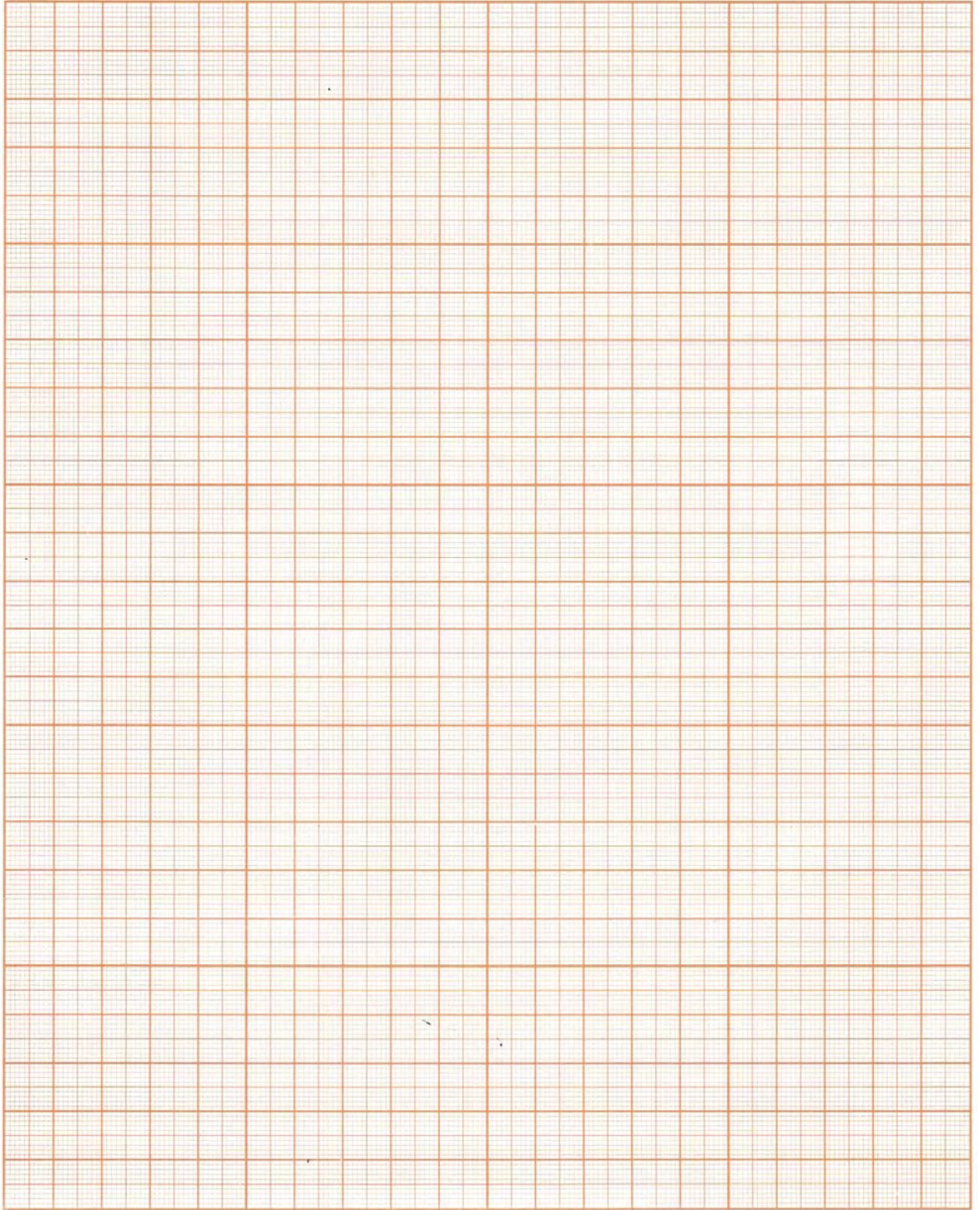
Rowland M & Tozer TN. Clinical pharmacokinetics: concepts and applications. 2nd Ed. Lea & Febiger; Filadelfia-Londres, 1989.

Wagner JG. History of pharmacokinetics Pharma Ther, 12:537-562, 1981.

SEMI-LOGARITMICO 2 CICLOS X 60
DIVISIONES POR PULGADA



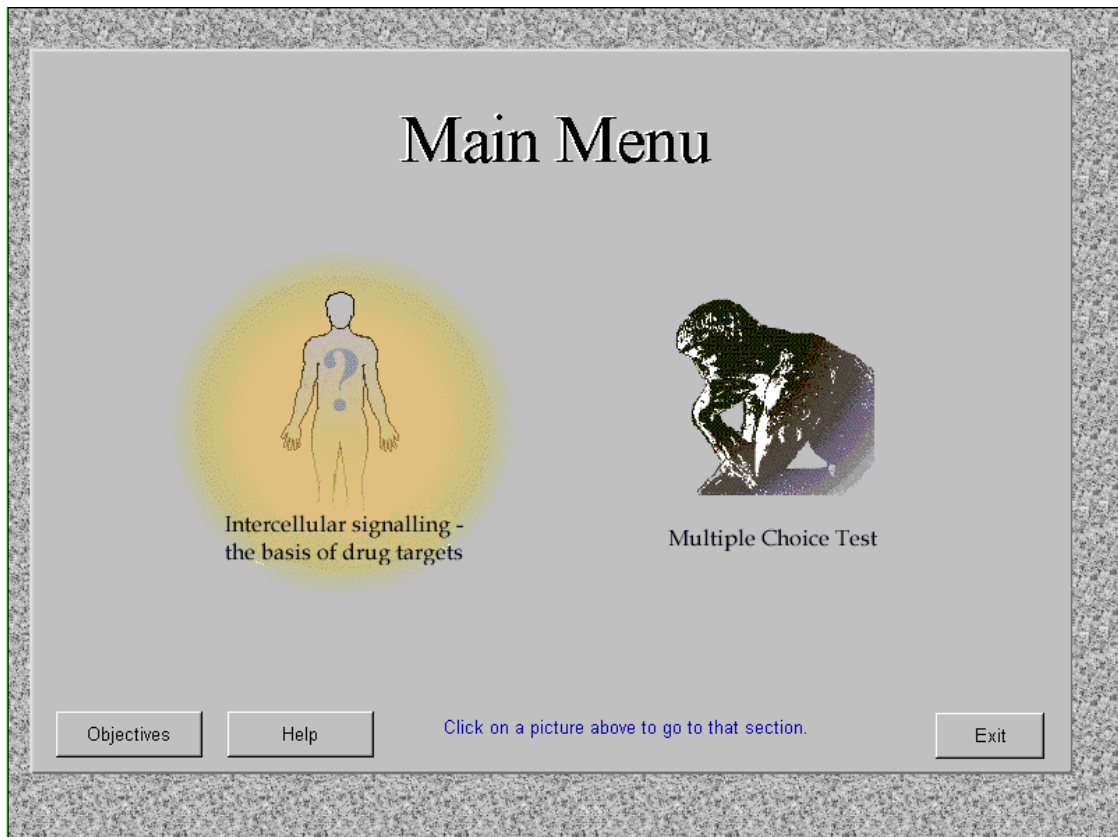




FARMACODINAMIA. Parte I.

BLANCOS FARMACOLÓGICOS

Título original: Drug targets. M. Hollingsworth, K. Huckbody, I.L.P. Coleman, K.Sewell, M. Salomon, W. Foster, R. Morgan, J. Walker. British Pharmacology Society, 2003.



*Traducción y adaptación: Claudia Gómez Acevedo.

Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM. 2012.

I. INTRODUCCIÓN

I. OBJETIVOS DE LA SESION

Al término de la sesión el alumno será capaz de:

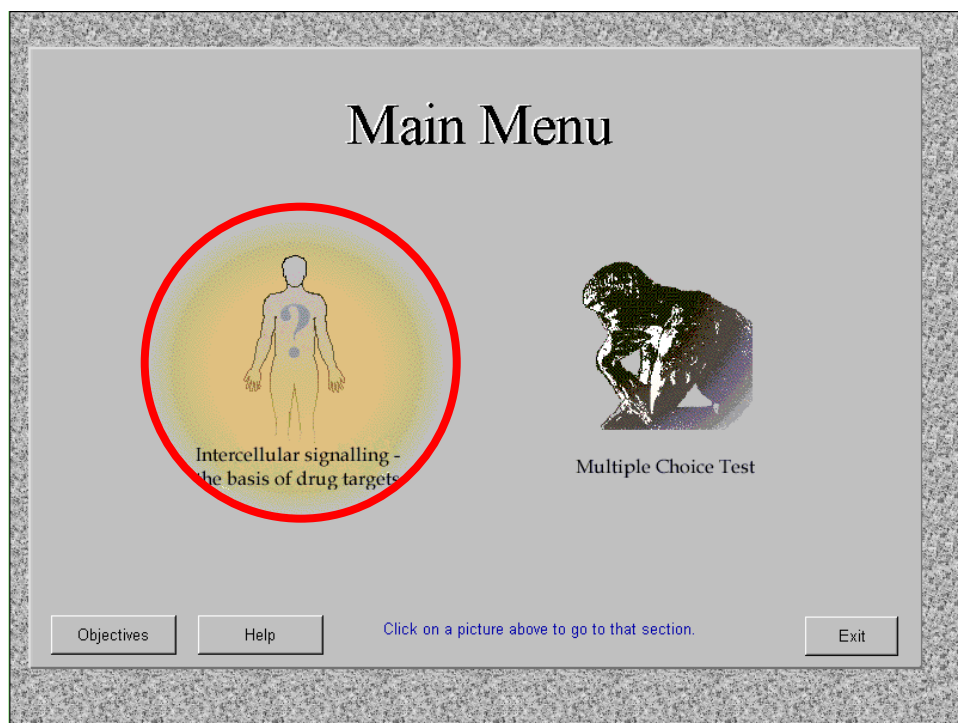
1. Explicar la importancia de la comunicación intercelular.
 2. Entender cómo se detectan y coordinan los mensajes intercelulares.
 3. Identificar los blancos farmacológicos con base en sus sistemas de detección.
-

II. COMPETENCIAS

Al término de esta sesión, el alumno:

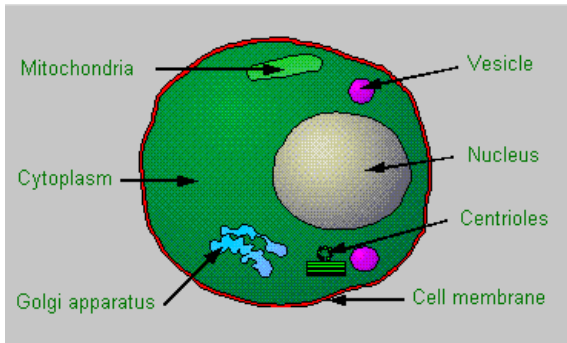
1. Entiende la importancia de la comunicación intercelular.
2. Entiende cómo se detectan y coordinan los mensajes intercelulares.
3. Identifica los tipos de blancos farmacológicos presentes en el cuerpo humano.

Para iniciar la sesión presione 2 veces en el ícono del lado izquierdo:



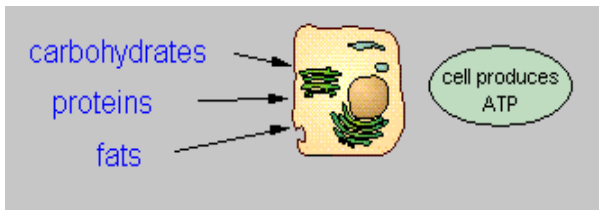
A partir de esta parte, presione los números ubicados en la parte baja de la pantalla para ir de una sección a otra.

1. Un paseo rápido a través de la célula.



La célula es el ladrillo de construcción básica de todas las formas de vida. Para poder sobrevivir, una célula debe realizar varios procesos, por lo tanto debe ser capaz de:

i. Metabolizar nutrientes. Todas las células son capaces de resolver sus requerimientos energéticos al metabolizar carbohidratos, grasas y proteínas para sintetizar una molécula altamente energética llamada ATP.



ATP: Trifosfato de adenosina. La “moneda” energética en la célula. La energía es liberada cuando el ATP dona sus grupos fosfato terminales a otra sustancia y se convierte en ADP. $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{energía}$.

ii. Sintetizar proteínas. Las proteínas son responsables, directa e indirectamente, de la estructura y función de la célula. Enzimas, microtúbulos, canales membranales y ribosomas, son sólo unos ejemplos de proteínas que se encuentran en el interior de la célula.

iii. Replicarse a sí mismo. Cuando una célula se replica a sí mismo debe realizar una serie de eventos cuidadosamente controlados para asegurarse de que las células hijas sean idénticas a las células madre.

Para iniciar el ejercicio.

i. Presione las palabras en verde del esquema de la célula para conocer acerca de los organelos.

Vesículas. Las vesículas surgen de 2 formas:

a. Cuando parte de la membrana se invagina durante el proceso de la endocitosis. Estas vesículas contienen líquido extracelular y moléculas que quedan atrapados durante el proceso de invaginación.

b. Cuando parte del aparato de Golgi se separa después de la síntesis y concentración de proteínas. Estas vesículas secretoras contienen proteínas y moléculas que serán liberadas al espacio extracelular.

Núcleo. El núcleo es el organelo controlador de toda la célula. Contiene todo el material genético de la célula en forma de DNA. La información contenida el DNA se usa para controlar las actividades de la célula a través de la producción de RNA. EL RNA mensajero atraviesa los poros nucleares y llega al citoplasma, donde la secuencia de los nucleótidos es decodificada para sintetizar proteínas específicas.

Centriolos. En una célula que no está en división hay 2 centriolos ubicados en lados opuestos de la célula, cada uno de ellos contiene 9 paquetes de microtúbulos, con 3 microtúbulos en cada paquete. La función de los centriolos es la producción de microtúbulos. Durante la división celular los centriolos se duplican, las 2 copias migran hacia lados opuestos de la célula, donde producen el huso mitótico necesario durante la división celular.

Membrana celular. La membrana celular separa los fluidos intracelulares de los extracelulares y del resto del cuerpo. Actúa como una barrera selectiva al paso de sustancias hacia adentro y afuera de la célula. Es extremadamente flexible, y puede doblarse y plegarse para formar numerosas estructuras. A veces tienen profundas invaginaciones que penetran la célula o proyecciones filamentosas en la superficie celular.

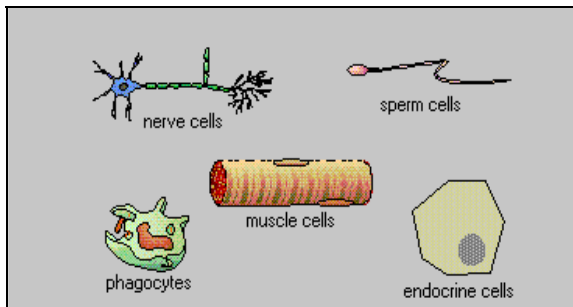
Aparato de Golgi. Este es el sitio en donde se concentran las proteínas antes de ser

secretadas. Las proteínas son sintetizadas por la acción de los ribosomas y almacenadas en el aparato de Golgi donde se concentran en vesículas secretoras antes de ser transferidas a la membrana celular para su liberación al fluido extracelular.

Citoplasma. El citoplasma comprende el compartimento intracelular que rodea al núcleo. La mayoría de los organelos celulares están en el citoplasma, suspendidos en una matriz fluida llamada citosol. El citosol contiene muchas enzimas solubles importantes para la función celular.

Mitocondrias. Las mitocondrias son la fuente de energía de la célula. La función principal es la síntesis de ATP a partir de varios sustratos. El ATP es el combustible energético requerido para la célula. El número de mitocondrias en la célula varía de acuerdo con las funciones que la célula realiza. Las células muy activas metabólicamente, como las hepáticas y las renales, tienen grandes cantidades de mitocondrias, mientras que otras células menos activas tienen menos.

2. Las células humanas están especializadas.



El cuerpo humano es una comunidad constituida por billones de células y las sustancias que producen. Cada tipo de célula en el cuerpo humano está altamente especializado y dedicado a realizar tareas específicas que contribuyen a la sobrevivencia del organismo.

ii. Presione en cada tipo de célula para más detalles.

Células nerviosas (neuronas). Estas células están especializadas en la conducción de mensajes eléctricos de una zona del cuerpo a otra. Reciben mensajes de otras células en las

dendritas, y responden estimulando o inhibiendo células a través del axón.

Células espermáticas. Un tipo de células altamente especializado. La función de las células espermáticas es transportar la información genética del macho a la hembra durante la copulación. Estas células flageladas son móviles y deben encontrar su camino hacia el óvulo durante la fertilización.

Células musculares (miocitos). Realizan la función de mover el esqueleto (músculo esquelético) o modificar la función de las vísceras (músculo liso). Algunas células musculares están especializadas en el movimiento de bombeo rítmico que realiza el corazón (músculo cardíaco).

Fagocitos. Estas células son parte del sistema de defensa del cuerpo. Los fagocitos engullen materiales extraños, tales como bacterias, y las destruyen con enzimas poderosas.

Células endócrinas. Son células especializadas en la secreción de hormonas hacia el torrente sanguíneo desde donde se pasan a otras áreas del cuerpo para controlar la actividad de células distantes. Por ejemplo, las células alfa y beta en los Islotes de Langerhans del páncreas, secretan glucagón e insulina hacia el torrente sanguíneo.

3. Las funciones celulares están coordinadas

La coordinación de los diversos procesos de los diferentes tipos de células en el cuerpo plantea un gran problema. Por ejemplo, ¿cómo le hace una célula muscular para saber cuándo debe contraerse, o una célula endocrina cuando debe secretar hormonas al torrente sanguíneo?

La respuesta a esta pregunta es que cada célula es sensible a los mensajes que recibe del medio ambiente que la rodea. Estos mensajes son químicos, se les llama mensajeros y están presentes en el fluido que rodea la célula.

Todas las células están recibiendo constantemente un bombardeo de mensajeros químicos, muchos de los cuales ignoran, pero algunos provocan respuestas.

iv. Las respuestas celulares son variadas.

Un tipo de mensajeros químico puede disparar eventos específicos en una célula, pero puede no tener efecto en células de otro tipo.

- Arrastre los mensajeros químicos hacia su célula blanco.

Entonces, ¿de dónde vienen estos mensajeros químicos?

Aunque existen muchos tipos de mensajeros químicos intracelulares en el cuerpo, estos pueden dividirse en 3 categorías:

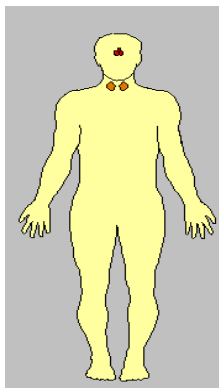
Mensajeros endocrinos. Afectan órganos blancos en todo el cuerpo.

Mensajeros paracrin (autocrinos). Tienen un efecto local.

Neurotransmisores. Tienen un efecto localizado.

Mientras estudia acerca de los 3 tipos de mensajeros, considere y explique por qué algunos tejidos “ignoran” cierto tipo de mensajero intracelular, pero responden de forma casi dramática a otro mensajero.

a. Mensajeros endocrinos. Más comúnmente conocidos como hormonas, los mensajeros endocrinos son producidos por órganos especializados llamados glándulas y secretados directamente al torrente sanguíneo donde son transportados a sus órganos blancos. Debido a que son liberadas en el torrente sanguíneo, las hormonas se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo. Una hormona específica puede afectar un órgano blanco (por ejemplo TSH) o varios (por ejemplo tiroxina).



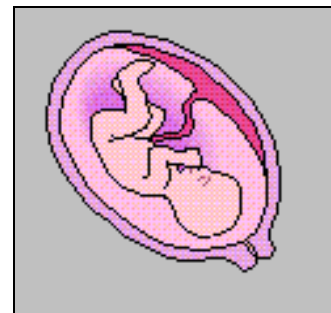
Mensajeros endocrinos. Ahora veremos a la TSH y a la tiroxina como ejemplos de hormonas con pocos y muchos tejidos u órganos blancos, respectivamente:

TSH: Hormona estimulante de la tiroides es secretada por la glándula anterior de la pituitaria. Una vez secretada, TSH se distribuye en todo el organismo a través del torrente sanguíneo. Tiene un solo órgano blanco, la glándula tiroides. Esto significa que, de todos los tejidos del cuerpo, sólo el tejido de la tiroides responde a la TSH.

La TSH provoca que la glándula tiroides secrete tiroxina que también se distribuye ampliamente en el cuerpo. El efecto de la tiroxina es el incremento de la tasa metabólica basal y estimular la síntesis de proteínas en un gran número de tejidos blanco.

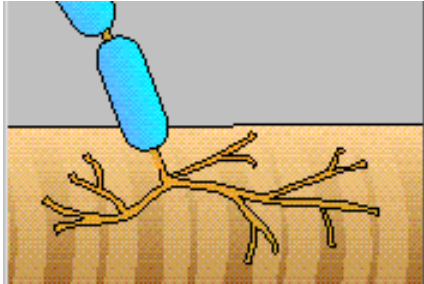
Estos son 2 ejemplos de selectividad hormonal.

b. Mensajeros paracrin (autocrinos). Los reguladores paracrin son mensajeros locales que son activos dentro del órgano en el que se producen. Las prostaglandinas son mensajeros paracrin. Por ejemplo, las prostaglandinas producidas en el útero durante el trabajo de parto actúan con la oxitocina para producir las contracciones uterinas necesarias para el alumbramiento y nacimiento del bebé.



c. Neurotransmisores. Los neurotransmisores actúan como mensajeros químicos entre una y otra célula nerviosa, o entre una célula nerviosa y un órgano efector. Son liberados en sitios muy específicos llamados sinapsis. El diagrama muestra la unión neuromuscular, que es un ejemplo de comunicación sináptica.

El mensajero de la unión neuromuscular es la acetilcolina (ACh). Las vesículas transportan la ACh hacia la membrana presináptica donde es liberada en la hendidura sináptica. La ACh pasa a través de la hendidura y afecta a la célula postsináptica.

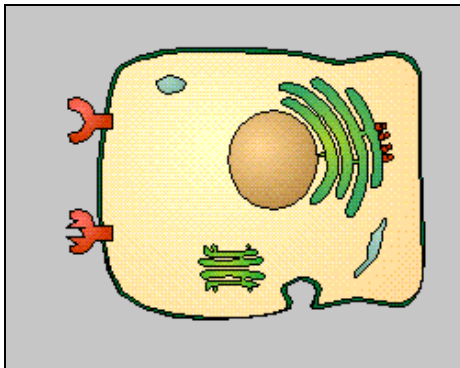


4. Mecanismos selectivos.

Se sabe que las células se comunican a través de mensajeros químicos que vienen de varias fuentes. También se sabe que las células son capaces de ignorar a los mensajeros químicos que los rodean y responder selectivamente sólo a unos.

¿Cómo hacen eso?

Sitios de reconocimiento. La respuesta es que las células contienen un número de sitios de reconocimiento diferentes que funcionan como **blancos** para los mensajeros intercelulares. Células diferentes contienen diferentes tipos de blancos, y cada blanco es selectivo para un número pequeño de moléculas.



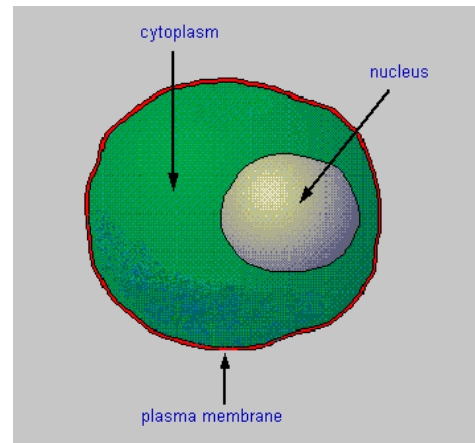
Cuando una molécula mensajera se une a un blanco apropiado causa un cambio bioquímico en el interior de la célula.

Sitios en las células donde pueden actuar los fármacos.

Presione las partes de la célula donde usted crea que puede haber blancos para mensajeros químicos intercelulares o blancos farmacológicos potenciales.

5. Tipos de blancos farmacológicos.

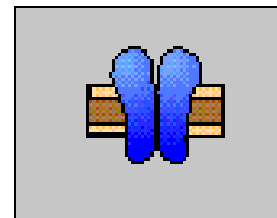
Los blancos farmacológicos pueden identificarse con base en su localización en la célula:



6. Blancos farmacológicos membranales

- Los blancos farmacológicos membranales pueden ser de 4 tipos:

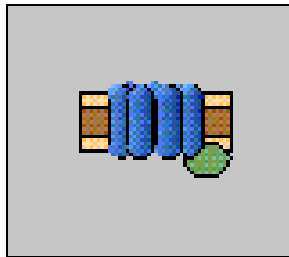
- Canales iónicos acoplados a ligando. En este tipo de blanco el sitio de unión del ligando (o fármaco) es parte integral de un canal iónico. Los fármacos que interactúan con este tipo de blanco provocan la apertura o el cierre del canal iónico, por lo que son de respuesta rápida. Ejemplos: acetilcolina en los receptores nicotínicos abre un canal para iones de sodio. Los antagonistas de canales de calcio, como la nifedipina, causan que los canales de calcio tipo L se cierran.



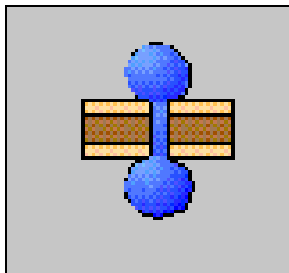
- Receptores acoplados a proteínas G. En este tipo de blanco la interacción del fármaco provoca la unión de una proteína G con una enzima o un canal. Esta interacción cambia las propiedades de la enzima o el canal iónico. El

efecto sucede en segundos. Ejemplos: acetilcolina en los receptores muscarínicos.

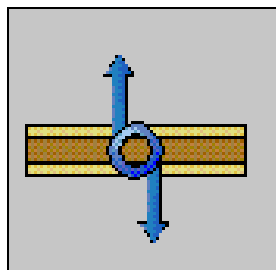
Adrenalina en los receptores alfa y/o beta.



- Receptores acoplados a tirosina cinasa. La unión de los ligandos a este tipo de receptor incrementa la fosforilación de las proteínas intracelulares. El inicio del efecto puede variar desde segundos hasta horas dependiendo de si el efecto está mediado por una respuesta inmediata o requiere de la transcripción de proteínas. Ejemplos: insulina, factor de crecimiento epidérmico y citocinas.



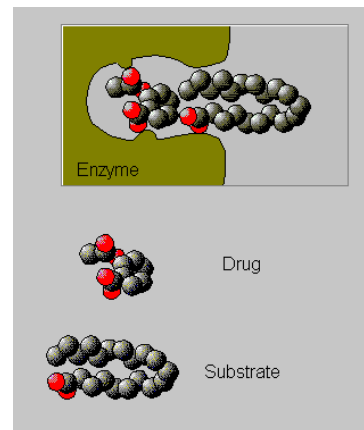
- Transportadores y acarreadores. Los fármacos pueden interactuar con transportadores y acarreadores ubicados en la membrana celular que bombean sustancias a través de la membrana plasmática. El inicio del efecto depende del tiempo que se necesite para modificar significativamente la concentración de la sustancia bombeada en un determinado compartimento. Ejemplos: cocaína y antidepresivos inhiben el ingreso de noradrenalina a las neuronas.



Los fármacos que interactúan con los blancos membranales no necesitan ser solubles en lípidos porque la interacción es a nivel de la superficie celular.

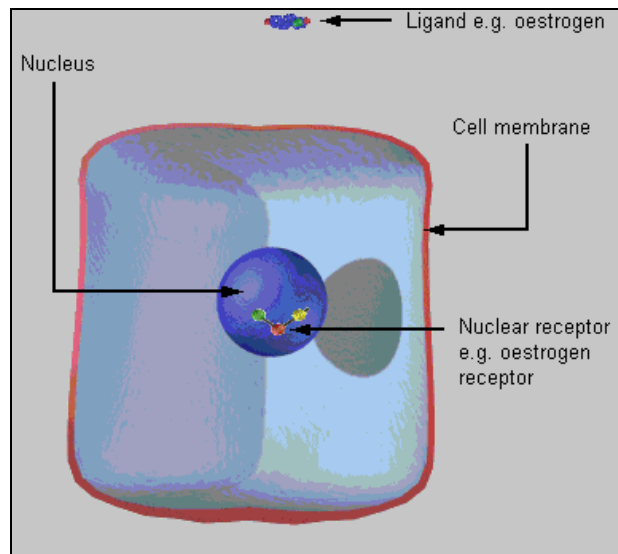
7. Blancos farmacológicos en citoplasma y organelos citoplasmáticos

Las enzimas ubicadas en los organelos citoplasmáticos, como la monoamino oxidasa (MAO) que se localiza en la membrana de las mitocondrias o en el citoplasma puede ser un blanco farmacológico. La MAO a las monoaminas tales como la adrenalina, la dopamina y la 5-hidroxitriptamina. La inhibición de esta enzima por algunas moléculas como la tranilcipromina y la fenelizina, producen aumento en los niveles de monoaminas y pueden usarse en el tratamiento de los estados depresivos. Los fármacos que interactúan con enzimas citoplásmicas deben ser liposolubles para poder acceder a su blanco.



8. Blancos farmacológicos ubicados en el núcleo.

Los ejemplos de mensajeros que interactúan con este tipo de blanco son las hormonas esteroides y las hormonas tiroideas. Los fármacos deben ser suficientemente solubles en lípidos para atravesar las membranas y alcanzar los receptores. Los fármacos disparan el incremento o decremento de la síntesis de proteínas por lo que sus efectos tienen una latencia de aparición larga.



Regrese al menú principal y presiones el ícono de examen de opción múltiple:



Examen de opción múltiple

El siguiente examen consiste de 5 preguntas basadas en el material contenido en esta sesión. Puede haber más de una respuesta correcta en algunas preguntas. Solo podrá continuar cuando haya contestado todas las respuestas correctas a cada pregunta. Recibirá un punto bueno cuando haya contestado todas las partes de la pregunta de forma correcta.

Pregunta 1/5

Relacione las partes de una célula típica con su función. Opciones:

Mitocondria Núcleo Citoplasma Membrana celular Vesícula Aparato de Golgi Centriolo

Parte de la célula	Función
	Contiene el DNA que controla las funciones celulares
	Relacionada con la digestión de contenidos celulares y extracelulares
	Barrera selectiva que regula el movimiento de sustancias hacia adentro y hacia fuera
	Produce los microtúbulos y ayuda a la regulación de la división celular
	Produce ATP y es una fuente de energía
	Es el compartimento intracelular que contiene a las enzimas
	Modifica las proteínas producidas en los ribosomas

Pregunta 2/5

Relacione cada mensajero con su descripción correcta. Opciones:

Neurotransmisor

Mensajero endócrino

Mensajero paracrino

Mensajero	Descripción
	Sustancia química liberada en una célula y que actúa en las células que la rodean
	Sustancia química liberada de células especializadas llamadas glándulas y transportada en la sangre hasta su órgano blanco
	Sustancia química liberada de una neurona que actúa sobre otra neurona o sobre otra célula efectora

Pregunta 3/5

Las células se coordinan debido a:

- A. Responden únicamente a señales específicas
- B. Están expuestas a señales químicas específicas de otras células

Pregunta 4/5

Seleccione si los siguientes enunciados son falsos o verdaderos:

Las siguientes partes de la célula contienen un número significativo de blancos farmacológicos:

Citoplasma

F V

Centriolos	F	V
Núcleo	F	V
Aparato de Golgi	F	V
Membrana plasmática	F	V
Vesículas	F	V

Pregunta 5/5

Relacione los tipos de Blanco farmacológico con su ubicación en la célula. Opciones:

Citoplasma y organelos citoplásmicos

Núcleo

Membrana plasmática

Ubicación en la célula	Blanco farmacológico
	Receptores para hormonas esteroideas
	Receptores acoplados a proteínas G
	Receptores acoplados a tirosina cinasa
	Canales iónicos acoplados a ligando
	Acarreadores y transportadores
	Enzimas

II. REFERENCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. Goodman & Gillam's Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 11ª Ed. México, McGraw Hill; 2007.

Katzung BG, masters SB, Trevor AJ eds. Farmacología básica y clínica. 11a Ed México. McGraw Hill- Lange, 2009.

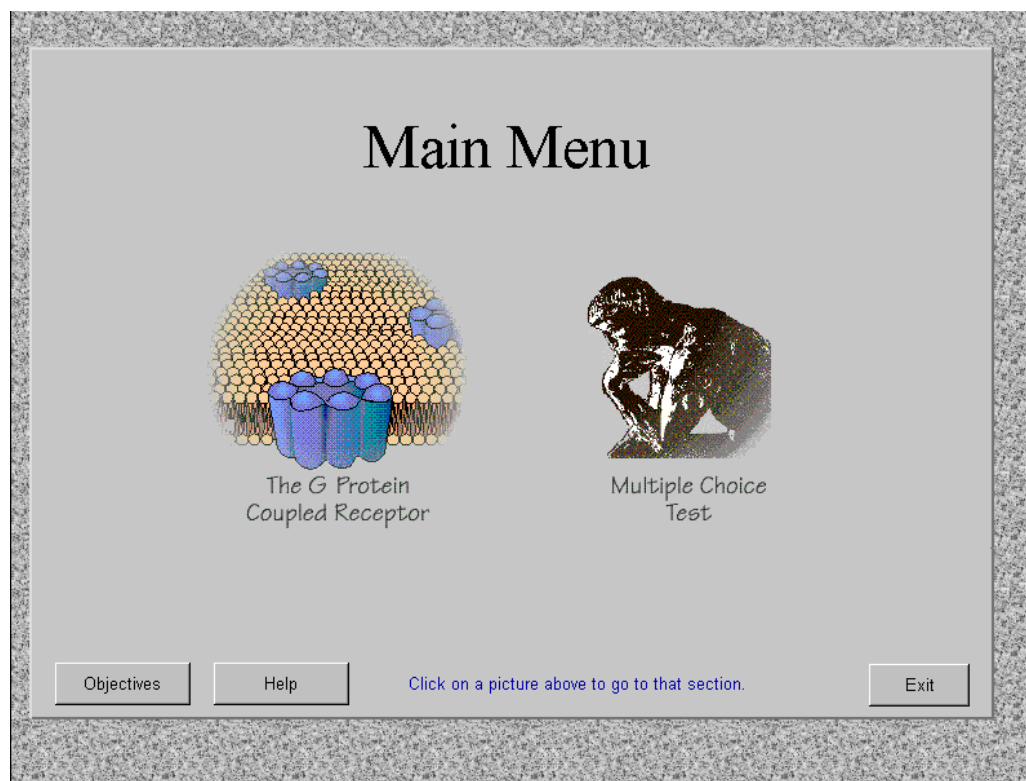
Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos Sepúlveda AE, eds. Guía de Farmacología Y Terapéutica. 2ª Ed. México.

McGraw-Hill Interamericana Editores, 2009. Rodríguez Carranza R, y cols. Vademécum Académico de Medicamentos, 5ª Ed. México, McGraw Hill, 2009.

FARMACODINAMIA. Parte II.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G COMO BLANCOS FARMACOLÓGICOS

Título original: G protein coupled receptors as drug targets. M. Hollingsworth, K. Huckbody, I.P.L. Coleman, D. Donnelly, I.E. Hughes, J. Atkinson, R.W. Foster, R. Morgan, K. Sewell. British Pharmacology Society, 2002*



*Traducción y adaptación: Claudia Gómez Acevedo

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2010

I. INTRODUCCIÓN

II. OBJETIVOS DE LA SESION

Al finalizar la sesión el alumno será capaz de:

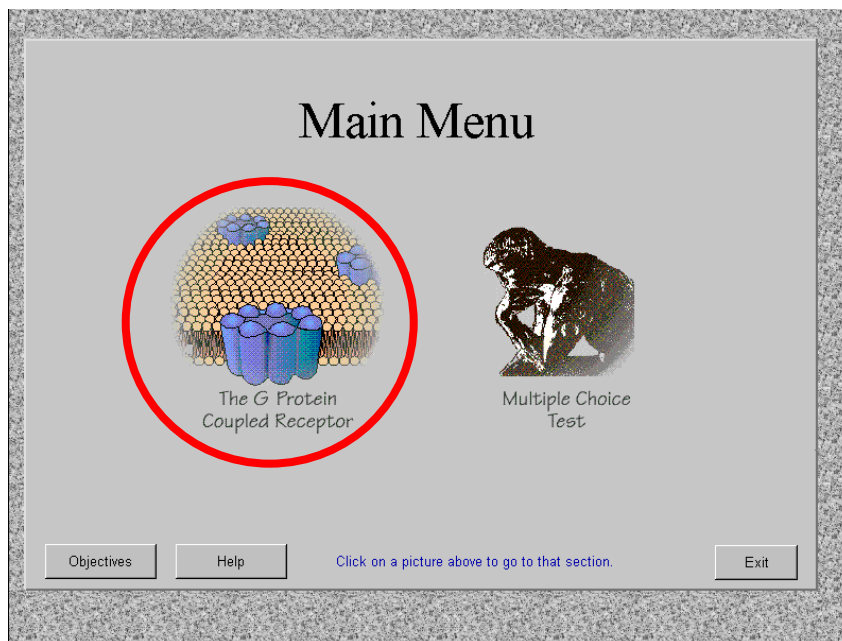
1. Proporcionar ejemplos de receptores acoplados a proteínas G que funcionan como blancos farmacológicos.
2. Describir la estructura básica y el mecanismo de transducción de señal de este tipo de receptor.
3. Describir cómo funciona este tipo de receptor.

III. COMPETENCIAS

Al finalizar la sesión el alumno:

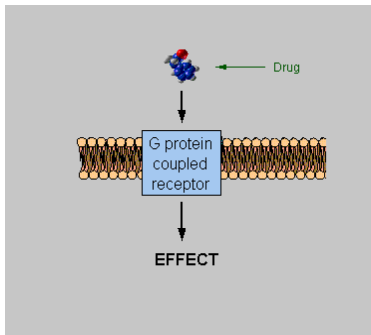
1. Identificar los diferentes tipos de receptores acoplados a proteínas G que funcionan como blancos farmacológicos
2. Describe la estructura básica y el mecanismo de transducción de señal de este tipo de receptor.
3. Describe cómo funciona este tipo de receptor.

Para iniciar la sesión presione en el ícono del lado izquierdo:



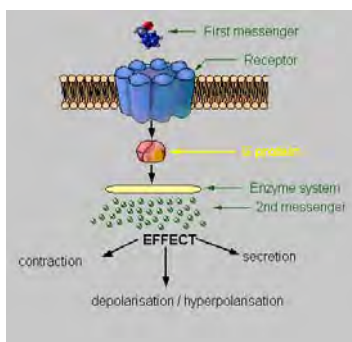
IV. Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G son un ejemplo de cómo se logra la señalización transmembranal. Otros métodos de señalización transmembranal incluyen a los canales iónicos y a los receptores de tirosina-kinasa. A través de este método de señalización transmembranal, un fármaco extracelular puede afectar procesos en el interior de las células.



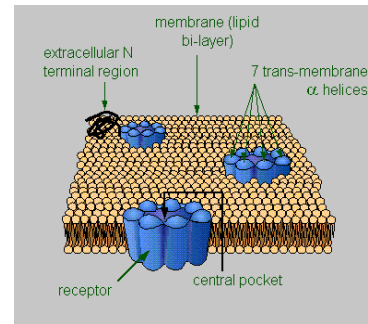
a. Propiedades generales

Las proteínas G acoplan el receptor de membrana a la enzima que produce un segundo mensajero que inicia los cambios en los procesos intracelulares.

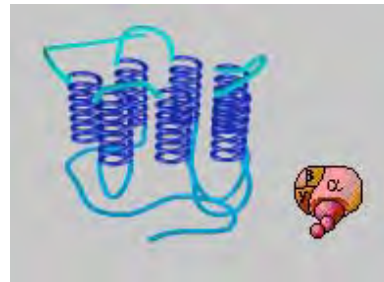
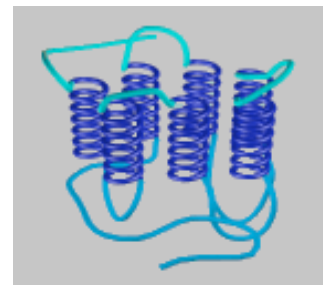


Los receptores acoplados a proteínas G están embebidos en la membrana celular. La principal característica de este tipo de receptores es la presencia de 7 dominios transmembranales.

Los ligandos se unen al espacio central entre los dominios (por ejemplo los adrenoreceptores β_2), o a la región extracelular del receptor (por ejemplo los receptores metabotrópicos a glutamato). El diagrama muestra 3 receptores embebidos en la membrana.

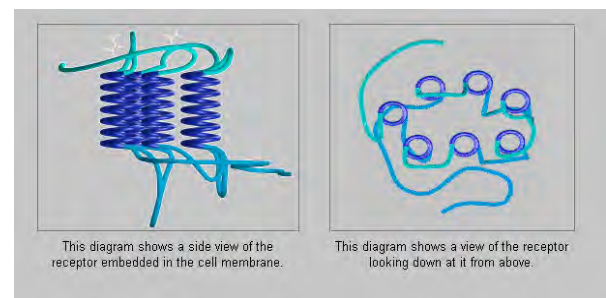


El receptor metabotrópicos es una larga cadena polipeptídica, que entra y sale de la membrana 7 veces entre los espacios extra e intracelulares.



Este tipo de receptor está acoplado a una proteína en el lado citoplásmico de la membrana llamada proteína G heterotrimérica.

Los mecanismos involucrados en el acoplamiento a la proteína G serán descritos con detalle en las secciones de olfato y visión (ver más adelante).

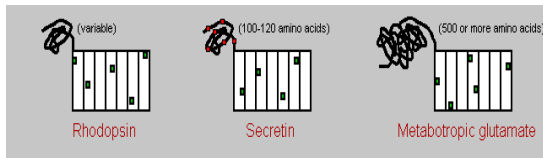


V. Clasificación

Homología en la secuencia

Todos los receptores acoplados a las proteínas G, tienen en común 7 dominios transmembranales que contienen aminoácidos que son los mismos para todos los receptores. Sin embargo, no hay secuencias idénticas, todos tienen diferentes secuencias de los mismos aminoácidos. Aproximadamente el 80% de los receptores en el cuerpo son de este tipo. Las familias de receptores acoplados a proteínas G son: la familia de la rodopsina, la familia de la secretina y la familia de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos.

La familia de la rodopsina tiene una región terminal N variable. La familia de la secretina tiene entre 100 y 120 aminoácidos en la región terminal N, incluyendo 6 cisteínas conservadas. Los receptores metabotrópicos tienen 500 o más aminoácidos en este región.



Las proteínas G están formadas por 3 subunidades: α , β y γ .

Estas 3 subunidades difieren en:

1. Estructura
2. Sensibilidad a toxinas.

3. Acoplamiento con la enzima efectora. Ejemplos: adenilato ciclasa, fosfolipasa C y fosfodiesterasa.

Ejemplos de ligandos y sus receptores

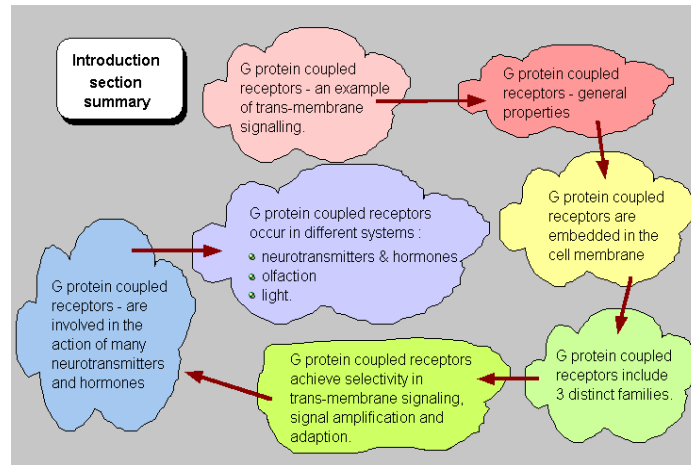
- a. Adrenalina (epinefrina) y adrenoreceptores.
- b. Serotonina (5HT) y receptores a serotonina.
- c. Angiotensina y receptores a angiotensina.
- d. Acetilcolina y receptores colinérgicos muscarínicos.

Los receptores acoplados a proteínas G funcionan para lograr 3 cosas importantes:

1. Selectividad de la señal transmembranal: El receptor responde únicamente a ciertos grupos de agonistas.
2. Amplificación de la señal: Unas pocas moléculas del agonista interactuando con los receptores pueden producir una gran cantidad de segundos mensajeros.
3. Adaptación: La activación continua del receptor puede llevar a un cambio en la respuesta del sistema. Este fenómeno se denomina desensibilización o regulación a la baja (*down-regulation*).

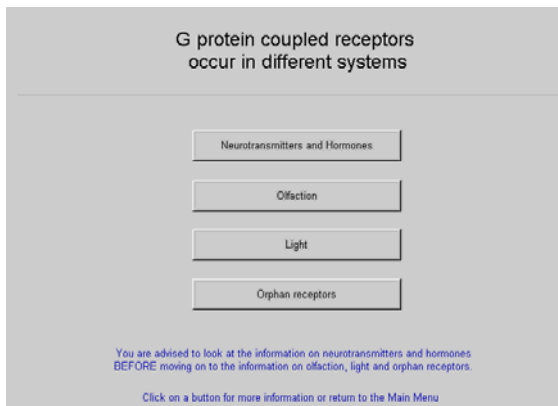
3. Propiedades generales de los receptores

Los receptores acoplados a proteínas G están involucrados en la acción de: numerosos neurotransmisores y hormonas; en respuesta a: luz, contracción y olor; y varios modulan e influyen las acciones de otros tipos de receptor.



VI. Neurotransmisores y hormonas

La familia de los receptores acoplados a proteínas G incluye a los colinérgicos muscarínicos, adrenoreceptores para adrenalina y noradrenalina, receptores a histamina, dopamina, serotonina, encefalinas, endorfinas, prostaglandinas, leucotrienos y muchos otros mediadores y hormonas.



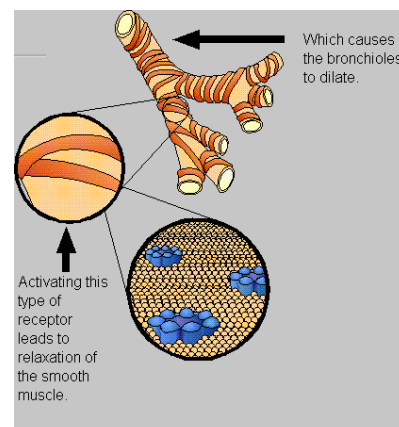
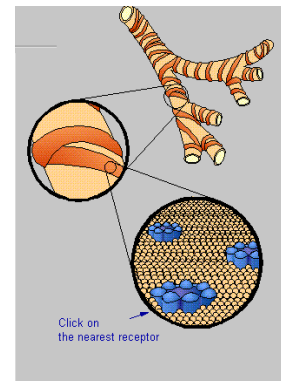
Se recomienda revisar la información acerca de neurotransmisores y hormonas ANTES de pasar a la información acerca de olfato, visión y receptores huérfanos.

Ejemplo de función biológica de un receptor acoplado a proteínas G:

Los receptores acoplados a proteínas G están presentes en diferentes formas en

varias partes del cuerpo. Un ejemplo excelente de este tipo de receptor, que estudiaremos con más detalle, es el adrenoreceptor β_2 presente en los pulmones.

Estos receptores se encuentran en la membrana de las células del músculo liso alrededor del bronquio terminal, y cuando se activa, provoca la relajación de músculo liso y por lo tanto la broncodilatación.



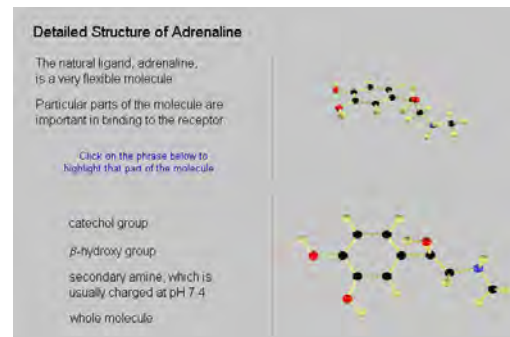
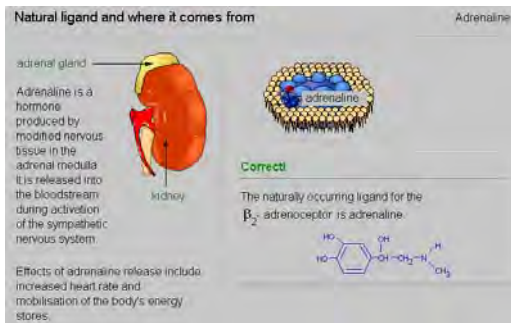
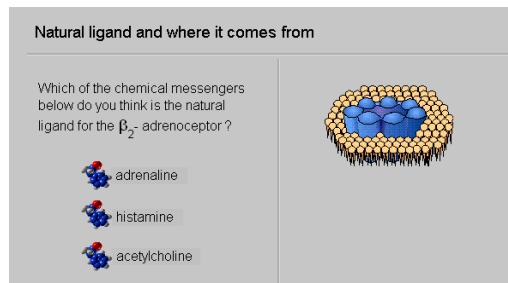
Ligando endógeno y de dónde proviene.

¿Cuál de los siguientes mensajeros químicos crees que es el ligando endógeno del receptor adrenérgico β_2 ?

Adrenalina _____

Histamina _____

Acetilcolina _____



Unión de la adrenalina al receptor.

Este diagrama muestra un adrenoreceptor β_2 visto desde arriba.

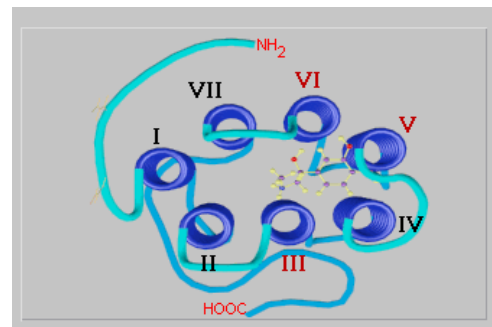
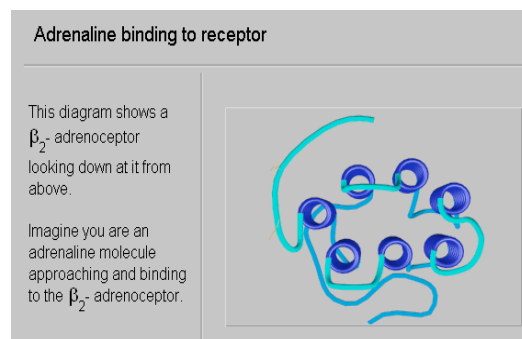
Imagina que eres una molécula de adrenalina que se aproxima para unirse al adrenoreceptor β_2 .

La adrenalina es una hormona producida por la médula adrenal. Se libera a la circulación sanguínea durante la activación del sistema nervioso. Los efectos de la liberación de adrenalina incluyen aumento de la frecuencia cardíaca y movilización de las reservas energéticas del cuerpo.

a. Estructura detallada de la adrenalina.

El ligando natural, adrenalina, es una molécula muy flexible.

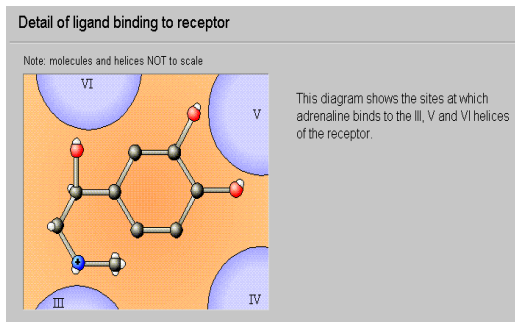
Partes específicas de la molécula se unen con sitios específicos del receptor.



Note that adrenaline binds to the receptor at specific sites in helices III, V and VI.

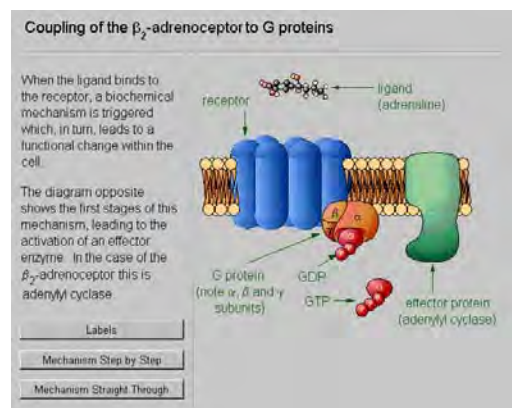
Note que la adrenalina se une al receptor en sitios específicos en los dominios III, V y VI.

Detalle de la unión del ligando al receptor.



Este diagrama muestra los sitios a los cuales se une la adrenalina en los dominios III; V y VI del receptor.

VII. Acoplamiento del adrenoreceptor β_2 a las proteínas G



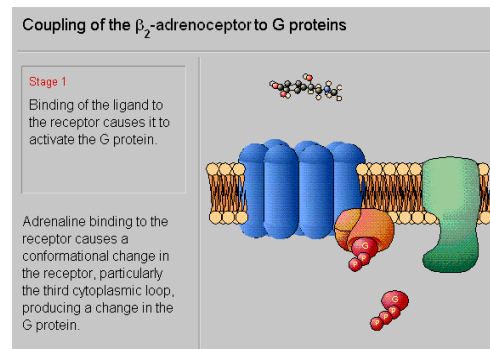
Cuando el ligando se une al receptor se inicia un mecanismo bioquímico, el cual provoca un cambio en el interior de la célula. Este diagrama muestra las primeras fases de este mecanismo que conduce a la activación de una enzima efectora. En el caso del

adrenoreceptor β_2 esta enzima efectora es la adenilciclase.

a. Mecanismo paso a paso:

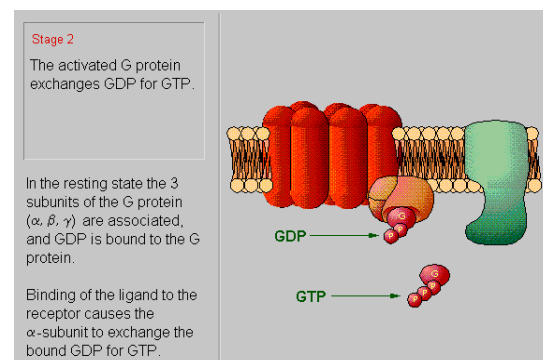
Paso 1: Unión del ligando al receptor provoca la activación de la proteína G.

La unión de la adrenalina al receptor causa un cambio conformacional en el receptor, particularmente en la tercera asa citoplásmica produciendo un cambio en la proteína G.



Paso 2: La proteína G activada intercambia GDP por GTP.

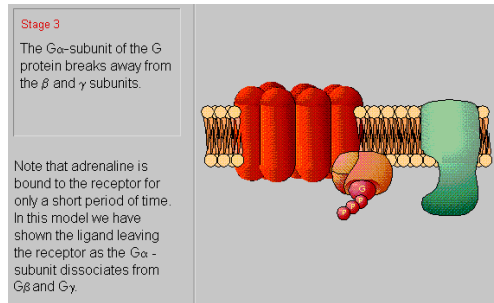
En estado de reposo las 3 subunidades de la proteína G (α , β y γ) están asociadas y el GDP está unida a la proteína G. La unión del ligando al receptor causa que la subunidad α intercambie GDP por GTP.



Paso 3: La subunidad α de la proteína G se separa de las subunidades β y γ .

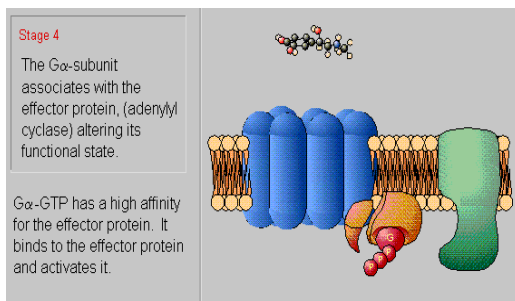
Note que la adrenalina se une al receptor durante un corto periodo de tiempo. En este modelo se muestra al ligando separándose

del receptor al mismo tiempo que se disocian las subunidades β y γ .



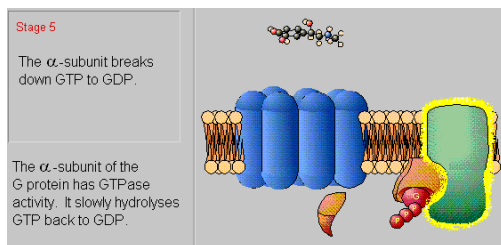
Paso 4: La subunidad α se asocia con la proteína efectora (adenil ciclasa) alterando su estado funcional.

La subunidad α unida al GTP tiene una gran afinidad por la proteína efectora, al unirse la activa.



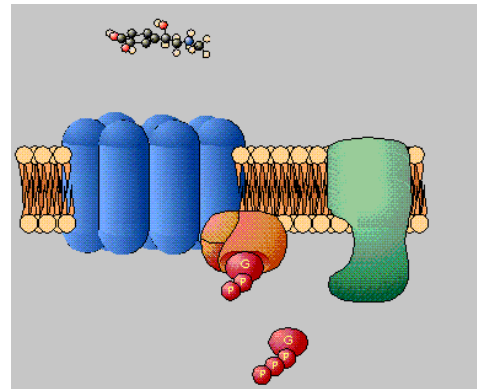
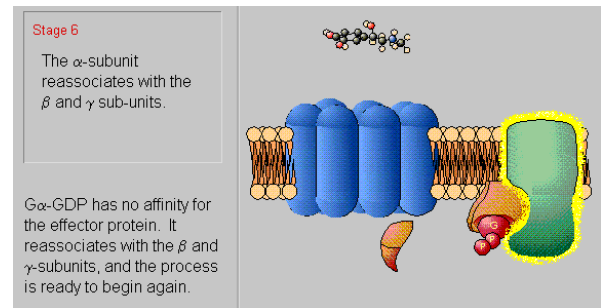
Paso 5: La subunidad α transforma el GTP en GDP.

La subunidad α de la proteína G tiene actividad de GTPasa. Hidroliza al GTP hasta llevarlo a GDP.



Paso 6: La subunidad α se reasocia con las subunidades β y γ . La subunidad α unida al GDP no tiene afinidad por la proteína

efectora por lo que se reasocia con las subunidades β y γ , y el proceso está listo para volver a empezar.



VIII. Activación del AMPc. Transducción

Cuando la proteína efectora es activada, cataliza la síntesis de AMPc a partir de ATP, como se muestra en la animación. Note que un gran número de moléculas de AMPc son sintetizadas cada vez que la proteína efectora es activada. Este AMPc recién sintetizado es capaz de difundir a través del citoplasma y regular una gran cantidad de funciones celulares. La combinación de adrenalina con su receptor es, por lo tanto, transducida en un cambio en las concentraciones de AMPc en la célula. Es por esta razón que se le conoce como **segundo mensajero**. En nuestro ejemplo, el AMPc inhibe la acción de la enzima miosina cinasa y por lo tanto causa relajación del músculo liso bronquial.

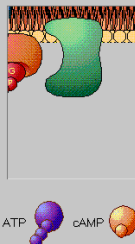
Activation of cAMP - transduction

When the effector protein is activated it catalyses the synthesis of **cyclic AMP** (cAMP) from ATP, as shown in the animation. Note that a large number of cAMP molecules are synthesised every time the effector protein becomes active.

This newly synthesised cAMP is able to diffuse throughout the cytoplasm, and regulate a large number of cell functions.

Combination of adrenaline with its receptor is, therefore, **transduced** into a change in cAMP concentrations in the cell. For this reason cAMP is known as a **second messenger**.

In our example cAMP inhibits the action of the enzyme myosin kinase, and thus causes bronchial smooth muscle to relax.



a. Amplificación de la señal

La combinación de 1 molécula de adrenalina con 1 receptor provoca la formación de aproximadamente 10 000 moléculas de AMPc, debido a la amplificación que ocurre primero en la etapa de adenilato ciclasa. Amplificaciones subsecuentes ocurren en etapas bioquímicas posteriores.

Signal amplification



The combination of 1 molecule of adrenaline with 1 receptor can result in the formation of about 10 000 molecules of cAMP, due to amplification occurring primarily at the adenylyl cyclase stage.

Further amplification arises at subsequent biochemical stages.

b. Velocidad de respuesta

Existe un tiempo entre la unión del ligando al receptor y la respuesta bioquímica celular. Este tiempo de respuesta es variable, dependiendo del tipo de receptor.

Use su conocimiento acerca del adrenoreceptor β_2 y otros receptores para decidir cuanto tiempo tarda en haber concentraciones detectables de AMPc después de la unión de la adrenalina con su receptor.

Speed of response

There is always a measurable time delay between the ligand binding to the receptor and the target cell's biochemical response.

This time delay is variable, depending upon the type of receptor.

Use your knowledge of the β_2 -adrenoceptor and other receptor systems to decide how long it takes before cAMP can be detected after the combination of adrenaline with its receptor.

	Less than 100 milliseconds
	Between 1 & 10 seconds
	More than 30 minutes

a. Análogos de los agonistas

Los análogos de los agonistas son compuestos sintéticos que tienen el mismo efecto estimulante en el receptor que los agonistas endógenos o naturales.

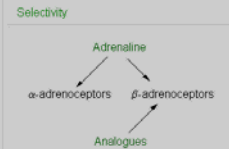
Los análogos de la adrenalina se desarrollaron para incrementar su selectividad sobre el receptor β_2 y para reducir su eliminación y por lo tanto se prolongara la duración de su efecto.

Agonist analogues

Agonist analogues are artificial compounds which have the same stimulating effect on the receptor as the naturally occurring agonist.

Agonist analogues of adrenaline have been developed to enhance **selectivity** for β_2 -adrenoceptors and to reduce **elimination** so prolonging their duration of action.

Selectivity



Adrenaline acts as an agonist of both α - and β -adrenoceptors, whereas analogues such as salbutamol selectively target β -adrenoceptors.

Click on a keyword for further information or look at button B or C.

La adrenalina actúa como agonista en ambos adrenoreceptores (α y β), mientras que los análogos como el *salbutamol* es selectivo de los receptores β .

Ejemplo terapéutico. El salbutamol

Un efecto funcional del agonista β_2 adrenérgico es la broncodilatación.

La inhalación de salbutamol tiene uso terapéutico en el asma para dilatar las vías aéreas constreñidas. El salbutamol provoca la dilatación de los bronquiolos constreñidos, ayudando al paciente asmático que no puede respirar.

Therapeutic example - Salbutamol

One functional effect of an **agonist** at β_2 -adrenoceptors is bronchodilation.

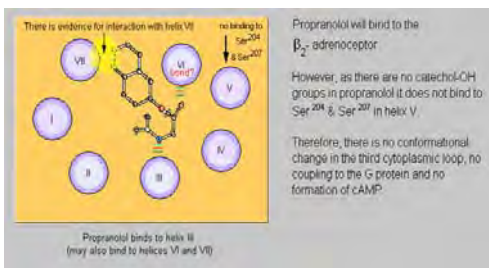
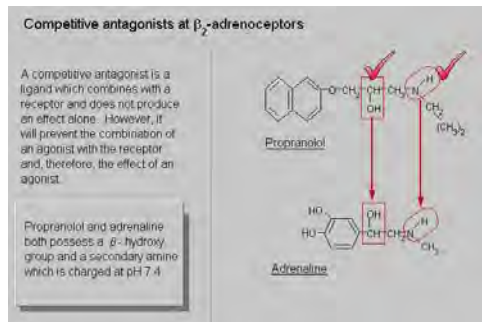
Inhalation of salbutamol is of therapeutic use in asthma to dilate the constricted fine airways.



Salbutamol causes the constricted bronchioles to dilate, helping to relieve the breathlessness of asthma.

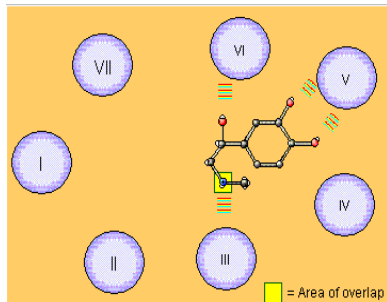
b. Antagonistas competitivos de los adrenoreceptores β_2

Un antagonista competitivo es un ligando que se combina con un receptor y no produce efecto. Sin embargo, evita la combinación de un agonista con el receptor y por lo tanto evita el efecto del agonista. El propranolol y la adrenalina poseen un grupo beta-hidroxilo y una amina secundaria que a pH 7.4 está en su forma cargada.

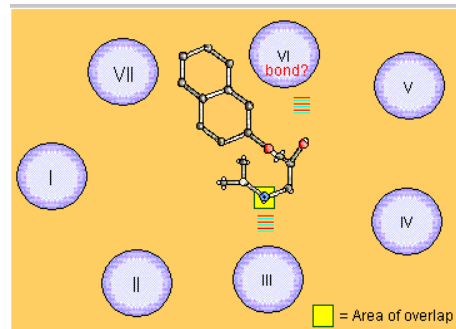


El propranolol se une al adrenoceptor β_2 ; sin embargo, como no tiene grupos catecol el propranolol no se une a las serinas 204 y 207 del dominio V. Por lo tanto, no hay cambio conformacional en la tercera asa citoplásmica, no hay acoplamiento con la proteína G y no hay formación de AMPc.

c. Adrenalina:



d. Propranolol:

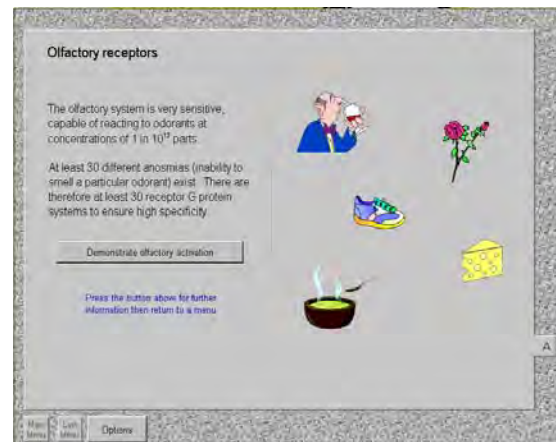
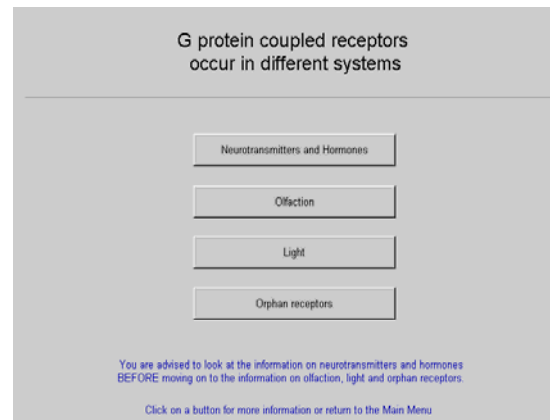


La adrenalina se une al dominio III, V y VI y activa al receptor.

El propranolol también se une al receptor pero en una posición diferente.

Los sitios de unión no son idénticos pero hay un punto de traslape entre la N y el dominio III.

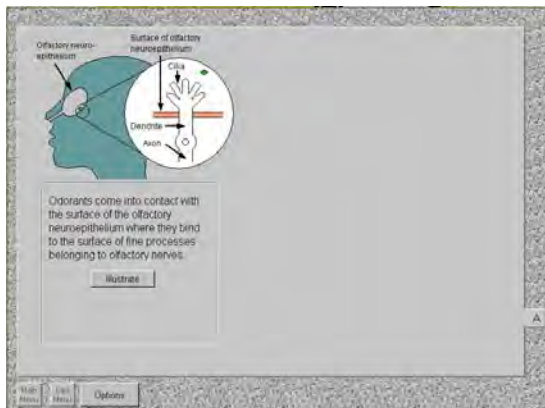
Regrese al menú y elija la opción: **OLFACTION** (Sentido del Olfato).



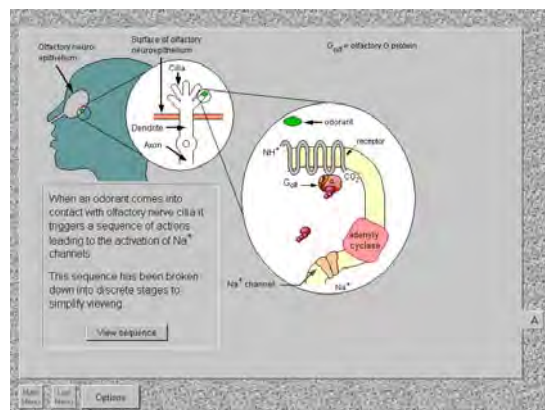
e. Receptores al olfato

El sistema sensorial del olfato es muy sensible, es capaz de detectar olores a una concentración de 1 en 10^{12} partes (1/1000 000 000 000).

Están descritas por lo menos 30 diferentes anosmias (inhabilidad para percibir un determinado olor). Por lo tanto, existen por lo menos 30 receptores acoplados a proteínas G en este sistema para asegurar la especificidad en la percepción del olfato.



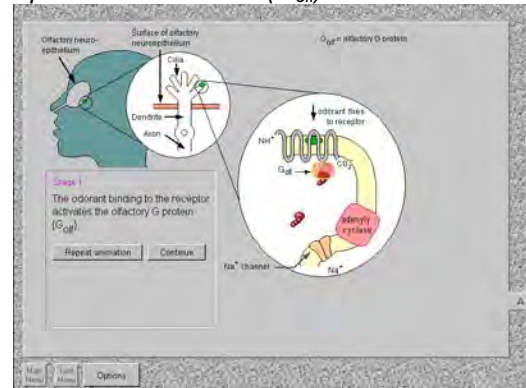
Los olores entran en contacto con la superficie del neuroepitelio olfativo donde activan procesos muy sensibles de los nervios del olfato.



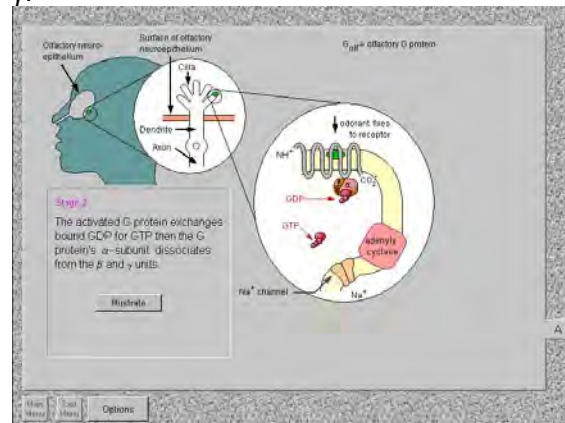
Cuando el olor entra en contacto con los cilios del nervio olfatorio, dispara una secuencia de eventos que termina en la activación de canales de Na^+ .

A continuación se presenta esta secuencia en fragmentos para simplificar su explicación:

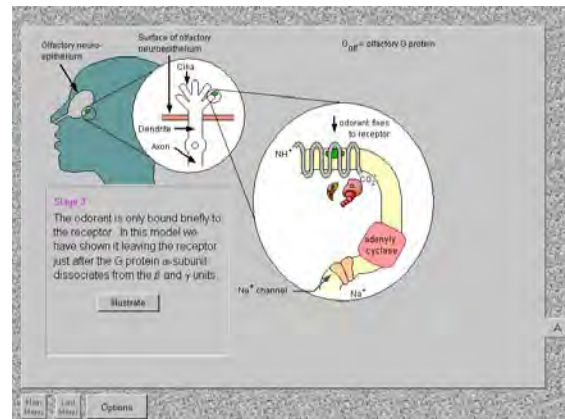
Etap 1. El olor se une al receptor y activa a la proteína G olfatoria (G_{olf})



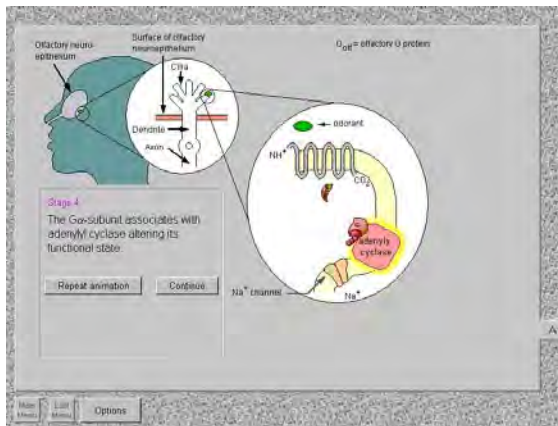
Etap 2: La proteína G activada intercambia el GDP unido por GTP y la subunidad α de la proteína G se disocia de las subunidades β y γ .



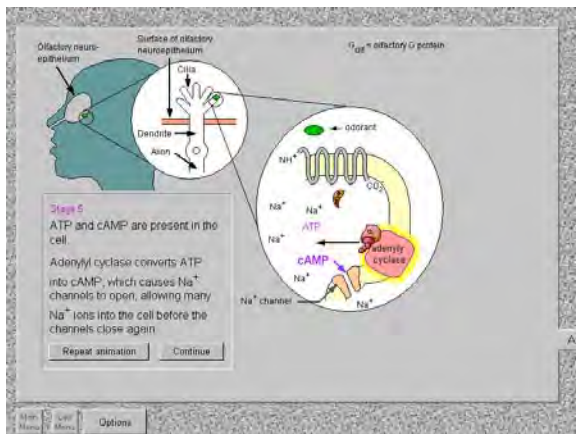
Etap 3: La molécula olfativa se une brevemente al receptor. En esta representación se muestra como esta molécula abandona el receptor después de que se disocian las subunidades de la proteína G.



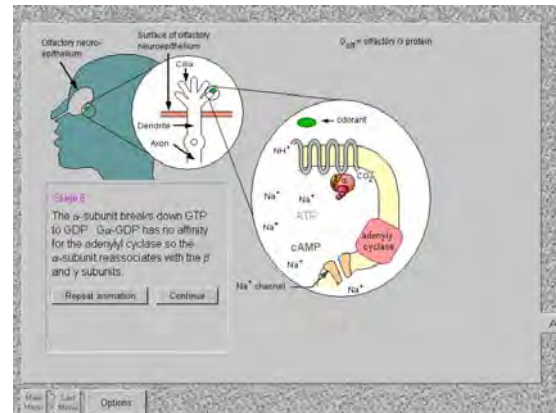
Etapa 4: La subunidad α de la proteína G se asocia con la adenilciclase alterando su estado funcional.



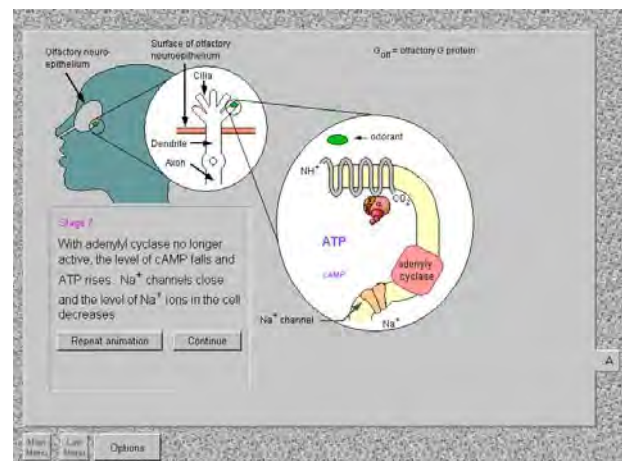
Etapa 5: ATP y AMPc están presentes en la célula. La adenilciclase convierte ATP en AMPc, lo cual abre los canales de Na^+ y permite el flujo de iones Na^+ al interior de la célula.



Etapa 6: La subunidad α transforma GTP en GDP. El GDP unido a la subunidad α no tiene afinidad por la adenilciclase, por lo que la subunidad α se reasocia con las subunidades β y γ .



Etapa 7: Cuando la adenilciclase deja de estar activa las concentraciones de AMPc disminuyen e incrementan los niveles de ATP. Los canales de Na^+ cierran y los niveles intracelulares de Na^+ disminuyen.



Examen de opción múltiple

Este examen consta de 25 reactivos de opción múltiple basados en los contenidos de esta sesión. Puede haber más de una respuesta correcta a la pregunta. Sólo podrá continuar con la siguiente pregunta, cuando haya contestado correctamente la anterior. Sólo recibirá puntos cuando conteste correctamente el primer inciso.

Pregunta 1/25

¿A qué dominios transmembranales del receptor β adrenérgico se unen estos grupos funcionales β -OH, fenil-3-OH, N^+ ,4-OH?

Pregunta 2/25

En un receptor acoplado a proteína G, una vez que sus 2 componentes están asociados suceden 2 cosas de manera casi simultánea:

- A. El ligando agonista se disocia
- B. La proteína G se activa
- C. La enzima efectora se activa

Pregunta 3/25

¿En qué aspectos se parecen la isoprenalina y el salbutamol a la adrenalina?

- A. Ambos poseen una cadena lateral con el grupo β -OH
- B. Ambos poseen los grupos catecol OH
- C. Ambos poseen la cadena lateral N protonada
- D. Ambos poseen la misma cadena lateral etanolamina

Pregunta 4/25

Los receptores acoplados a proteínas G involucrados en el sistema olfatorio están localizados en:

- A. Vasos sanguíneos
- B. Neuronas
- C. Células pilosas de las vías nasales

Pregunta 5/25

El ligando natural del receptor β adrenérgico es:

- A. Adrenalina
- B. Noradrenalina

Pregunta 6/25

¿Cuáles elementos necesitan asociarse con el receptor β adrenérgico para que se dispare la cascada de transducción de señal?

- A. Ligando agonista (adrenalina)
- B. Nucleótido de guanina (GDP)
- C. Proteína Gs (subunidades α , β y γ)

Pregunta 7/25

Los agonistas del receptor β_2 adrenérgicos incluyen a:

- A. Salbutamol
- B. Acetilcolina
- C. Propanolol

Pregunta 8/25

¿Cuál es la enzima efectora en el receptor β_2 adrenérgico?

- A. Adenil ciclasa
- B. Guanil ciclasa
- C. GTP asa

Pregunta 9/25

Los receptores acoplados a proteínas G huérfanos son:

- A. Aquellos cuyo ligando endógeno no se conoce
- B. Aquellos cuya estructura no se conoce

Pregunta 10/25

El receptor β_2 adrenérgico es el adrenoreceptor predominante en:

- A. El músculo liso de los bronquios
- B. Las células musculares del corazón

Pregunta 11/25

¿Cuál subunidad de la proteína G al unirse al GTP, es responsable de activar a la proteína efectora?

- A. Alfa
- B. Beta
- C. Gama

Pregunta 12/25

El primer evento en la transducción de señal de la adrenalina al unirse al efector es:

- A. Cambio conformacional en el agonista
- B. Cambio conformacional en el adrenoreceptor
- C. Cambio conformacional en la tercer asa citoplásmica
- D. Cambio conformacional en el tercer dominio transmembranal

Pregunta 13/25

¿Cuál es el mensaje de activación que percibe la enzima efectora?

- A. La subunidad α con el GTP se difunde entre el receptor y las proteínas efectoras
- B. La unión de $G\alpha$ -GTP activa a la adenilciclase
- C. La unidad $G\alpha$ -GTP se une a las subunidades β y γ

Pregunta 14/25

¿De qué forma difiere el análogo sintético propanolol de la adrenalina?

- A. Posee un grupo catecol
- B. Posee un sustituyente alquil diferente en la cadena lateral protonada (N^+)
- C. Es más selectivo para adrenoreceptores β que para α
- D. Es un antagonista competitivo sin actividad agonista
- E. Posee una cadena lateral diferente pero relacionada

Pregunta 15/25

La asociación entre el ligando agonista y el adrenoreceptor β_2 contribuye al efecto final. ¿Dónde ocurre la amplificación de esta señal?

- A. Interacción entre el receptor y la proteína transductora
- B. Interacción entre la proteína efectora y la proteína transductora
- C. Efecto del segundo mensajero
- D. Interacción entre la primera proteína efectora y el segundo mensajero

Pregunta 16/25

Los receptores acoplados a proteínas G se encuentran en:

- A. Membrana celular
- B. Citoplasma
- C. Núcleo

Pregunta 17/25

- ¿Cuánto tiempo tarda en ser detectada la unión del agonista con el receptor β adrenérgico?
- A. Menos de 100 milisegundos
 - B. De 1 a 10 segundos
 - C. Más de 30 minutos

Pregunta 18/25

- ¿De qué maneras se parece el análogo sintético propanolol a la adrenalina?
- A. Posee una cadena lateral con el grupo β -OH
 - B. Posee una cadena lateral protonada N^+
 - C. Posee un grupo catecol

Pregunta 19/25

- La interacción de la luz con la rodopsina produce la conversión directa de:
- A. AMPc en AMP
 - B. GMPc en GMP
 - C. 11-cis retinal en trans-retinal
 - D. Trans-retinal en 11-cis-retinal

Pregunta 20/25

- Los receptores acoplados a proteínas G pueden clasificarse con base en:
- A. Su secuencia de aminoácidos
 - B. La velocidad de su respuesta
 - C. La proteína G a la que se acoplan
 - D. La naturaleza de su ligando endógeno

Pregunta 21/25

- ¿De qué formas difieren la isoprenalina y el salbutamol de la adrenalina?
- A. Ambos poseen diferentes sustituyentes fenil
 - B. Ambos poseen diferentes sustituyentes alquil en la cadena lateral protonada N
 - C. Son más selectivos para los receptores adrenérgicos β que para los α , inclusive que la propia adrenalina
 - D. Son más selectivos para el receptor β_2 que para el β_1 , que la propia adrenalina
 - E. Son inactivados de manera más lenta

Pregunta 22/25

- Son ejemplo de los receptores acoplados a proteínas G:
- A. Receptor colinérgico nicotínico
 - B. Receptores a histamina
 - C. Adrenoreceptor β_2
 - D. Receptor $GABA_A$

Pregunta 23/25

- Un receptor acoplado a proteínas G comprende:
- A. 7 asas extracelulares
 - B. 7 dominios transmembranales
 - C. 7 asas citoplásmicas

Pregunta 24/25

- ¿Cómo se cancela un mensaje de activación en la enzima efectora?
- A. $G-\alpha$ se une a las subunidades β y γ
 - B. $G-\alpha$ -GTP se hidroliza a $G-\alpha$ -GDP
 - C. $G-\alpha$ -GDP se disocia de la enzima efectora

Pregunta 25/25

La interacción de los olores con los receptores acoplados a las proteínas G provoca:

- A. Activación de canales de K⁺
- B. Activación de canales de Na⁺
- C. Aumento de la transcripción de genes

IX. REFERENCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. Goodman & Gillman's Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11ª ed. México, McGraw Hill; 2007.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ eds. Farmacología básica y clínica. 11a ed México. McGraw Hill- Lange, 2009

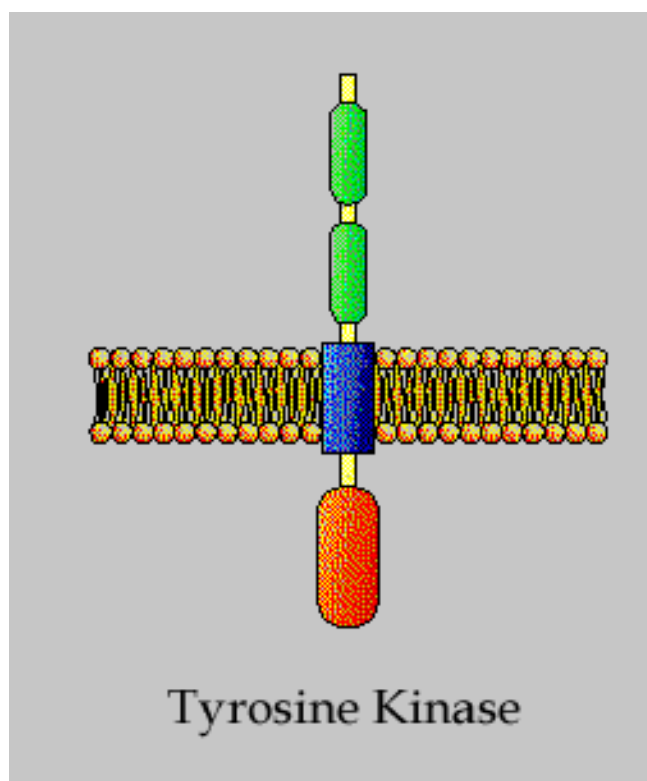
Rodríguez Carranza R, Vidrio LH, Campos SAE. Guía de farmacología y terapéutica, 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2009.

Tesmer JJ. The quest to understand heterotrimeric G protein signaling. Nat Struct Mol Biol. 2010;17:650-2..

Kuzmiski JB, Bains JS. Metabotropic glutamate receptors: gatekeepers of homeostasis. J Neuroendocrinol 2010;22:785-92.

RECEPTORES TIROSINA-CINASA COMO BLANCOS FARMACOLÓGICOS

***Título original: Tyrosine Kinase** N.J. Pyne, M. Hollingsworth, K. Huckbody, L. Coleman, K. Sewell, T.S. Pillay, W. Foster, R. Morgan y J. Walker. British Pharmacology Society, 2004.



*Traducción y adaptación: Claudia Gómez Acevedo y Alfonso Efraín Campos Sepúlveda.

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM 2012

I. INTRODUCCIÓN

II. OBJETIVOS

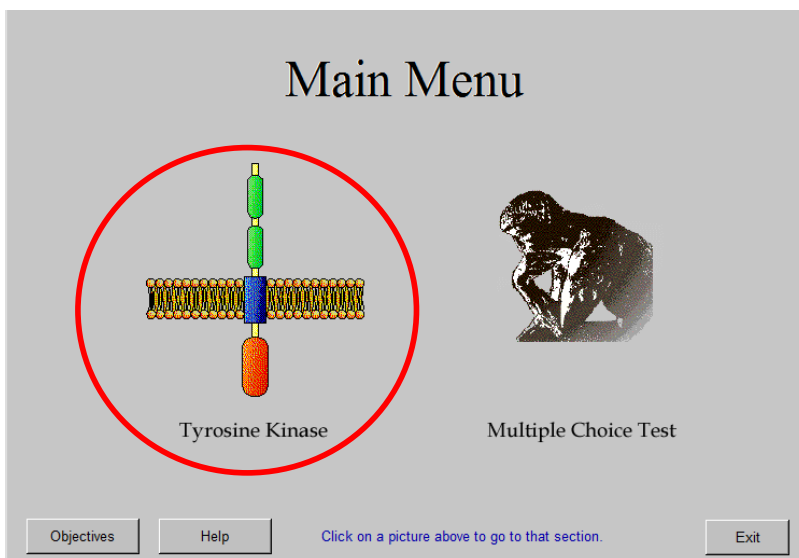
Al finalizar el ejercicio los alumnos conocerán:

1. La estructura de los diferentes tipos de receptor tirosina cinasa.
2. El mecanismo de acción de la tirosina cinasa.
3. La interacción entre la insulina y su receptor.
4. Las vías de señalización que producen efectos metabólicos y mitogénicos.
5. La posible manipulación farmacológica de estas vías de señalización.

III. COMPETENCIAS

1. Conoce la estructura de los diferentes tipos de receptor tirosina cinasa.
2. Tiene los conocimientos básicos sobre el mecanismo de acción del receptor tirosina cinasa.
3. Reconoce las vías de señalización de este tipo de receptor y sus efectos metabólicos y mitogénicos.
4. Identifica las posibilidades de manipulación farmacológica en estas vías de señalización

Para iniciar la sesión presiona el ícono del lado izquierdo:

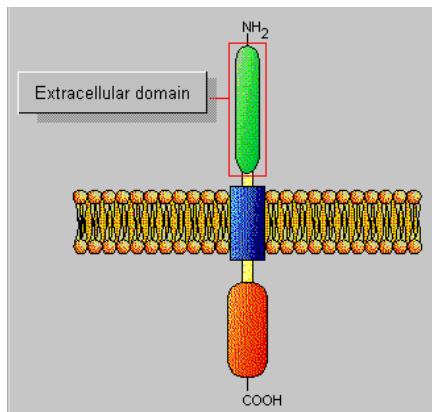


IV. Estructura del receptor tirosina cinasa

La familia de receptores tirosina cinasa está formada por proteínas membranales con una porción extracelular glucosilada, un dominio transmembranal y un componente intracelular que tiene actividad de tirosina cinasa cuando es activado.

El siguiente diagrama muestra, de manera general, un receptor tirosina cinasa.

Presiona las estructuras en la imagen para que se despliegue la información correspondiente:



Existen 4 tipos de receptor tirosina cinasa (I, II, III y IV) de acuerdo a su estructura:

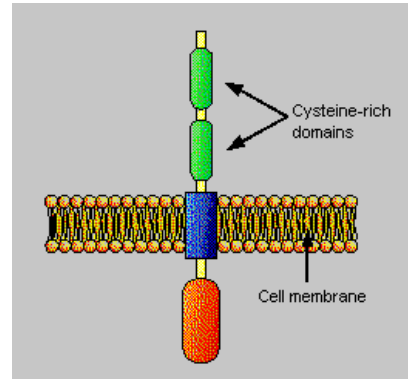
V. Receptores tipo I

Los receptores tipo I consisten en una cadena polipeptídica única de aproximadamente 175 Kd. La región extracelular del receptor tiene 2 dominios similares ricos en cisteína, además de un gran número de sitios susceptibles de glucosilación. Un ejemplo de este tipo de receptor es el receptor para el factor de crecimiento epidermal (EGF).

Activación inducida por ligando.

Los receptores tipo I existen como unidades separadas (monómeros). La unión del ligando (por ejemplo el EGF) a los receptores provoca la formación de dímeros. Una vez dimerizados, los

receptores sufren fosforilación cruzada y se activan.

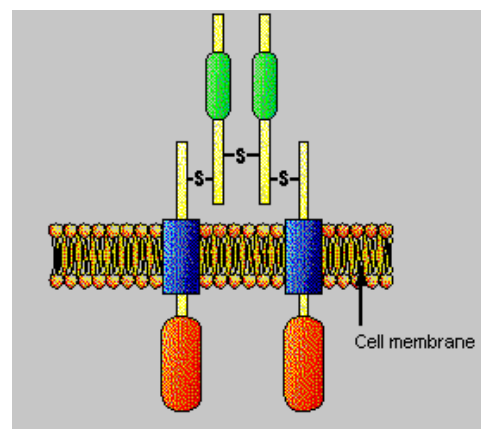


VI. Receptores tipo II

Este tipo de receptor contiene 4 subunidades que están unidas a través de puentes disulfuro. Las 2 subunidades α son extracelulares y contienen dominios ricos en cisteína. Las subunidades β contienen tirosina cinasa citoplásmica que normalmente está inhibida por las subunidades α . Esta inhibición termina cuando la insulina se une a las subunidades α . [este tipo de receptor será estudiado ampliamente a lo largo del presente ejercicio]. Ejemplos de este tipo de receptor incluyen a los receptores para la insulina y el receptor para el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1).

Activación inducida por ligando.

Los receptores tipo II, como el de la insulina existen como dímeros. La unión del ligando (insulina) induce fosforilación cruzada.

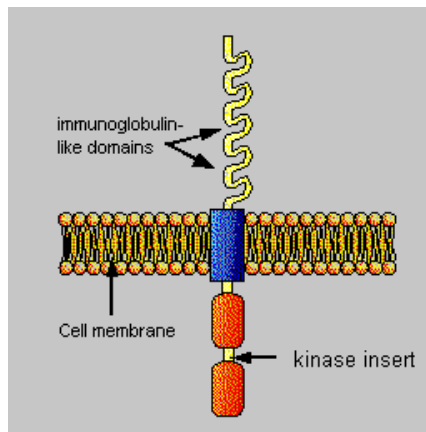


VII. Receptores tipo III

Los receptores tipo III tienen dominios parecidos a las inmunoglobulinas en la región extracelular. Un ejemplo es el receptor para el factor derivado de plaquetas (PDGF) que además tiene insertado en la porción intracelular un dominio adicional de cinasa.

Activación inducida por ligando

Los receptores tipo III se activan de la misma manera que los receptores tipo I.

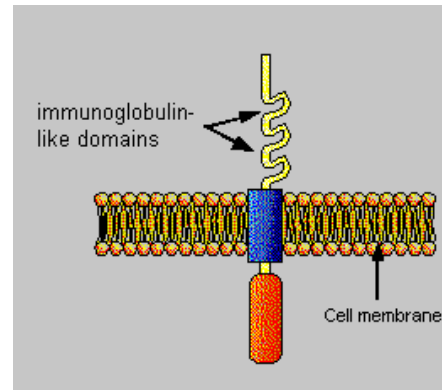


VIII. Receptores tipo IV

Los receptores tipo IV tienen un dominio parecido a inmunoglobulinas en la región extracelular, pero es más corto que el que se encuentra en los receptores tipo III. Un ejemplo es el receptor para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

a. Activación inducida por ligando

Los receptores tipo IV se activan de la misma manera que los receptores tipo I.



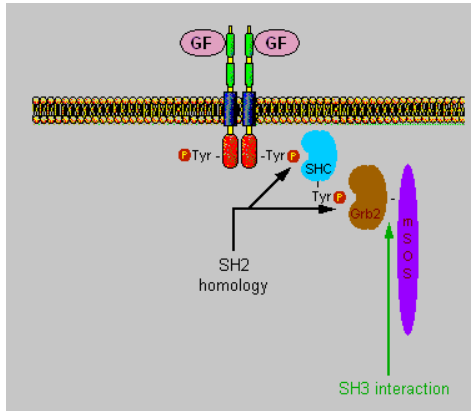
b. Proteínas tirosina cinasa

Las proteínas tirosina cinasa son miembros de la familia de enzimas cinasas. Se encargan de fosforilar residuos de tirosina en su proteína blanco. Los grupos fosfato son proporcionados por moléculas de ATP. La estructura de la tirosina se distingue de la fenilalanina por un grupo OH. Durante la reacción de fosforilación el grupo fosfato, proveniente del ATP, reemplaza al OH de la tirosina.

c. Interacciones entre proteínas durante la señalización del receptor tirosina cinasa.

Los receptores existen como unidades independientes. La unión del ligando, por ejemplo factor de crecimiento (GF) a los receptores provoca la dimerización del receptor. Una vez dimerizados, cada receptor cataliza la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor contrario; a este proceso se le llama fosforilación cruzada. La transmisión de la señal del receptor para el factor de crecimiento fosforilado se realiza inicialmente a través de 2 tipos de interacción proteína-proteína:

1. Los residuos de tirosina fosforilados interactúan con proteínas que contienen dominios para SH2 (Src homólogo 2).
2. Secuencias ricas en prolina interactúan con proteínas que contienen dominios para SH3 (Src homólogo 3)



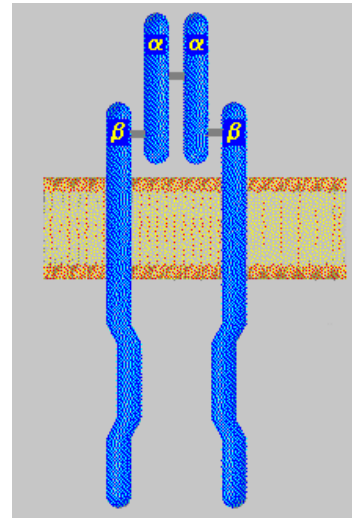
d. Estructura del receptor a insulina.

El receptor a insulina es un ejemplo de receptor tirosina cinasa que se ha estudiado ampliamente.

El receptor a insulina es un tetrámero que contiene 2 subunidades α extracelulares y 2 subunidades β transmembranales. Cada subunidad α está conectada a una subunidad β a través de puentes disulfuro, y las 2 subunidades α están unidas entre sí por un tercer puente disulfuro.

Subunidades α : Existen 2 subunidades α en cada receptor a insulina. Cada una de ellas es un polipéptido de aproximadamente 125-135 Kd. Cada polipéptido contiene 719 aminoácidos, de los cuales 37 son residuos de cisteína que se encuentran concentrados en el dominio rico en cisteínas en el centro de la cadena.

Subunidades β : Existen 2 subunidades β en cada receptor de insulina. Cada cadena consiste de 620 aminoácidos y contiene 4 sitios de glucosilación unidos a asparagina en la porción extracelular. La porción transmembranal es relativamente corta (23 aminoácidos) y la porción intracelular contiene la actividad de tirosina cinasa.



Mayor información acerca de la función de la insulina en el cuerpo:

e. Función de la insulina en el cuerpo. La regulación de los niveles de glucosa es un importante mecanismo homeostático.

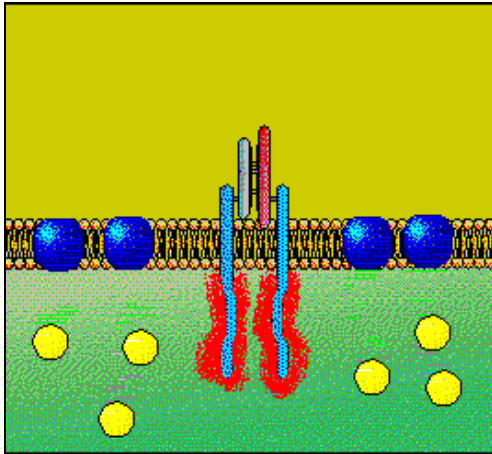
Cuando comemos, los niveles sanguíneos de glucosa aumentan y la insulina es liberada desde el páncreas hacia la sangre.

La insulina estimula a los receptores en las células del cuerpo, especialmente en músculo, tejido adiposo e hígado. El hígado y los músculos almacenan el exceso de glucosa convirtiéndola en glucógeno y el tejido adiposo convierte el exceso de glucosa en grasa. Cuando los niveles de glucosa en sangre bajan, se libera la hormona glucagón. El glucagón impide incorporar glucosa (vía insulina) del torrente sanguíneo y estimula a las células hepáticas para transformar el glucógeno en glucosa y liberarla a la sangre.

La insulina también tiene efecto mitógeno al activar vías mitogénicas a través del receptor a insulina o del receptor IGF-1. Por lo tanto, la insulina puede estimular el crecimiento celular del cuerpo, además de sus efectos metabólicos.

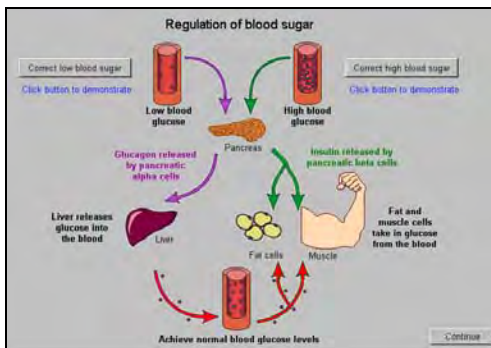
f. La insulina aumenta la captura de glucosa.

La glucosa es una molécula esencial en el metabolismo celular. Por lo tanto debe ingresar al interior de la célula para poder metabolizarse y producir energía. La glucosa no puede atravesar la membrana plasmática sin la participación de un acarreador llamado GLUT4. La insulina incrementa la actividad de este acarreador cuando ocupa su receptor.



g. La unión de insulina con su receptor activa a la tirosina cinasa en el dominio intracelular. Esto a su vez activa el reclutamiento de transportadores acarreadores GLUT4 hacia la membrana plasmática lo que permite la captura de glucosa al interior de la célula.

Note que el receptor permanece activo por algún tiempo después de que el ligando ha sido retirado del receptor. Una vez que el receptor se inactiva, los GLUT4 también se desactivan y se alejan de la membrana celular.

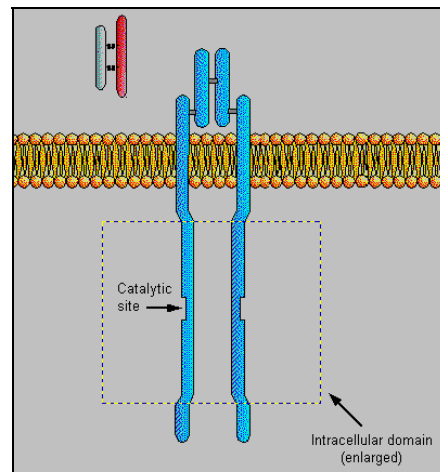


i. Actividad del receptor a insulina en detalle (Efecto metabólico 1):

El receptor a insulina es un receptor de tirosina cinasa. La unión de insulina provoca la autofosforilación del dominio intracelular del receptor en múltiples sitios.

Las fosforilaciones múltiples permiten el inicio de varias vías de señalización. El receptor completamente activado actúa como tirosina cinasa de otros sustratos incluyendo las proteínas IRS (IRS1-4, APS, SHC, Gab1, Cbl). La fosforilación de estas proteínas en sus residuos de tirosina les permite interactuar con otras proteínas que contienen dominios SH2 (Src homólogo 2).

Estos grupos de proteínas forman la base para el transporte de glucosa y las vías mitogénicas activadas por proteínas cinasas.



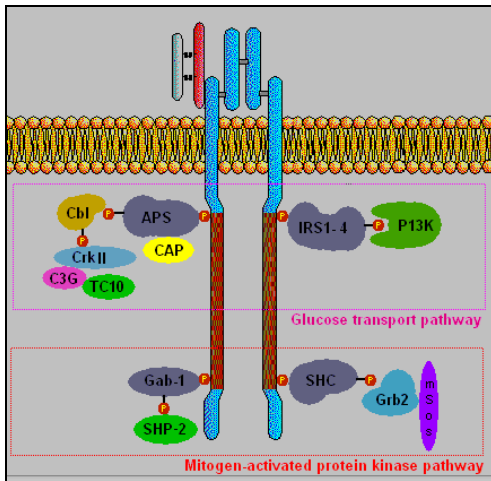
Inactivación de la señal del receptor tirosina cinasa por la tirosina fosfatasa.

La tirosina fosfatasa, PTB 1B tiene la función de retirar el fosfato de la tirosina y por lo tanto inactivar al receptor a insulina. PTB 1B modula la señal de este receptor.

ii. Actividad del receptor a insulina en detalle (Efecto metabólico 2):

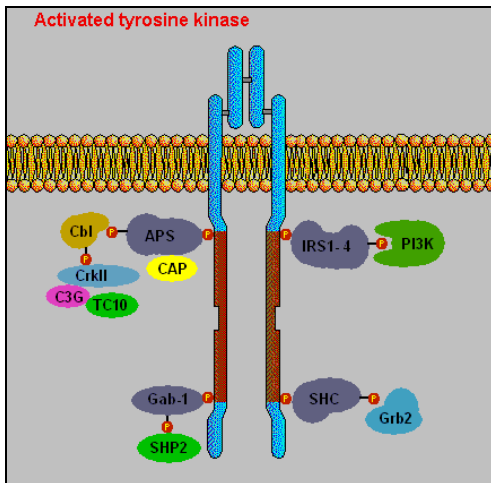
La unión de APS y IRS 1-4 son requisito para que la insulina inicie la estimulación del transporte de glucosa. La unión de SHC y Gab 1 es requisito para iniciar la vía mitógena activada por tirosina cinasa que está relacionada con las propiedades de promoción del crecimiento de la insulina. SHP-2 es una fosfatasa de tirosina (retira el fosfato de la fosfatotirosina) y parece tener un papel facilitador en la señalización de la

insulina, aunque se desconoce su papel definitivo. Es importante considerar que en el caso de SHP-2, un evento de desfosforilación puede disparar la señal (a diferencia de PTB 1B, que lo inactiva).



iii. Vía de transporte de glucosa.

La insulina facilita la captura de glucosa en las células al estimular el movimiento del transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana celular. Esto es mediado por dos vías, que deben ser activadas para facilitar la movilización del transportador de glucosa.



iv. Vía independiente de cinasa P13.

La proteína APS se fosforila y atrae a la proteína CAP y a la Cbl que también se fosforila. La proteína Cbl se une al dominio SH2 de la proteína CrkII que está unida al

factor de intercambio de nucleótidos de guanina C3G. El C3G activa al TC10.

Se destaca que sin la P13K la translocación del GLUT4 no ocurre.

v. Vía dependiente de cinasa P13.

La cinasa P13K es reclutada por la fosforilación de las proteínas IRS. La P13K activada convierte PIP2 en PIP3, lo cual activa al PDK1 estimulando la fosforilación de PKC y AKT. Pero como no hay activación de TC10 no hay translocación del GLUT4. En presencia de la forma activada de TC10, de la vía independiente de cinasa P13K, sí hay movimiento del acarreador de glucosa.

Se destaca que sin la activación de la vía independiente de P13K la translocación del GLUT4 no ocurre

vi. Velocidad de respuesta.

La autofosforilación inicial del receptor a insulina ocurre en segundos. Sin embargo, el curso temporal para las acciones metabólicas y mitogénicas de la insulina son diferentes debido a los mecanismos intrínsecos involucrados. ¿En cuánto tiempo cree usted que se manifiestan los efectos metabólicos de la insulina (los que causan la captura celular de glucosa)?

Actividad del receptor a insulina en detalle (efecto mitogénico).

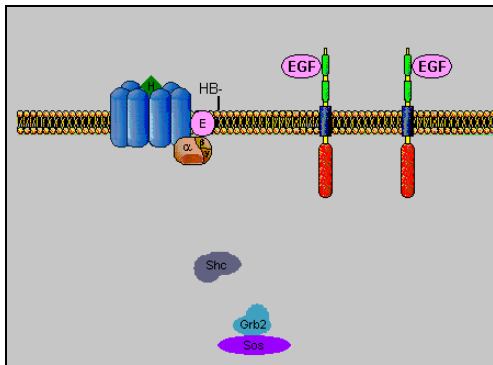
La señal de la insulina sobre su receptor involucra una serie de eventos moleculares. Una vez que Grb2-mSOS se asocia con el receptor, el mSOS (una proteína dependiente de nucleótidos de guanina) permite que la Ras intercambie GDP por GTP. La Ras-GTP se activa y estimula a la proteína cinasa Raf. Raf activa a MEK por fosforilación y a su vez MEK fosforila a MAPK en los residuos treonina y tirosina para activarla. La MAPK activada puede transferirse al núcleo donde estimula los factores de transcripción que inducen la expresión de los genes necesarios para el crecimiento de la célula.

Transactivación del receptor tirosina cinasa por agonistas a través de receptores acoplados a proteínas G.

La unión del agonista (por ejemplo, trombina) al receptor acoplado a proteínas G

G (GPCR), puede en ciertos casos activar una metalo-proteasa (E) que libera EGF. Este EGF activa el receptor EGF (como la cinasa MAP para la insulina).

Esto se denomina transactivación del receptor de tirosina cinasa por agonistas de GPCR.



Modulación farmacológica de la actividad de tirosina cinasa. Ejemplos:
Es posible modificar la actividad de la tirosina cinasa para producir beneficio clínico. Por ejemplo:

Pequeñas moléculas activadoras pueden estimular al receptor de insulina y disminuir la glucosa sanguínea en pacientes con *diabetes mellitus*.

Estimulación de los receptores: Insulina:

Pequeñas moléculas que atraviesan la membrana se unen al receptor a insulina y lo activan, por lo tanto aumenta la actividad de la vía de la tirosina cinasa. Esto tiene aplicaciones clínicas potenciales.

Los inhibidores de la fosfatasa de tirosina pueden usarse para mantener la activación del receptor a insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Los inhibidores de la fosfatasa pueden usarse para aumentar la señal del receptor y así evitar que se desactive el receptor. Las fosfatasas de tirosina, como el PTB 1B, funcionan retirando el fosfato de la tirosina del receptor y por lo tanto inactivan el receptor a insulina. Con el uso de un bloqueador de PTB 1B se evita la inactivación del receptor. Este tipo de fármacos podría ser útil en el tratamiento de la *diabetes mellitus*.

Los inhibidores del receptor para el EGF pueden inhibir el crecimiento de tumores.

El bloqueo de receptores para EGF.

La estimulación de los receptores para EGF aumenta el crecimiento de los tumores. La inhibición del receptor a EGF, por ejemplo con ZD 1839) puede inhibir el crecimiento tumoral.

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial (VEGF) pueden disminuir el crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) por lo tanto inhibir el crecimiento de tumores.

Bloqueo de receptores para VEGF.

El factor de crecimiento endotelial vascular es secretado por las células tumorales. Se produce un gradiente de concentración donde se favorece el crecimiento de los

vasos sanguíneos y por lo tanto el crecimiento del tumor.

Si se detiene el VEGF, no se estimula el crecimiento de los vasos sanguíneos y se detiene el crecimiento del tumor porque no tiene suficiente aporte nutricional. El semaxanib (SU5416) inhibe al VEGFR-2, Flt-1

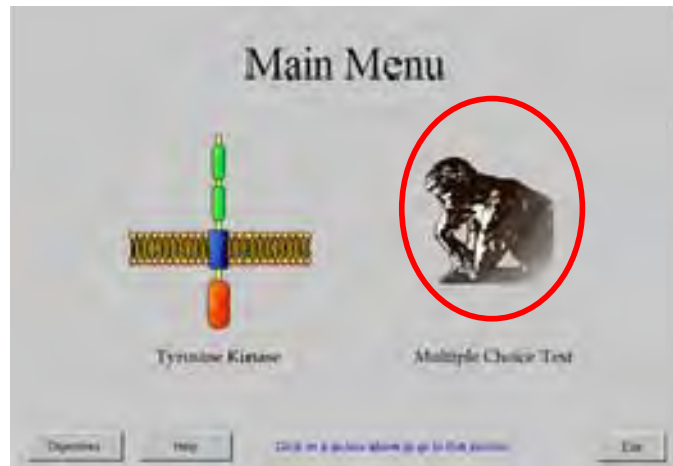
IX. LECTURAS RECOMENDADAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds. Goodman & Gillam's Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 11ª Ed. México, McGraw Hill; 2007.

Katzung BG, masters SB, Trevor AJ eds.
Farmacología básica y clínica. 11a ed
México. McGraw Hill- Lange, 2009.

Koch S, Tuques S, Li X, Gualandi L,
Claesson-QWlesh L. Signal transduction by
vascular endothelial growth factor receptors.
Biochem J 2011,437(2):169-83

Para ir al examen de opción múltiple, presione el ícono del lado derecho:



Examen de opción múltiple

El siguiente examen está conformado con varias preguntas relacionadas con el material contenido en este ejercicio.

Puede haber más de una respuesta correcta a cada pregunta. Puede usted continuar cuando complete todas las respuestas correctas de cada pregunta.

Cada respuesta correcta sumará un punto. Cada respuesta incorrecta le restará un punto. Su puntuación aparecerá en la esquina superior derecha.

Pregunta 1

El transporte de glucosa y la regulación de la glucosa sanguínea ocurre de la siguiente manera:

1. La glucosa se difunde pasivamente a través de la membrana celular
2. La insulina estimula la captura de glucosa
3. La glucosa entra en la célula a través del receptor a insulina
4. La glucosa entra en la célula a través de acarreadores de glucosa
5. La insulina estimula el movimiento neto de los acarreadores de glucosa a la superficie de la célula

Pregunta 2

Cuando el receptor cinasa de la insulina es activado sucede lo siguiente:

1. Otros receptores transmembranales son fosforilados
2. Los sustratos citosólicos son fosforilados
3. AMP cíclico es generado
4. El receptor se autofosforila
5. El receptor interactúa con las proteínas sustrato

Pregunta 3

La insulina provoca que:

1. La glucosa salga de la célula
2. La glucosa entre a la célula
3. El glicógeno se convierta en glucosa
4. La glucosa se convierta en glicógeno
5. Disminuyan los niveles de glucosa en sangre
6. Aumenten los niveles de glucosa en sangre

Pregunta 4

Después de que se une la insulina al receptor:

1. Hay un cambio conformacional en el receptor
2. El receptor tirosina cinasa se activa
3. La tirosina cinasa se une a ATP
4. La tirosina cinasa se une a ADP
5. El receptor se autofosforila
6. El receptor fosforila otros sustratos
7. Los niveles de AMPc aumentan
8. Los puentes disulfuro se disocian

Pregunta 5

La insulina:

1. Se une a las subunidades alfa
2. Se une a las subunidades beta
3. Se une a las subunidades alfa y a las beta
4. Se difunde en la célula

Pregunta 6

El receptor a la insulina es un ejemplo de:

1. Tipo I
2. Tipo II
3. Tipo III
4. Tipo IV

Pregunta 7

Los receptores tirosina cinasa únicamente fosforilan el grupo OH de la tirosina.

¿Cuál de los grupos OH en las estructuras químicas es el de la tirosina?

Pregunta 8

Coloque los nombres de las estructuras del receptor a insulina

Pregunta 9

Indique en dónde se unen el ATP y el factor de crecimiento (GF) al receptor a insulina

Pregunta 10

Coloque los nombres en el diagrama de los diferentes tipos de receptor tirosina cinasa

Pregunta 11

Coloque los nombres en el esquema

Pregunta 12

Cuando usted presione el botón de abajo a la derecha ("Start question") se le pedirá que complete el diagrama de la vía de transporte de la glucosa. Conforme complete secciones clave del diagrama, se activarán las animaciones. Cuando haya completado de manera correcta el diagrama, los transportadores de glucosa GLUT4 se activarán y las moléculas de glucosa entrarán a la célula. Cada pieza correcta en el diagrama es un punto.

Cada error es un punto menos. Puede usted abandonar la pregunta sin contestar presionando el botón "quit question".

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS EN EL ÍLEON DE COBAYO

Simulación computarizada para comprender el efecto de los fármacos y la estimulación eléctrica sobre el sistema nervioso entérico.

Título original: Guinea Pig Ileum. David Dewhurst, Philip Larkman and Stewart Cromar. RECAL alternatives repository-powered by Labyrinth. Published by the Learning Technology Section - last updated 11/5/2010. Copyright © 2010 - College of Medicine and Veterinary Medicine, The University of Edinburgh. All rights reserved*



*Traducción y adaptación: Rosa Ventura-Martínez, Claudia Gómez Acevedo,
Jacinto Santiago Mejía

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Introducción (i)

Para el desarrollo de esta práctica es necesario utilizar un programa que simula una preparación de íleon aislado de cobayo, la cual ha sido ampliamente utilizada en diversos estudios farmacológicos. El programa es versátil y puede ser utilizado por los estudiantes de pregrado que estén cursando farmacología.

Se sugiere que antes de iniciar con el ejercicio computarizado los alumnos lean la información de la práctica en el Manual Impreso y desarrollen los ejercicios correspondientes a la INTRODUCCIÓN (páginas 189-190), así como los de la EVALUACIÓN PREVIA (páginas 192-193).

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Comprender los componentes que forman parte del sistema nervioso entérico y los neurotransmisores involucrados en el control de la contracción intestinal.
2. Determinar las curvas dosis respuesta graduales de dos agonistas sobre el íleon aislado de cobayo.
3. Determinar el efecto de un antagonista sobre la respuesta del íleon de cobayo a un agonista.
4. Determinar la liberación de diversos neurotransmisores en el íleon de cobayo a la estimulación transmural de alta y baja frecuencia utilizando diverso fármacos (corresponde a los experimentos 4 y 5, que son opcionales).

III. COMPETENCIAS

Al final de esta sesión, el estudiante.

1. Describe cómo las neuronas intrínsecas (sistema nervioso entérico) y extrínsecas (sistema nervioso simpático y parasimpático)

coordinan la actividad muscular del íleon, y los neurotransmisores involucrados.

2. Comprende los fundamentos de emplear órganos aislados (*in vitro*) en el estudio del efecto de los fármacos agonistas y antagonistas.
3. Interpreta la relación entre la concentración administrada y el efecto contráctil del tejido a un agonista, solo o en presencia de un antagonista.
4. Establece el efecto de diversos antagonistas en presencia de estimulación eléctrica transmural.
5. Predice cómo los fármacos con mecanismos y sitios de acción conocidos afectan la motilidad intestinal; y sus implicaciones clínicas.

Las contracciones del íleon se muestran en una pantalla móvil que se asemeja al registro real, por lo que los estudiantes pueden medir directamente en el monitor la respuesta contráctil del tejido.

La Figura 1 muestra las partes que constituyen el modelo del íleon de cobayo. Se puede explorar cada parte del modelo colocando el puntero en las diferentes zonas (líneas punteadas amarillas) de la imagen.

Básicamente se compone de:

- a) cámara de órgano aislado (organ bath), en donde se encuentra inmerso el tejido;
- b) el íleon (ileum), que es el tejido que se emplea en este modelo y se encuentra en la cámara de órgano aislado;
- c) solución Tyrode para el baño del tejido (wash, Tyrode's solution), que llena continuamente a la cámara de órgano aislado y se emplea para "lavar al tejido" después de la administración de algún fármaco;
- d) sistema de registro ó polígrafo (pen recorder), que muestra la actividad contráctil del tejido;

e) soluciones estándar de los fármacos (standard drug solutions), que se administran en la cámara de órgano aislado para determinar la respuesta del tejido;

f) un cronómetro (timer), que determina el tiempo que tarda el tejido en producir la respuesta contráctil después de ser estimulado.

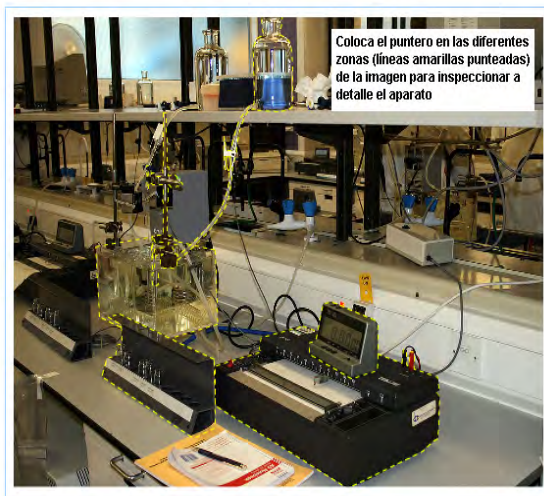


Figura 1. Partes que constituyen el modelo del íleon de cobayo.

Introducción (ii)

Íleon de cobayo. Estructura y Fisiología

El íleon es la porción distal del intestino delgado. Está constituido por la serosa; dos capas de músculo liso, una capa longitudinal externa y una circular interna; dos plexos nerviosos; la submucosa; la mucosa muscularis; y, la mucosa, que contiene las vellosidades. Las contracciones del músculo liso circular (contracciones segmentales) mezclan el contenido del lumen; y las contracciones del músculo longitudinal producen las contracciones peristálticas que se superponen a las de segmentación e impulsan el quimo a los largo del intestino.

Un plexo nervioso es una red de nervios que se encuentra entre los tejidos. En el intestino existen dos plexos nerviosos: el de Auerbach y el de Meissner. La estimulación eléctrica del íleon activa las fibras nerviosas de ambos plexos.

La Figura 2 muestra la imagen de un corte del íleon en tercera dimensión (3D). Para conocer cada una de las partes que constituyen el íleon pulse el recuadro de “mostrar” (show) que se encuentra en la parte inferior de la imagen.

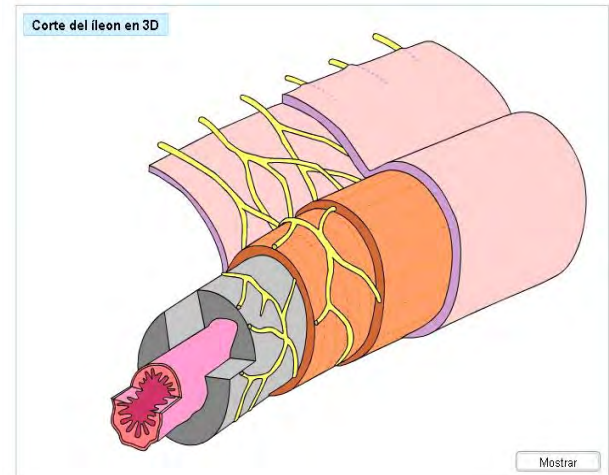


Figura 2. Corte de un segmento de íleon en tercera dimensión.

Introducción (iii)

Motilidad del intestino delgado

Corte transversal del íleon: Mecanismos de control de la motilidad intestinal.

La Figura 3 muestra el corte de un segmento de íleon en segunda dimensión (2D). Para conocer los detalles de los mecanismos involucrados en el control de la motilidad intestinal debes colocar el cursor sobre los números de la imagen.

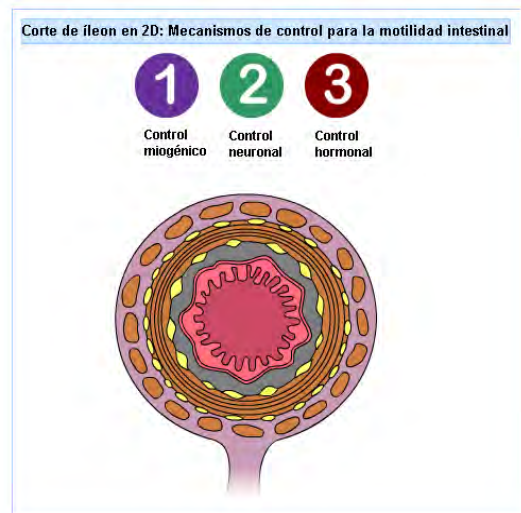


Figura 3. Corte en 2D de un segmento de íleon.

La motilidad del intestino delgado está controlada al menos por tres mecanismos:

1. Control miogénico. Actividad inherente al músculo liso

La actividad rítmica del músculo liso intestinal (el ritmo eléctrico basal –REB) se debe a la despolarización espontánea de las células del músculo liso lo que produce la propagación de ondas eléctricas llamadas ondas lentas. Estas despolarizaciones inducen descargas en espiga (potenciales de acción musculares) que disparan la actividad contráctil. La tensión que se genera está relacionada con el número de espigas asociadas con cada onda lenta. La repolarización de esta onda lenta produce la relajación del músculo (*Figura 3, número 1*).

2. Control neuronal. Actividad nerviosa intrínseca y extrínseca

La actividad rítmica de las ondas lentas se modifica por efecto de las neuronas y las hormonas. Tanto la capa muscular longitudinal como la circular están inervadas por el sistema nervioso entérico (SNE), que consiste en numerosas neuronas intrínsecas organizadas en dos plexos de tejido nervioso. El más prominente se conoce como plexo mientérico o de Auerbach y se ubica entre las capas del músculo circular y longitudinal. El otro se conoce como plexo de Meissner ó submucoso y está ubicado entre la capa de músculo circular y la submucosa. Muchas neuronas intrínsecas son colinérgicas y su estimulación provoca la contracción del músculo. Los receptores intestinales, como aquellos que responden al estiramiento, envían señales a las neuronas intrínsecas iniciando reflejos locales. Además, las neuronas extrínsecas que provienen de las fibras del sistema nervioso autónomo, hacen sinapsis con neuronas intrínsecas del sistema nervioso entérico. Las fibras parasimpáticas preganglionares (vagueles) provienen del núcleo vagal dorsal del tallo cerebral y hacen sinapsis con las neuronas intrínsecas en el tracto gastrointestinal, las cuales son fibras postganglionares del sistema nervioso parasimpático. Cada fibra preganglionar inerva varios miles de fibras postganglionares. Las fibras simpáticas provienen de los ganglios

mesentéricos celiaco y superior, y llegan al intestino por los nervios espláncnicos terminando en las neuronas intrínsecas o directamente en las células del músculo liso (*Figura 3, número 2*).

3. Control hormonal. Acción de las sustancias circulantes o liberadas localmente

Varias hormonas afectan la motilidad intestinal, por ejemplo, la gastrina y la colecistoquinina (CCK) estimulan la motilidad, mientras que el glucagón pancreático y el enteroglucagón la inhiben. Aparentemente no existen neuronas serotoninérgicas (que contienen 5-hidroxitriptamina o serotonina) ni histaminérgicas (que contienen histamina) en ninguno de los plexos del sistema nervioso entérico; aunque las células del músculo liso contienen receptores para ambos neurotransmisores. Si se adiciona histamina a la preparación de íleon aislado, éste se contrae (*Figura 3, número 3*).

Introducción (iv)

Farmacología de las células del músculo liso intestinal

La noradrenalina (NA) o norepinefrina es el principal neurotransmisor inhibitorio y al ser liberada de las fibras simpáticas postganglionares, actúa sobre los adrenoreceptores inhibitorios en la membrana del músculo liso produciendo relajación. La acetilcolina (ACh) es el principal neurotransmisor excitatorio de la sinapsis ganglionar y es liberada de las fibras parasimpáticas postganglionares. Actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos de las neuronas entéricas y los muscarínicos del músculo liso produciendo contracción. Cuando se agrega a la preparación del íleon ACh o cualquier otro agonista que interactúe directamente con los receptores localizados en la membrana del músculo liso se produce una contracción inmediata inducida por el aumento transitorio de la concentración de calcio intracelular; mientras que, como ya se mencionó, la adición de noradrenalina a la preparación produce relajación. La ACh estimula predominantemente a los receptores colinérgicos muscarínicos del músculo liso, ya que los receptores colinérgicos nicotínicos en las fibras nerviosas postganglionares son mucho menos sensibles.

Los receptores para 5-HT e histamina también están presentes en la membrana del músculo liso. Las evidencias indican que las fibras nerviosas que utilizan histamina no terminan en el intestino delgado; mientras que las interneuronas que utilizan 5-HT si están presentes en el plexo mientérico del tracto gastrointestinal.

La Figura 4 muestra un corte en segunda dimensión (2D) de un segmento de íleon. Para mostrar detalles de los neurotransmisores y los componentes involucrados en la motilidad intestinal pulse el recuadro de “mostrar” (show) que se encuentra en la parte inferior de la imagen.

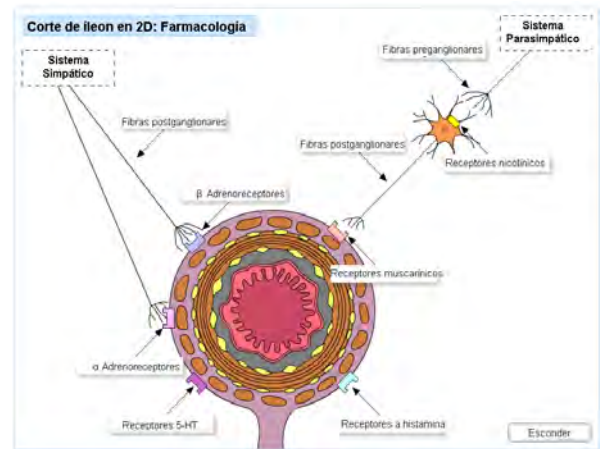


Figura 4. Corte en segunda dimensión (2D) de un segmento de íleon.

Introducción (v). Ejercicio

Etiquete el diagrama con la respuesta que corresponda arrastrando las etiquetas de la lista inferior a la posición correcta. Note que algunas etiquetas están identificadas con T y representan al neurotransmisor (T) que es liberado y otras están identificadas con R y representan al tipo de receptor (R) en el que actúan los neurotransmisores.

El diagrama muestra la innervación simpática y parasimpática del íleon. Las fibras simpáticas liberan noradrenalina (T) que actúa sobre receptores α y β (R). Las fibras parasimpáticas liberan acetilcolina (T) que actúa sobre receptores nicotínicos (R) y muscarínicos (R). El íleon está representado como un tubo muscular.

Etiquetas disponibles:

- Fibra postganglionar
- α & β Adrenoreceptores
- Receptores nicotínicos
- Fibra preganglionar
- Noradrenalina
- Receptores muscarínicos
- Acetilcolina

Botones: Resetear, Revelar

Introducción (vi). Ejercicio

De la siguiente lista de fármacos elija el que corresponda al efecto principal que se observa en la preparación de íleon aislado de cobayo y colóquelo en el lugar correcto:

Fármaco	Mecanismo de acción en la preparación de íleon
	Agonista del receptor opioide
	Agonista colinérgico
	Agonista al receptor adrenérgico (alfa 2 selectivo)
	Antagonista colinérgico muscarínico
	Agonista al receptor adrenérgico
	Antagonista al receptor adrenérgico (principalmente alfa)
	Antagonista al receptor opioide
	Agonista al receptor a histamina (H1)
	Antagonista al receptor a histamina (H1)

Acetilcolina

Atropina

Morfina

Noradrenalina

Clonidina

Fentolamina

Histamina

Mepiramina

Naloxona

Resetear

Revelar

IV. MÉTODOS

Métodos (i)

Preparación

Para el desarrollo de los experimentos se proporciona un segmento de íleon de cobayo colocado dentro de una cámara para órgano aislado, de manera que permite registrar las contracciones intestinales inducidas por fármacos y por estimulación eléctrica transmural. Debido a que esta preparación muestra poca actividad espontánea en su estado basal, es idónea para estudiar el efecto de ciertos fármacos sobre la actividad contráctil, su relación dosis-respuesta y el efecto de sus antagonistas. Además, la estimulación eléctrica (transmural) del intestino causa la liberación de neurotransmisores desde el sistema nervioso entérico. A

frecuencias bajas (0.1 Hz) se produce la liberación de acetilcolina, contrayendo al íleon; mientras que a frecuencias altas (10 Hz) se produce la liberación de sustancias que modifican la motilidad intestinal.

En esta preparación y bajo ciertas condiciones, las células musculares responden a diversos estímulos durante varias horas. El tejido debe estar suspendido en una solución fisiológica como la solución Tyrode, a una temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y con oxígeno (la solución debe aerearse con oxígeno o aire comprimido).

Métodos (ii)

Método

Se sacrifica el cobayo con un golpe en la nuca. Se hace una incisión abdominal y se localiza la porción del íleon. Se obtiene un segmento (1-2 cm) de íleon y se coloca en una cámara de

órgano aislado con solución Tyrode. Es importante no manipular al tejido con instrumental metálico y evitar estirarlo demasiado. Se coloca el tejido en la cámara de órgano aislado colocándole un electrodo de metal de tal manera que atraviese la luz intestinal del segmento. El extremo superior del intestino se fija a un transductor isotónico. El transductor isotónico mide cambios en la longitud del músculo más que cambios en la tensión, por lo que la deflexión de la pluma es proporcional a la amplitud de la contracción. Esta repuesta contráctil se expresa como R (unidades arbitrarias). La luz intestinal debe estar abierta por ambos lados. Se coloca un segundo electrodo en la cámara de órgano aislado, en contacto con la solución Tyroide. Ambos electrodos se conectan a un estimulador para permitir la estimulación transmural de la preparación. Una vez colocado el tejido en la cámara de órgano aislado, éste debe estar constantemente aerado con O_2 y a una temperatura de $37^\circ C$ (figura 4). La solución Tyroide es una solución fisiológica que contiene: 137 mM de NaCl, 3 mM de KCl, 2 mM de $CaCl_2$, 0.5 mM de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 12 mM de $NaHCO_3$, 0.5 mM de Na_2HPO_4 , y 1 mM de glucosa. Es una solución esencialmente compuesta por cloruro de sodio (NaCl), similar en composición al fluido extracelular.

Como ya se mencionó anteriormente, un transductor isotónico mide cambios en la longitud del músculo; mientras que un transductor isométrico mide cambios en la tensión muscular del tejido que debe estar a una tensión fija.

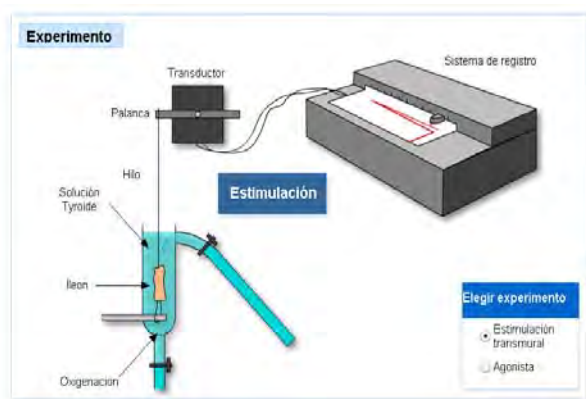


Figura 4. Esquema que representa el sistema de registro del íleon de cobayo al ser estimulado.

Aparatos

Para realizar estos experimentos se dispone de:

i. Un estimulador con los siguientes controles:

- Frecuencia de estimulación (0.1 Hz o 10 Hz).
- Duración del estímulo (1 min. (0.1 Hz) o 5 min. (10 Hz)).
- Intensidad del estímulo/voltaje (OFF-14 V).

Al variar las condiciones de estimulación se activan diversas fibras nerviosas. A frecuencias bajas, se activan principalmente fibras colinérgicas provocando una contracción de las fibras del músculo liso longitudinal; en consecuencia, el intestino se acorta. A frecuencias altas durante un tiempo prolongado (5 min.), la estimulación produce la liberación de encefalinas que modifican la contracción (ver experimentos).

Nota que el pulso del estímulo permanece fijo a 1 mseg.

ii. Facilidad de "lavado"

En un experimento real, los fármacos administrados son eliminados de la preparación reemplazando completamente la solución Tyrode de la cámara de órgano aislado. Normalmente, la solución se cambia dos veces en cada procedimiento experimental, esto es, después de la administración de cada fármaco o estímulo eléctrico aplicado; además, existe un intervalo fijo de 3 min entre cada administración. En el programa de la computadora existe un lavado automático que instantáneamente elimina las trazas de cualquier fármaco administrado al baño o liberado por estimulación eléctrica (este proceso de lavado simulado se muestra en la hoja de registro ó logbook).

Los antagonistas, en particular la atropina, requieren de múltiples lavados para removerlos de la cámara. En este programa el proceso de lavado simulado se realiza inmediatamente, pero para representar dicho procedimiento, se registra en el logbook como "lavados múltiples".

iii. Una hoja de registro colocada a una velocidad apropiada para desplegar las contracciones del tejido

En esta serie de experimentos se evalúa la amplitud de la contracción más que la forma de la respuesta. Por esta razón, la hoja de registro se desplaza a una velocidad baja.

iv. Administración de diversos fármacos en un rango amplio de concentraciones (1×10^{-9} a 8×10^{-6} M)

Los agonistas se preparan con solución salina al 0.9% y se agregan a la cámara de órgano aislado en un volumen de 0.5 ml. Los antagonistas, a la concentración requerida, se agregan a la solución Tyrode en la solución del baño de cada experimento en particular.

Fármacos disponibles:

- Agonistas: Acetilcolina, histamina, clonidina, morfina.
- Antagonistas: Atropina, mepiramina, fentolamina, naloxona.

V. EVALUACIÓN PREVIA (PRETEST)

Pretest (i)

De acuerdo a los antecedentes revisados sobre la preparación de íleon aislado, ¿qué fibras nerviosas están presentes en el tejido?. Responde Verdadero o Falso		
Fibras nerviosas simpáticas post-ganglionares	☐ Verdadero	☐ Falso
Fibras nerviosas simpáticas pre-ganglionares	☐ Verdadero	☐ Falso
Fibras nerviosas parasimpáticas post-ganglionares	☐ Verdadero	☐ Falso
Fibras nerviosas parasimpáticas pre-ganglionares	☐ Verdadero	☐ Falso

Pretest (ii)

A continuación se enlistan algunos receptores que se encuentran en las células del músculo liso del íleon de cobayo y las respuestas que pueden producirse al ser estimulados. Responde Verdadero o Falso a las siguientes aseveraciones		
Receptores a histamina/relajación	☐ Verdadero	☐ Falso
Receptores 5-HT/contracción	☐ Verdadero	☐ Falso
Receptores colinérgicos muscarínicos/contracción	☐ Verdadero	☐ Falso
Adrenoceptores/relajación	☐ Verdadero	☐ Falso

Pretest (iii)

Con relación a la composición de la solución Tyrode en la que se encuentra inmerso el tejido en la cámara de órgano aislado, responde verdadero o falso a las siguientes aseveraciones

Es similar en composición al fluido intracelular	☐ Verdadero	☐ Falso
Es similar en composición al fluido extracelular	☐ Verdadero	☐ Falso
Esencialmente es una solución de cloruro de sodio	☐ Verdadero	☐ Falso
Esencialmente es una solución de cloruro de potasio	☐ Verdadero	☐ Falso
Es importante que contenga glucosa y oxígeno para que las células del músculo liso realicen apropiadamente sus actividades metabólicas	☐ Verdadero	☐ Falso

Pretest (vi)

Responde verdadero o falso a las siguientes aseveraciones. Un transductor isotónico:

Mide cambios en la longitud del tejido	☐ Verdadero	☐ Falso
Mide cambios en la tensión del tejido	☐ Verdadero	☐ Falso
Ejemplifica un balance entre palancas	☐ Verdadero	☐ Falso
Ejemplifica cambios en la resistencia de tejido	☐ Verdadero	☐ Falso

Pretest (v)

Se agregó 0.2 ml de histamina a una concentración de 1.0×10^{-5} M a la cámara que contiene la solución Tyrode de manera que el volumen final es de 10 ml.

Calcula la concentración de histamina en el baño de órgano aislado y anota la respuesta con 2 decimales usando el siguiente formato: 1.43×10^{-5} M. Respuesta: _____ M.

Pretest (vi)

Se agregó 0.1 ml de mepiramina a una concentración de 2.5×10^{-6} M a la cámara que contiene la solución Tyrode de manera que el volumen final es de 10 ml.

Calcula la concentración de mepiramina en el baño de órgano aislado y anota la respuesta con 2 decimales usando el siguiente formato: 1.43×10^{-5} M. Respuesta: _____ M.

VI. MENU DE EXPERIMENTOS

Es obligatorio desarrollar los experimentos 1, 2 y 3; así como discutir sus resultados. Los experimentos 4 y 5 son OPCIONALES.

Experimento 1. Efecto de fármacos sobre el íleon aislado de cobayo.

Experimento 2. Curva dosis-respuesta de acetilcolina.

Experimento 3. Curva dosis-respuesta y efecto de antagonistas.

Experimento 4. Estimulación transmural del íleon de cobayo.

Experimento 5. Efecto de la estimulación eléctrica transmural de alta frecuencia sobre el íleon.

Anota la respuesta usando el siguiente formato: 1×10^{-9}

Respuesta _____ M de ACh y _____ M de histamina.

N.B. Necesita poner los valores tanto para acetilcolina como para histamina antes de presionar Enter (el margen de error es $\pm 2\%$) (Recuerda que la repuesta máxima es variable).

VII. DESARROLLO DE EXPERIMENTOS

Experimento 1: Efecto de los fármacos sobre el íleon aislado de cobayo (i)

Parte 1. Determine la dosis estándar de acetilcolina e histamina que produzcan aproximadamente el 75% de la repuesta. Selecciona una concentración baja del agonista para comenzar con un incremento en la dosis en una escala logarítmica.

Parte 2. Efecto de los antagonistas. Determine el efecto de los antagonistas atropina y mepiramina sobre el efecto de acetilcolina (ACh) e histamina. Las concentraciones de ACh e histamina que se utilizan son las que producen una contracción sub-máxima (75%), que se determinaron en la parte 1 del experimento.

En cada experimento los antagonistas son adicionados a la cámara de órgano aislado y permanecerán durante 5 minutos antes de adicionar el agonista.

Estudia los trazos y completa la tabla que muestra el efecto de diferentes antagonistas sobre la respuesta tanto de acetilcolina como de histamina. Responda si no hubo efecto (N) o se bloqueo el efecto (B)

Acetilcolina y atropina	☐ N	☐ B
Acetilcolina y mepiramina	☐ N	☐ B
Histamina y atropina	☐ N	☐ B
Histamina y mepiramina	☐ N	☐ B

Experimento 2. Curva dosis-respuesta para acetilcolina.

Antecedentes.

En el experimento 1 se muestra que el tamaño de la respuesta del íleon de cobayo varía según las concentraciones de acetilcolina. A concentraciones bajas (subumbrales) no se observa ninguna respuesta, mientras que a concentraciones altas se produce una

respuesta máxima. El incremento de la dosis de acetilcolina por arriba de este nivel (dosis supramáxima) no producirá una mayor contracción. Por el contrario, la respuesta que se registra puede ser menor debido al proceso de desensibilización.

La gráfica de la respuesta del tejido contra la concentración del fármaco produce una hipérbola similar a la curva velocidad-sustrato de una reacción catalizada enzimáticamente

(Figura 5a). En farmacología, la concentración del fármaco se grafica en escala logarítmica, lo cual transforma la hipérbola en una curva sigmoidea simétrica (Figura 5b). De esta manera, entre el 0.3 y el 0.7 de la respuesta máxima, la relación es lineal.

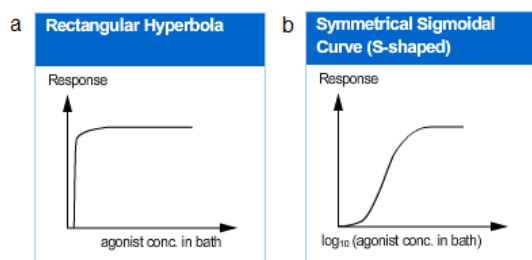


Figura 5. Curva dosis respuesta de un agonista con las dosis expresadas en escala aritmética (a, hipérbola) y logarítmicas (b, sigmoidea).

La afinidad es una medida de la fuerza con la que un fármaco se une a un receptor y el parámetro que la representa es la constante de disociación, K_A (también conocida como la constante de equilibrio).

La K_A es medida en unidades de concentración y está relacionada a la proporción de receptores ocupados por un fármaco de acuerdo a la ecuación de Hill-Langmuir.

$$y = \frac{([A]/K_A)}{1 + [A]/K_A}$$

En donde “y” es la proporción de receptores ocupados y “[A]” es la concentración del fármaco A. De esta ecuación se puede observar que K_A es la concentración del fármaco a la cual la mitad de los receptores están ocupados. Cuando la concentración del fármaco A es igual, K_A equivale a 0.5. Así, a un valor bajo de K_A la afinidad es alta, así como la fuerza con que se une el fármaco al receptor.

La recíproca de la constante de disociación ($1/K_A$), conocida como la constante de afinidad, puede también ser utilizada cuando se discute la afinidad de un fármaco.

Al menos en teoría, es relativamente fácil medir la afinidad de agonistas por sus receptores. Sin embargo, en la práctica es

mucho más difícil, ya que no se puede asumir que la respuesta es directamente proporcional a la ocupación del receptor. Además, la concentración del agonista en los receptores es la misma que la que se encuentra en la cámara de órgano aislado.

Otro parámetro que se utiliza también para comparar las potencias de diferentes agonistas es la dosis efectiva 50 ó ED_{50} . La ED_{50} es la dosis del agonista que produce el 50% de la respuesta máxima.

Experimento

Parte 1. Determine experimentalmente la máxima respuesta del tejido (en unidades R) a acetilcolina y anótala en el espacio inferior.

Parte 2. Determinar experimentalmente las dosis adecuadas de ACh para construir una curva dosis-respuesta. Para graficar una curva dosis-respuesta necesita determinar la concentración de ACh que solo produzca una contracción y la que produzca una contracción máxima (obtenido de la parte 1, 1×10^{-6} M a 8×10^{-6} M). Ahora debe seleccionar 4 concentraciones más entre éstas, De esta manera, deberá tener un total de 6 concentraciones.

Cuando esté seguro de sus últimas 6 elecciones presione “submit values” (enviar valores).

Parte 3. Compare los puntos elegidos (*) con la curva dosis-respuesta teórica. ¿Piense que hizo una selección adecuada de las dosis? Si no es así, regrese a la parte 2 del experimento e inténtelo de nuevo.

Observe sus resultados y presione “Show” (mostrar) para trazar la curva dosis respuesta teórica.

Información adicional

Como se indicó previamente, un parámetro útil para comparar la potencia de los diferentes agonistas es la ED_{50} . Podemos estimar este valor de una gráfica de respuesta contra la dosis (escala aritmética, Fig. 5a) por la lectura de la abscisa, la dosis a la cual se obtiene el 50% de la respuesta. Este estimado está sujeto a inexactitudes porque el 50% de la respuesta se encuentra sobre la fase de

incremento empinado de la curva de una hipérbola rectangular haciendo muy difícil leer con alto grado de resolución la dosis apropiada sobre la abscisa. Por el contrario, al graficar los logaritmos de las dosis contra las respuestas, en lugar de las dosis en escala aritmética, la gráfica muestra una curva sigmoidea, la cual, como se mencionó, es lineal entre aproximadamente 0.3 y 0.7 de la respuesta máxima, facilitando así la estimación de la ED₅₀.

La selección de dos respuestas con dosis conocidas del agonista que entran en este

rango nos permite calcular la pendiente del rango lineal a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Pendiente} = \frac{(R1 - R2)}{(\log[X1] - \log[X2])}$$

Donde R1 y R2 son las respuestas a las concentraciones X1 y X2 del fármaco, respectivamente.

Una vez que se determina la pendiente podemos utilizar la misma ecuación para calcular adecuadamente la ED₅₀.

Pregunta 1. Explique ¿Por qué cuando se incrementa la dosis de acetilcolina por arriba de un cierto nivel no se produce un incremento en el tamaño de la respuesta?

Compare su respuesta con la del modelo que se muestra al presionar la instrucción “enter”.

Experimento 3. Curva dosis respuesta y el efecto de los antagonistas

Muchos antagonistas en uso clínico que antagonizan los efectos de los neurotransmisores químicos son mediadores de procesos fisiológicos/patológicos. Un antagonista competitivo se combina con el mismo sitio receptor del agonista y su unión puede ser irreversible, parcial ó completamente reversible. Los antagonistas competitivos no estimulan al receptor cuando se unen a él, pero previenen el acceso del agonista y bloquean su acción. Los antagonistas fisiológicos son fármacos agonistas que se combinan y estimulan a los receptores mediadores de un efecto opuesto; p.ej., la ACh se combina con receptores muscarínicos en el íleon de cobayo mediando la contracción muscular mientras que la adrenalina se combina con los adrenoreceptores mediando relajación muscular.

En este experimento podrá determinar el efecto de un antagonista competitivo (atropina)

sobre la respuesta del íleon a la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos.

El protocolo experimental es el siguiente:

- 1) Probar el efecto de una concentración conocida (efectiva) de acetilcolina sola.
- 2) Lavar completamente la preparación.
- 3) Adicionar una concentración conocida (efectiva) del antagonista por 5 min* a la preparación del íleon.
- 4) Probar el efecto de la misma concentración de la acetilcolina (como en el paso 1).
- 5) Lavar completamente la preparación (recuerde que para remover el antagonista se requiere de múltiples lavados en un experimento real).
- 6) Repetir el paso 1.

* Periodo de incubación suficiente para permitir que el antagonista se mezcle de manera homogénea en la cámara de órgano aislado.

Parte 1. Adicione atropina al baño seguido de una dosis estándar de acetilcolina (8x10⁸ M). Compare la respuesta a acetilcolina en la

presencia de atropina con el control (agonista solo). Determine la dosis de atropina que produzca una reducción mayor del 50% en la respuesta a la acetilcolina.

Escribe la respuesta usando el siguiente formato 1x10-9:

N.B. Necesita poner los valores tanto para acetilcolina como para histamina antes de presionar Enter.

(El margen de error es $\pm 2\%$)

Parte 2. Ahora construya una curva dosis respuesta de acetilcolina en la presencia de atropina en una concentración de 4×10^{-9} M. El programa lava automáticamente la preparación entre cada dosis.

Parte 3. Compare los puntos elegidos con la curva teórica. ¿Considere que eligió los puntos adecuados para una CDR?

En la presencia de un antagonista competitivo reversible (atropina) podemos observar que la gráfica dosis-respuesta del agonista en Log_{10} se desplaza hacia la derecha en forma paralela (Figura 6).

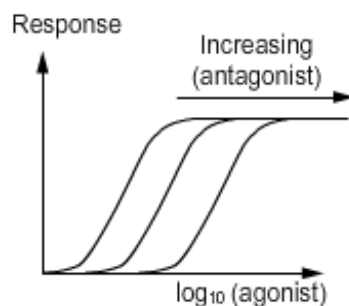


Figura 6. Curva dosis respuesta de un agonista solo y en presencia de diferentes dosis de un antagonista competitivo reversible.

La ocupación del receptor al agonista (A) en la presencia de un antagonista irreversible competitivo (B) puede describirse por una modificación de la ecuación Hill-Langmuir.

$$y = \frac{([A]_B / K_A)}{1 + [A]_B / K_A + [B] / K_B}$$

En donde “y” es la proporción de receptores ocupados por el agonista, $[A]_B$ y K_A son la concentración y la constante de disociación del agonista, respectivamente; y, $[B]$ y K_B son la concentración y constante de disociación del antagonista, respectivamente.

Esta ecuación implica que la ocupación del receptor por el agonista se reduce en presencia de un antagonista; sin embargo, el incremento de la concentración del antagonista puede superar el bloqueo y restaurar la ocupación del receptor. La presencia del antagonista desplaza la curva dosis-respuesta del agonista hacia la derecha sin alterar su pendiente o respuesta máxima. Estas propiedades pueden observarse en los datos experimentales. Para la misma amplitud de la respuesta, el mismo número de receptores deben estar ocupados por el agonista, independientemente de la presencia del antagonista. Bajo éstas condiciones, las dos formas de la ecuación de Hill-Langmuir en la ausencia y presencia del antagonista, son equivalentes y pueden ser expresadas de la siguiente manera:

$$[A]_B / [A] - 1 = [B] / K_B$$

En donde $[A]$ y $[A]_B$ son las concentraciones del agonista que producen la misma amplitud de la respuesta en ausencia y presencia del antagonista, respectivamente. Esta ecuación es conocida como la ecuación de Schild y $[A]_B / [A]$ expresa la proporción de la dosis; además implica que el desplazamiento hacia la derecha de la dosis en Log_{10} del agonista inducido por el antagonista depende de la afinidad del antagonista por el receptor y la concentración utilizada.

Así, determinando las concentraciones del agonista que producen la misma amplitud de la respuesta en la ausencia y presencia de una concentración conocida del antagonista, podemos obtener un estimado de la constante de disociación del antagonista (K_B).

El cálculo de la ED_{50} de la acetilcolina sola y en la presencia de atropina nos permite

estimar la constante de disociación de la atropina sobre los receptores muscarínicos del íleon de cobayo utilizando la ecuación de Schild.

Parte 1. Calcule la ED_{50} (con dos decimales). Escribe la respuesta utilizando el siguiente formato: 1×10^{-9} .

N.B. Necesita colocar los valores tanto de acetilcolina como de histamina antes de presionar Enter

(El margen de error es $\pm 2\%$).

Fórmula:

$$\text{Pendiente} = \frac{(R1 - R50\%)}{(\log[X1] - \log[X50\%])}$$

Sabemos que:

R1 es 22, la respuesta máxima es 60, la pendiente es 36.67 y el $\log[X1] = -7.00$.

Utiliza los botones "Show/Hide" de abajo para obtener información adicional.

Parte 2. Calcule la proporción de la dosis (DR).

$$\text{Fórmula: DR} = \frac{ED_{50}(\text{con antagonista})}{ED_{50}(\text{sin antagonista})}$$

Sabemos que:

ED_{50} (con antagonista) = 1.59×10^{-7}

ED_{50} (sin antagonista) = 3.24×10^{-8}

Utilice los botones "Show/Hide" de abajo para mostrar información adicional.

Parte 3. Calcule la constante de disociación (K_B) para atropina (con dos decimales). K_B es la concentración del fármaco que ocupa el 50% de los receptores.

Escriba la respuesta usando el siguiente formato **$1.43 \times 10^{-5} \text{ M}$** .

Ecuación de Gaddum-Schild:

$$DR = \frac{1 + [B]}{K_B}$$

Donde DR es la proporción de la dosis, [B] es la concentración de atropina y K_B es la constante de disociación de la atropina.

Sabemos que $DR=5$ y $[B]=4 \times 10^{-9} \text{ M}$ (dosis que produce una reducción mayor al 50% en la respuesta a ACh).

Utilice los botones "Show/Hide" de abajo para mostrar información adicional.

Experimento 4. Estimulación transmural del íleon de cobayo

Parte 1. Determine el voltaje del estímulo al cual se produce una respuesta submáxima.

Para las tres partes de este experimento se utilizará una frecuencia de estímulo de 0.1 Hz (6 estímulos, 0.1 ms de duración, por minuto a intervalos de 10 s), ésta será la configuración estándar a menos que se especifique otra cosa.

Parte 2. Determine el efecto de diferentes fármacos sobre la respuesta a la estimulación transmural (frecuencia de estímulo de 0.1 Hz y un voltaje óptimo de 10V).

Analice los trazos y completa la tabla para el efecto de cada uno de los fármacos sobre la estimulación transmural a 0.1 Hz. Seleccione la respuesta adecuada: (N) sin efecto, (PB) bloqueo parcial, ó, (B) bloqueo total.

Morfina	ON	☐ PB	☐ B
Clonidina	ON	☐ PB	☐ B
Atropina	ON	☐ PB	☐ B
Naloxona	ON	☐ PB	☐ B
Fentolamina	ON	☐ PB	☐ B

Estos resultados sugieren que (contesta verdadero o falso):

La estimulación transmural (0.1 Hz) causa la liberación de opioides	☐ Verdadero	☐ Falso
La estimulación transmural (0.1 Hz) causa la liberación de acetilcolina	☐ Verdadero	☐ Falso
La estimulación transmural (0.1 Hz) causa la liberación de noradrenalina	☐ Verdadero	☐ Falso
La activación de los adrenoreceptores causa que el íleon se relaje	☐ Verdadero	☐ Falso
La activación de los receptores opioides causa que el íleon se contraiga	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

La estimulación transmural de baja frecuencia del íleon de cobayo libera ACh por activación de las terminales nerviosas parasimpáticas. La ACh produce contracción del músculo liso del íleon al actuar sobre sus receptores muscarínicos. Si se liberarán opioides, la naloxona bloquearía cualquier efecto sobre la preparación, y esto no sucede. De manera similar parecería que esta estimulación no produce la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas. El bloqueo parcial observado por morfina y clonidina sugiere que la activación de los receptores opioides y los adrenoreceptores por ligandos exógenos bloquea parcialmente el tamaño de la contracción producida por la estimulación transmural de baja frecuencia.

Parte 3. Determine el efecto de la fentolamina (10^{-7} M) y naloxona (10^{-7} M) sobre la respuesta de la clonidina y morfina, respectivamente.

De los trazos que muestran los efectos de la naloxona y la fentolamina sobre las acciones de la morfina y clonidina. Seleccione la respuesta adecuada: (N) sin efecto, (PB) bloqueo parcial, ó, (B) bloqueo total.

Morfina y naloxona	☐ N	☐ PB	☐ B
Clonidina y fentolamina	☐ N	☐ PB	☐ B
Atropina y fentolamina	☐ N	☐ PB	☐ B
Clonidina y naloxona	☐ N	☐ PB	☐ B

Estos resultados sugieren lo siguiente (contesta verdadero o falso):

Naloxona antagoniza el efecto de la morfina exógena sobre los efectos de la estimulación transmural (0.1 Hz)	☐ Verdadero	☐ Falso
Fentolamina no tiene efecto sobre los efectos de la clonidina exógena en los efectos de a estimulación transmural (0.1 Hz)	☐ Verdadero	☐ Falso
Naloxona bloquea los adrenoreceptores del músculo liso del íleon	☐ Verdadero	☐ Falso
Clonidina actúa como un agonista sobre los receptores opioides del músculo liso del íleon	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

Tanto la morfina como la clonidina producen relajación del tejido, disminuyendo así la contracción producida por la estimulación transmural. El efecto relajante de ambos agonistas es revertido por sus antagonistas específicos (naloxona y fentolamina; respectivamente), mostrando una recuperación del efecto contráctil del tejido producido por la estimulación transmural. La fentolamina es un antagonista que actúa a través de los receptores adrenérgicos alfa, impidiendo de esa manera el efecto de la clonidina.

Experimento 5. Efecto de la estimulación transmural de alta frecuencia en el íleon

Parte1. Control. La estimulación transmural del íleon de cobayo a alta frecuencia (10 Hz) induce la liberación de sustancias que modifican el efecto de la ACh liberada por la

estimulación de baja frecuencia (0.1 Hz). Los siguientes experimentos se realizan bajo el siguiente protocolo experimental:

- Estimular al tejido con 0.1 Hz durante un minuto-respuesta basal (RB).
- Estimular a 10 Hz durante 5 minutos.
- Estimular a 0.1 Hz durante un minuto-respuesta postestimatoria (RPE).
- Lavar vigorosamente
- Estimular a 0.1 Hz durante un minuto.

Parte 2. Determine el efecto de la naloxona bajo el siguiente protocolo experimental:

- Estimular a 0.1 Hz durante un minuto-CONTROL.

- ii) Adicionar naloxona (10^{-7} M) a la cámara de órgano aislado sin estimular al tejido.
- iii) Esperar 5 minutos y estimular otra vez a 10 Hz durante 5 minutos.
- iv) Estimular a 0.1 Hz durante 1 minuto.
- v) Lavar vigorosamente.
- vi) Estimular a 0.1 Hz durante un minuto.

Parte 3. Determine el efecto de la fentolamina bajo el siguiente protocolo experimental.

- i) Estimular a 0.1 Hz durante un minuto-CONTROL.

- ii) Adicionar fentolamina (10^{-7} M) a la cámara de órgano aislado sin estimular al tejido.
- iii) Esperar 5 minutos y estimular otra vez a 10 Hz durante 5 minutos.
- iv) Estimular a 0.1 Hz durante 1 minuto.
- iv) Lavar vigorosamente
- v) Estimular a 0.1 Hz durante un minuto.

Parte 4. Evaluación

La estimulación del íleon a una frecuencia de 0.1 Hz libera ACh causando que el íleon se contraiga	☐ Verdadero	☐ Falso
La estimulación del íleon a una frecuencia de 10 Hz libera una sustancia que modifica la respuesta del íleon a la ACh	☐ Verdadero	☐ Falso
Las sustancias liberadas incrementan la respuesta del íleon a la liberación de ACh	☐ Verdadero	☐ Falso
Naloxona bloquea el efecto de las sustancia liberadas	☐ Verdadero	☐ Falso
Las sustancias liberadas incrementan la respuesta del íleon a la liberación de ACh	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

La estimulación del íleon a alta frecuencia (10 Hz) libera sustancias que reducen el efecto de la ACh liberada de terminales nerviosas por estimulación eléctrica de baja frecuencia (0.1 Hz). Sabemos, de experimentos previos, que tanto morfina como noradrenalina tienen efectos similares; sin embargo, como solo la naloxona revierte estos efectos, los resultados sugieren que la estimulación a alta frecuencia del tejido libera encefalinas endógenas, pero no noradrenalina.

V. LECTURAS RECOMENDADAS

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2a. Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Pharmacology. 5a. Ed. New Cork: Churchill Livingstone, 2003.

Rodríguez Carranza R. Farmacodinamia. En: Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª edición. Rodríguez R, Campos AE, Vidrio H (eds). McGraw-Hill Interamericana, 2009: 28-37.

FARMACOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Título original: **Epilepsy.** David Dewhurst, Godfrey Collins, Prakash Joshi and Lynne Robertson
Software produced with financial support from the Lord Dowding Fund (NAVS). © Sheffield
BioScience Programs (MM)*



*Traducción y adaptación: Claudia Gómez Acevedo, J. Eduardo Calixto González, J. Antonio Galindo Morales

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

COMPETENCIAS

Al finalizar la sesión el alumno:

1. Conoce las características clínicas, las posibles causas y la clasificación de la epilepsia.
2. Conoce los fármacos que se usan en el tratamiento de los diferentes tipos de epilepsia.

I. INTRODUCCIÓN

i. La epilepsia es un desorden muy común que no tiene causa reconocida aunque se desarrolla como consecuencia de varios tipos de daño cerebral como por ejemplo: traumatismo, infección o tumor.

El evento característico de la epilepsia es la convulsión, la cual es el resultado de actividad neuronal anormal en el cerebro que puede ser localizado o esparcirse por otras áreas cerebrales.

ii. ¿Qué tan común es la epilepsia?

¿Qué porcentaje de la población británica padece epilepsia?

0.05% 0.5% 5% 25%

En México se reporta una prevalencia de 12-18 casos de epilepsia por cada 1,000 habitantes con una incidencia del 0,5-2% del total de la población (SS,2008).

iii. ¿Qué es una convulsión?

Una convulsión ocurre cuando un grupo de neuronas en el cerebro descarga de forma sincrónica y con alta frecuencia.

- Las neuronas que dan lugar a la convulsión pueden estar anatómicamente localizadas o ser más generalizadas.
- Una convulsión está generalmente auto-limitada, es decir tiene una duración limitada.
- La actividad eléctrica anormal puede estudiarse en un registro de EEG.

iv. Información adicional.

EEG (Electroencefalograma).

En un registro de electroencefalografía se colocan electrodos activos (15 o más) en el cráneo y un electrodo indiferente es colocado a una cierta distancia. Los cambios en el potencial generados por la suma de las corrientes iónicas de varios miles de neuronas son registrados a través de los electrodos. El registro de EEG es muy útil para distinguir entre convulsiones localizadas y generalizadas.

v. Considere el siguiente ejemplo: Un grupo de neuronas descargando sincrónicamente están localizadas en la corteza motora pero su frecuencia de disparo no se generaliza a otras zonas cerebrales.

¿Cuál de los siguientes síntomas experimentará el paciente? Marque en la casilla apropiada (Si o No)

Pérdida de la conciencia	Si ()	No ()
Contracciones de músculos esqueléticos	Si ()	No ()
Vaciado involuntario de la vejiga urinaria	Si ()	No ()

vi. ¿Cuáles son los síntomas de la epilepsia?

Los síntomas de la epilepsia varían considerablemente, pueden manifestarse desde un breve lapso de ausencia hasta una convulsión que puede durar varios minutos. Varios factores afectan el tipo de síntomas que se presentan:

- El sitio de la descarga neuronal primaria
- La extensión de la propagación a otras áreas del cerebro
- La función de las áreas cerebrales afectadas

vii. ¿Cuándo se le diagnostica a un paciente con epilepsia?

Se dice que un paciente padece de epilepsia si las convulsiones son recurrentes. Hoy en día, los neurólogos tienden a pensar en la epilepsia en términos de síndrome epiléptico ya que así es posible hacer una mejor selección del fármaco específico. Un síndrome epiléptico se define en términos de:

- El tipo de convulsión
- Las causas de la convulsión
- La historia natural de la enfermedad (edad de aparición de la enfermedad, etc.)
- Historia familiar
- Hallazgos en el EEG.

2. Las causas de las convulsiones.

i. Cuando alguien experimenta más de una convulsión, es necesario investigar e identificar la causa, debido a que algunas de las causas son potencialmente serias y deben ser eliminadas. En las siguientes páginas se le presentará un número de casos de pacientes que sufren convulsiones debido a una variedad de causas, analice la información proporcionada y responda las preguntas:

Escenario 1.

Un hombre de edad mediana fue admitido a la sala de urgencias después de un accidente automovilístico en el cual sufrió daño sustancialmente severo en la cabeza y lesiones en el rostro. Presentó una breve convulsión en la ambulancia y después de la exploración se sospecha de una posible fractura de cráneo con posible sangrado intracraneal.



Seleccione la razón que en tu opinión que es la causante de la convulsión:

- ☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales.
- ☐ Alteraciones metabólicas.

- ☐ Tumor.
- ☐ Enfermedad neurodegenerativa.
- ☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles.
- ☐ Genéticas.
- ☐ Fármacos.
- ☐ Trauma en la cabeza.
- ☐ Idiopática
- ☐ Espasmos vasculares

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ☐ No ☐

Escenario 2.

Niño de 5 años fue admitido en el hospital después de presentar una convulsión en su casa. Su madre refiere que el niño se ha sentido mal los dos últimos días con cefalea, dolor muscular y fiebre (40° C). La convulsión duró aproximadamente 90 segundos, este evento tiene atemorizada a la madre.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

- ☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales
- ☐ Alteraciones metabólicas
- ☐ Tumor
- ☐ Enfermedad neurodegenerativa
- ☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles
- ☐ Genéticas

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ()

No ()

Escenario 3.

Angela nació hace una semana, empezó a convulsionar a las 72 h de nacida. Sus convulsiones eran frecuentes y prolongadas. Su nacimiento fue normal pero no respiró apropiadamente durante sus 10 primeros minutos de vida. La evolución clínica de la paciente en las últimas 72 h ha tenido una pobre respuesta a los estímulos sensoriales.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

() Lesiones durante el nacimiento o perinatales.

() Alteraciones metabólicas.

() Tumor.

() Enfermedad neurodegenerativa.

() Convulsiones infecciosas o crisis febriles.

() Genéticas.

() Fármacos.

() Trauma en la cabeza.

() Idiopáticas.

() Espasmos vasculares.

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

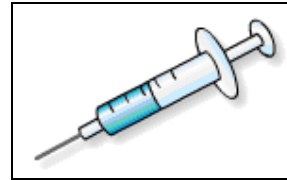
Si ()

No ()

Escenario 4.

Raquel tuvo una convulsión justo antes del almuerzo. Tiene 6 años y es la primera vez

que pasa. La convulsión duró únicamente 10 segundos y la convulsión se detuvo por sí sola. Raquel tiene diagnóstico de padecer diabetes tipo 1.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

() Lesiones durante el nacimiento o perinatales.

() Alteraciones metabólicas.

() Tumor.

() Enfermedad neurodegenerativa.

() Convulsiones infecciosas o crisis febriles.

() Genéticas.

() Fármacos.

() Trauma en la cabeza.

() Idiopática.

() Espasmos vasculares.

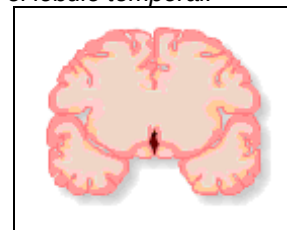
¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ()

No ()

Escenario 5.

Bill tiene 45 años. Ha sufrido 2 eventos que parecen ser convulsiones parciales complejas, pero también padece de frecuentes dolores de cabeza que no son controlados adecuadamente. Su doctor decidió realizar una MRI que mostró una lesión en el lóbulo temporal.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales.

☐ Alteraciones metabólicas.

☐ Tumor.

☐ Enfermedad neurodegenerativa.

☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles.

☐ Genéticas.

☐ Fármacos.

☐ Traume en la cabeza.

☐ Idiopática.

☐ Espasmos vasculares.

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ☐

No ☐

Escenario 6.

Ben ha tenido varias convulsiones tónico-clónicas en la escuela. Su EEG es normal y no se ha identificado la causa de sus convulsiones. Las convulsiones no se han repetido en los últimos 9 meses y el doctor les ha dicho a los padres que el no encontrar una causa puede ser una buena noticia.

Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales.

☐ Alteraciones metabólicas

☐ Tumor

☐ Enfermedad neurodegenerativa

☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles

☐ Genéticas

☐ Fármacos

☐ Traume en la cabeza

☐ Idiopática

☐ Espasmos vasculares

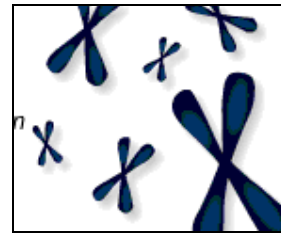
¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ☐

No ☐

Escenario 7.

Lewis, quien tiene 9 años, padece de crisis de ausencia con adecuado control médico. Las convulsiones de su padre desaparecieron cuando tenía 14 años, y su hermano de 7 años empezó a manifestar crisis de ausencia que iniciaron hace 2 meses.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales.

☐ Alteraciones metabólicas

☐ Tumor

☐ Enfermedad neurodegenerativa

☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles

☐ Genéticas

☐ Fármacos

☐ Traume en la cabeza

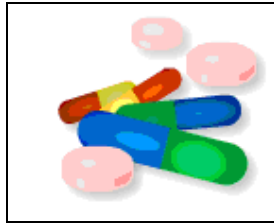
☐ Idiopática

☐ Espasmos vasculares

Escenario 8.

Natalia, paciente de 35 años, se presentó con el médico quejándose de ataques de pánico. Su médico general le prescribió un

antidepresivo tricíclico. Una noche, poco después de iniciar el tratamiento farmacológico su esposo despertó a media noche porque Natalie estaba convulsionando.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

- ☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales.
- ☐ Alteraciones metabólicas
- ☐ Tumor
- ☐ Enfermedad neurodegenerativa
- ☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles
- ☐ Genéticas
- ☐ Fármacos
- ☐ Traume en la cabeza
- ☐ Idiopática
- ☐ Espasmos vasculares

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ☐ No ☐

Escenario 9.

Jim es fumador, bebedor y padece hipertensión. A la edad de 56 años tuvo un infarto, que le afectó el lado izquierdo de su cuerpo. Recientemente, pidió una consulta urgente a su domicilio porque pensó que estaba teniendo otro infarto, pero el médico concluyó que había tenido una convulsión parcial que le afectó el lado derecho causando pequeñas convulsiones.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

- ☐ Lesiones durante el nacimiento o perinatales.
- ☐ Alteraciones metabólicas
- ☐ Tumor
- ☐ Enfermedad neurodegenerativa
- ☐ Convulsiones infecciosas o crisis febriles
- ☐ Genéticas
- ☐ Fármacos
- ☐ Traume en la cabeza
- ☐ Idiopática
- ☐ Espasmos vasculares

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ☐ No ☐

Escenario 10.

David tiene 72 años. El médico cree que padece de enfermedad de Alzheimer. Presentó un evento con pérdida de conciencia y automatismos, que duró aproximadamente 2 minutos. El médico sospecha que se trató de una convulsión parcial compleja.



Seleccione la razón que en tu opinión es la causante de la convulsión:

() Lesiones durante el nacimiento o perinatales.

() Alteraciones metabólicas

() Tumor

() Enfermedad neurodegenerativa

() Convulsiones infecciosas o crisis febriles

() Genéticas

() Fármacos

() Traume en la cabeza

() Idiopática

() Espasmos vasculares

¿Es posible eliminar la convulsión con el tratamiento apropiado?

Si ()

No ()

¿Cuál de los siguientes eventos puede provocar una convulsión?

Abstinencia súbita al alcohol.

Si ()

No ()

Tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

Si ()

No ()

Tratamiento con benzodiazepinas.

Si ()

No ()

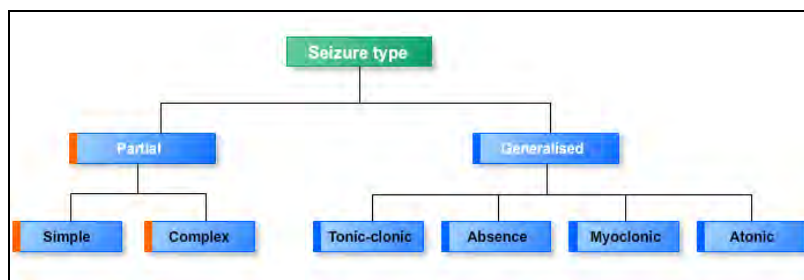
3. Clasificación de la epilepsia.

Clínicamente las epilepsias pueden ser clasificadas en alguno de los siguientes grupos:

- Epilepsias parciales
- Epilepsias generalizadas
- Epilepsias no clasificadas (cerca del 2% de las epilepsias no pueden ser categorizadas en algún grupo)

La mayoría de las categorías de signos o síntomas se incluyen como características de otro grupo.

En el siguiente esquema active los *rectángulos azules* para conocer acerca de los diferentes tipos de epilepsias:



Con la información anterior complete el siguiente cuadro. Arrastre el síntoma y el porcentaje de incidencia al tipo de epilepsia que corresponde:

Tonic-Clonic

Absence

Síntoma

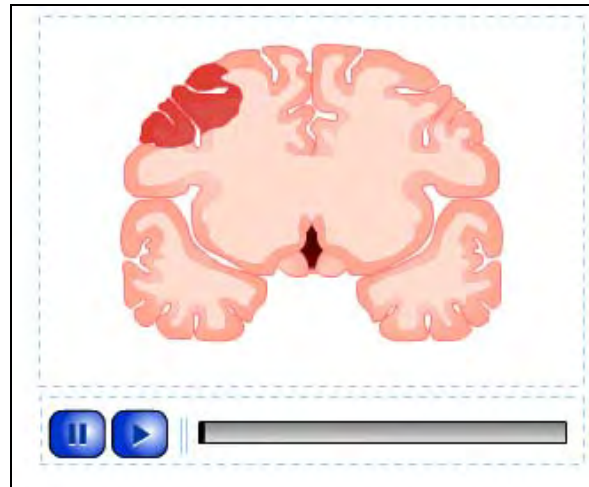
Pérdida de la conciencia
Alteración de la conciencia
Descarga autonómica
Dificultades del habla
Extensión tónica

Incidencia

50 %
10 %

La imagen muestra una sección del cerebro en la que se observa el sitio y la forma anormal de descarga neuronal (rojo).

Seleccione el botón play para mostrar el resultado de la propagación de la descarga de la convulsión. Estudie la forma de propagación y responda las siguientes preguntas.



¿Qué tipo de epilepsia parcial representa?

- ☐ Parcial compleja
- ☐ Parcial, secundariamente generalizada
- ☐ Parcial motora simple

¿Este tipo de epilepsia estaría acompañado de pérdidas de conciencia?

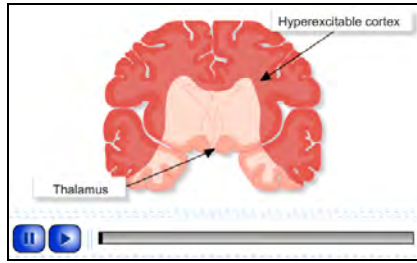
Si ☐ No ☐

Arrastre el síntoma y la incidencia correcta al tipo de epilepsia apropiado:

	Síntoma
Simple Partial	Síntomas focales
	Alteraciones afectivas
	Alteraciones de la conciencia
	Movimientos involuntarios
	Sin pérdida de la conciencia
Complex Partial	Incidencia
	10 %
	35 %

En la figura, la actividad normal de las neuronas del tálamo es transmitida a muchas áreas de la corteza en las cuales difunde la hiperexcitabilidad.

Seleccione el botón de *play* para mostrar como la actividad es transmitida. Éstas no tienen manifestaciones motoras.



¿Qué tipo de epilepsia es?

- () Epilepsia tónico-clónica.
 () Crisis de ausencia.
 () Crisis atónico.
 () Epilepsia parcial simple.

¿Cuál de los siguientes tipos de epilepsia es caracterizado por incapacidad de mantener la conciencia, alteraciones afectivas, automatismo ocasional y experiencias emocional displacenteras?

Epilepsia motor a simple
 (Epilepsia de Jackson).

O Si O No

Epilepsia parcial compleja.

O Si O No

Epilepsia Psicomotora del lóbulo temporal.

O Si O No

Escoja cual de las siguientes oraciones con verdaderas o falsas.

En la fase clónica de la epilepsia tónico-clónicas.

La contracción del músculo esquelético se mantiene sostenida.

O V O F

Cuando los pacientes sufren de epilepsia atónica.

La caída es debida a una pérdida de la conciencia.

O V O F

Las epilepsias tónico-clónicas se acompañan comúnmente por micción involuntaria, defecación y una formación excesiva de saliva.

O V O F

La alteración de la conciencia es un síntoma de algunos de los siguientes tipos de epilepsia.

Epilepsia compleja parcial.

O V O F

Crisis de ausencia.

O V O F

Epilepsia tónico-clónica.

O V O F

Epilepsia parcial simple

O V O F

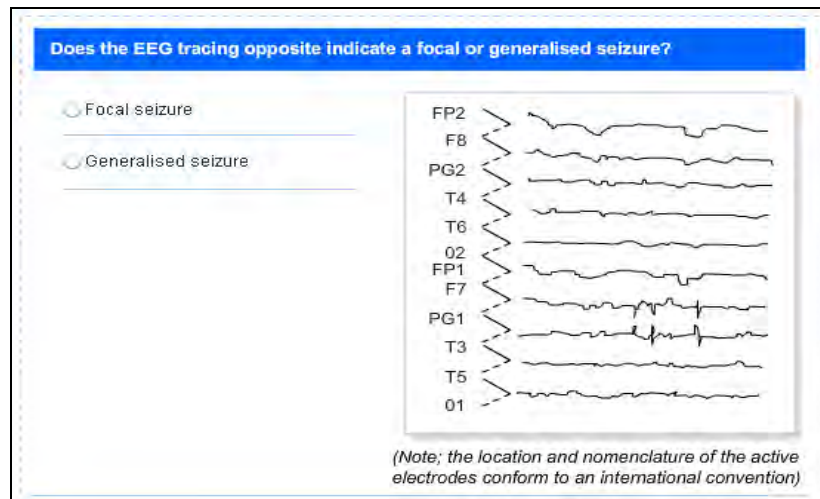
Epilepsia atónica.

O V O F

De acuerdo al trazo de electroencefalograma que se muestra ¿Es una epilepsia parcial o una epilepsia generalizada?

Epilepsia parcial **O**

Epilepsia generalizada **O**

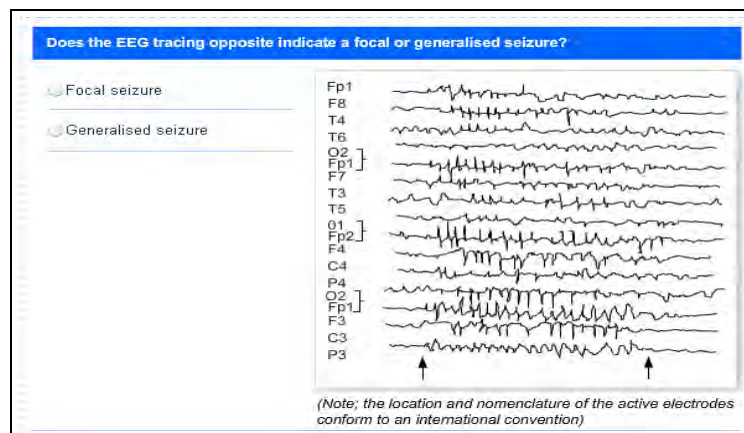


Nota: la localización y nomenclatura de los electrodos activos están de acuerdo a una convención internacional.

De acuerdo al trazo de electroencefalograma que se muestra, ¿es una epilepsia parcial o una epilepsia generalizada?

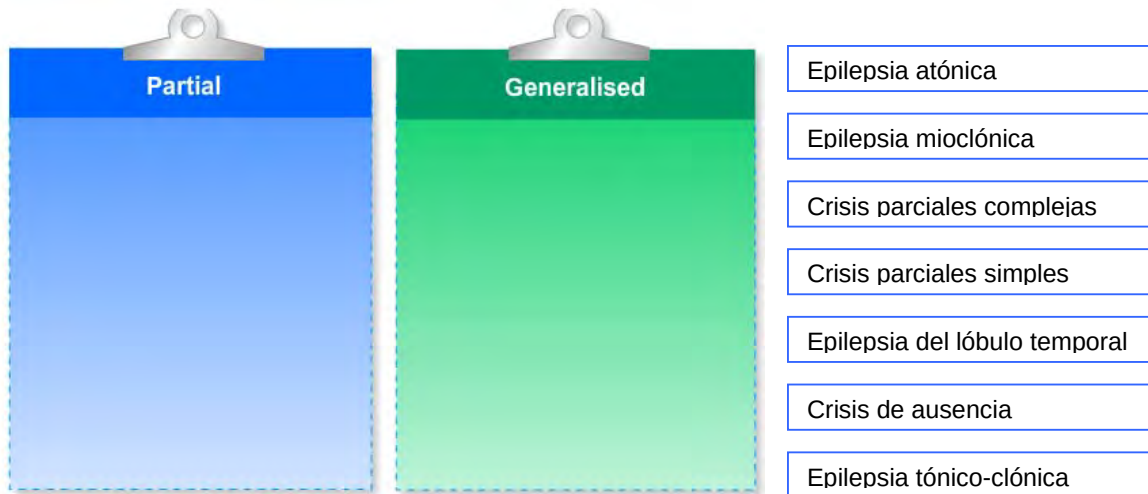
Epilepsia parcial ☐

Epilepsia generalizada ☐



Nota: la localización y nomenclatura de los electrodos activos están de acuerdo a una convención internacional.

Arrastre el tipo de epilepsia apropiada a la carpeta correspondiente:



4. Mecanismos de la epilepsia

¿Cuáles son los mecanismos que originan la epilepsia?

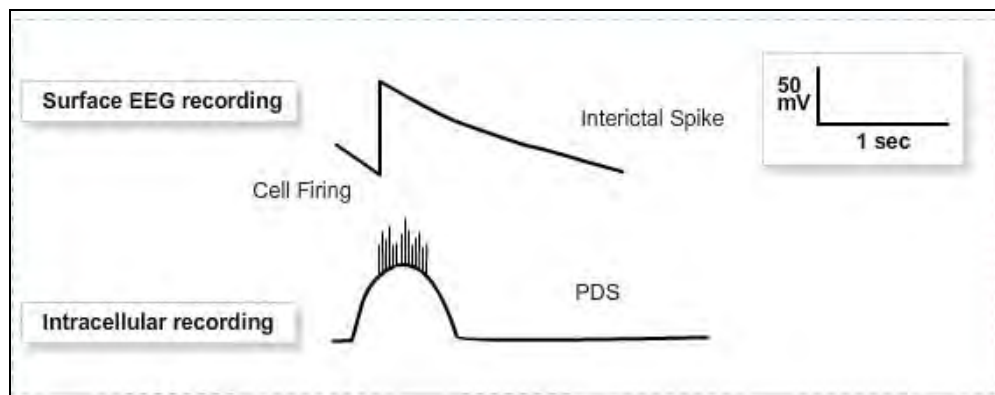
Estos mecanismos no han sido totalmente entendidos pero se sabe que hay tres etapas:

- Iniciación.
- Sincronización.
- Propagación.

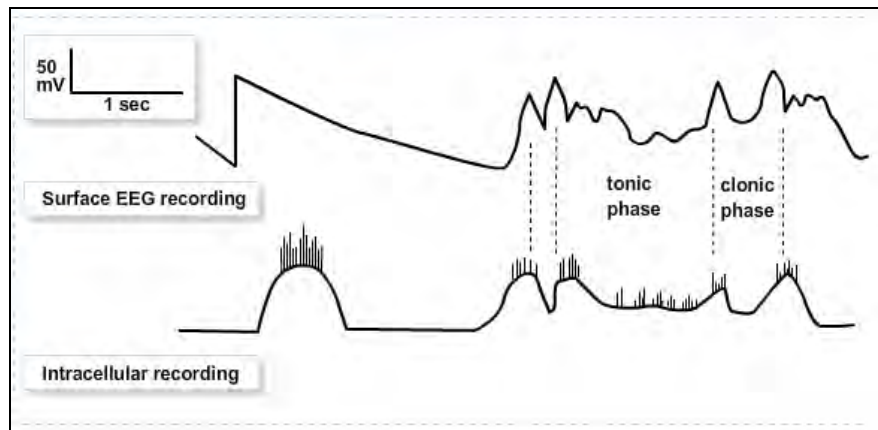
La forma en que la convulsión se propaga depende del tipo de epilepsia. El ejemplo que usaremos es de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Mecanismos de la epilepsia

Iniciación. Antes de que empiece la convulsión, el disparo sincronizado de varios miles de neuronas genera un potencial postsináptico excitatorio (PPE) que se suma y es registrado por un electrodo de cráneo para EEG como una espiga interictal. Un electrodo intracelular registra los disparos paroxísticos despolarizantes (DPD) acompañados de disparos celulares repetitivos.



Durante la convulsión, el DPD se une para producir una despolarización prolongada con disparos celulares sobrepuestos. El electrodo del EEG registra una curva compleja.



Tres factores contribuyen a la despolarización prolongada:

1. El glutamato activa los receptores NMDA y contribuye con los PPE.
2. El GABA actúa en los autoreceptores GABA_B reduciendo la inhibición recurrente.
3. El aumento en la excitación genera potenciales de acción dendríticos regenerativos.

Información adicional.

Receptor NMDA:

Este es uno de los tres subtipos de receptor glutamatérgico ionotrópico, los otros son el AMPA y el subtipo kainato. Hasta que la membrana nerviosa se despolariza por un periodo de tiempo suficiente, el canal del receptor NMDA es bloqueado por iones Mg²⁺ y por lo tanto el receptor contribuye poco a la transmisión sináptica normal. El glutamato que actúa en receptor AMPA genera la despolarización inicial del PPE. Este receptor contribuye a la iniciación de la convulsión porque la despolarización prolongada permite al Mg²⁺ salir del canal y por lo tanto desbloquearlo.

Autoreceptores GABA_B:

Estos están localizados en las terminales de las interneuronas inhibitorias que utilizan GABA. El aumento inicial en la excitación, debido a la convulsión, libera GABA de las interneuronas y al actuar sobre los receptores a GABA_B, causa una inhibición duradera de la liberación de GABA.

Potenciales de acción dendríticos.

Los potenciales de acción (PA) son generados en el axón por el flujo de iones Na⁺ a través de los canales de Na⁺ sensibles a voltaje. Sin embargo, las membranas dendríticas también poseen canales sensibles al voltaje que también generan PA. Las espigas de Ca²⁺, debido a su larga duración, se suman y pueden prolongar significativamente el incremento en la excitabilidad en el cuerpo de la neurona. Este cambio en el balance entre la inhibición y la excitación durante una convulsión genera los potenciales de acción dendríticos.

Elija cuál de los siguientes enunciados es verdadero o falso:

El disparo paroxístico despolarizante es un potencial postsináptico excitatorio.

Si ()

No ()

La despolarización prolongada de los disparos paroxísticos despolarizantes es el resultado de la disminución en la liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA.

Si ()

No ()

Sincronización. Esta etapa involucra el disparo sincronizado de varios miles de neuronas, lo que ocurre debido a:

- La inhibición recurrente mediada por GABA se reduce.
- La excitabilidad de las células vecinas se incrementa por cambios en la composición iónica del fluido extracelular (por ejemplo: incremento de K⁺) causado por la pérdida de iones de las neuronas que descargan.

Elija cuál de los siguientes enunciados es verdadero o falso:

Reducción de la inhibición mediada por GABA puede ser imitada por antagonistas de los receptores GABA_B.

Sí () No ()

El incremento en K⁺ ocurre durante una descarga de alta frecuencia causada por liberación de K⁺ de las células de la glía.

Sí () No ()

Propagación. Dependiendo del tipo de epilepsia, la actividad de la convulsión se puede propagar a otras regiones del cerebro. La proliferación sigue las vías normales de comunicación neuronal, y como el glutamato es el mayor neurotransmisor excitatorio en el cerebro, es muy probable que éste tenga un rol prominente en la propagación de la convulsión.

Prediga cuál de los siguientes grupos de fármacos pueden poseer actividades antiepilépticas:

Antagonistas de los receptores AMPA.

Sí () No ()

Activadores de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje.

Sí () No ()

Antagonistas de los receptores NMDA.

Sí () No ()

Activadores de los canales de K⁺ dependientes de conductancias de Ca²⁺.

Sí () No ()

Agonistas de los receptores GABA_B.

Sí () No ()

Bloqueadores de los canales de Ca^t dependientes de voltaje.

Sí () No ()

Potenciadores de la inhibición mediada por GABA.

Sí () No ()

Bloqueadores de los canales de Na⁺ dependientes de voltaje.

Sí () No ()

5. Discriminación de actividad anticonvulsiva potencial.

¿Cómo se discriminan los fármacos con actividad antiepiléptica potencial?

Cerca del 25% de pacientes carece de un control adecuado de su epilepsia con los fármacos actualmente disponibles por lo que es importante desarrollar nuevas alternativas. Los fármacos antiepilépticos potenciales debe ser evaluados usando 3 modelos en los cuales las convulsiones se inducen con:

- Electrochoque máximo (EM)
- Inyección con pentilentetrazol (PTZ)
- "Kindling" o Modelo de Encendido

Información adicional

Ninguno de los fármacos antiepilépticos actuales es ideal y hasta el 25% de los pacientes epilépticos carece de un buen control de sus crisis convulsivas con los medicamentos disponibles. Por esta razón, la búsqueda de nuevos fármacos continúa.

Electrochoque máximo (EM)

En esta prueba, se evalúa la habilidad del fármaco para inhibir la extensión tónica de la extremidad anterior inducida eléctricamente en ratas y ratones. Los fármacos que demuestran actividad: Son útiles en el tratamiento de epilepsia clónica y crisis de ausencia.

Reducen la excitabilidad de las membranas nerviosas probablemente por el bloqueo de los canales de Na⁺ sensibles a voltaje.

Pentilenmetrazol (PTZ)

En este modelo se evalúa la habilidad del fármaco para inhibir las convulsiones inducidas por la administración de PTZ. Los fármacos que demuestran actividad:

Son útiles en el tratamiento de epilepsia clónica y crisis de ausencia.

Bloquean los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje o potencian la inhibición mediada por GABA.

Kindling

Una respuesta tipo kindling se logra con estimulación eléctrica focal breve aplicada todos los días en áreas límbicas del cerebro con una intensidad muy baja como para producir una convulsión pero con suficiente fuerza para lograr una descarga. Después de varios días con este tratamiento, esta estimulación de baja intensidad evocará una crisis parcial similar a la observada en la epilepsia psicomotora. En esta prueba se evalúa la habilidad del fármaco para inhibir el kindling. Los fármacos que demuestran actividad:

Son efectivos en el tratamiento de epilepsia parcial.

Potencian la inhibición mediada por GABA.

Los fármacos efectivos para reducir las convulsiones inducidas por EM son útiles en el tratamiento de la epilepsia parcial y generalizada y afectan la excitabilidad de las membranas nerviosas, probablemente

debido a un bloqueo dosis-dependiente de canales sensibles de voltaje de forma similar a como actúan los anestésicos locales.

Conteste si los siguientes enunciados son Verdaderos o Falsos:

Los fármacos efectivos en el modelo de electrochoque máximo:

No afectaran el disparo celular repetitivo.

Sí () No ()

Inhibirán la propagación de la actividad convulsiva.

Sí () No ()

Los fármacos efectivos para inhibir las convulsiones inducidas por el PTZ.

Tendrán poco efecto en la sincronización del disparo neuronal.

Sí () No ()

Inhibirán los disparos paroxísticos despolarizantes.

Sí () No ()

Complete la siguiente tabla seleccionando el botón. Si o No para cada renglón:

	EM		Kindling		PTZ	
Los fármacos efectivos en el modelo de epilepsia probablemente:	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Bloquearan algunos canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje						
Serán efectivos en las convulsiones Parciales						
Producirán un bloqueo uso-dependiente de Los canales de Na^{+} .						
Serán efectivo en las convulsiones tónico-clónicas.						
Potenciarán la inhibición mediada por GABA.						

6. Fármacos antiepilépticos

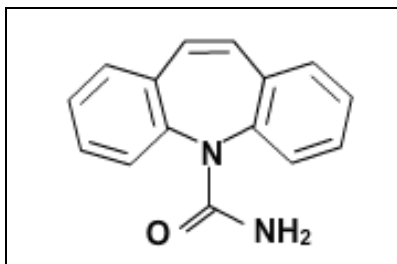
¿Qué fármacos se utilizan en el tratamiento de la epilepsia?

Aproximadamente son 12 fármacos utilizados rutinariamente en el tratamiento de las epilepsias. Sin embargo, la mayoría de las prescripciones médicas están en función de 3 medicamentos:

1. Difenilhidantoína (DFH) o fenitoína.
2. Carbamacepina
3. Valproato

Información acerca del medicamento: Carbamazepina

¿Cuál es su estructura?



¿Cuáles son sus usos clínicos?

1. Medicamento de primera elección para el tratamiento de epilepsias parciales y tónico clónicas. No se recomienda utilizar para el manejo de crisis de ausencias.
2. Algunos de sus efectos secundarios más frecuentes son: visión borrosa, discinesia, mareos e irritabilidad pero es más segura que la fenitoína.
3. Es un agente que muestra eficacia contra todas las epilepsias excepto para las crisis de ausencia.
4. Efectiva en el modelo de MES.

¿Cuál es su mecanismo de acción y su farmacología clínica?

1. Produce un bloqueo de los canales de Na^+ de las neuronas más excitables.
2. Se absorbe adecuadamente en el tubo digestivo.
3. Tiene una vida media de 36 h, lo que indica 1 toma al día.
4. Induce al sistema enzimático-microsomal hepático, efecto que puede reducir la vida media a 20 horas después de pocas semanas de su uso. Lo que hace

que se recomienda que se tome 2 veces al día.

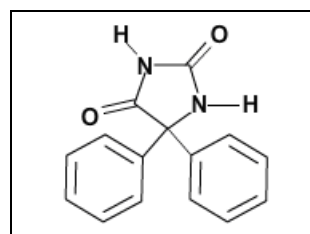
Información adicional

Sistema enzimático microsomal hepático:

Es un grupo de enzimas que se encuentran en el hígado el cual tiene un papel importante en el metabolismo de muchas drogas.

Información acerca del medicamento: Fenitoína

¿Cuál es su estructura?



La estructura de la fenitoína (una hidantoína) está relacionada con los barbitúricos.

¿Cuáles son sus usos clínicos?

1. Es de utilidad alternativa, si la carbamacepina no funciona en el manejo farmacológico en contra de la epilepsia parcial y tónico clónica, tampoco se utiliza en el tratamiento de las crisis de ausencia.
2. Son muchos sus efectos secundarios – aun más que la carbamacepina – confusión, deterioro intelectual, hiperplasia de la lengua, hirsutismo, anemia megaloblástica e inducción de reacciones hipersensibles.
3. Tiene altas probabilidades de inducir malformaciones fetales, especialmente, especialmente paladar hendido.

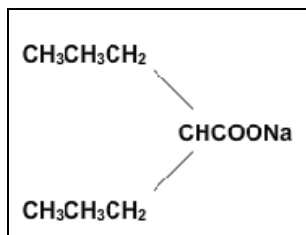
¿Cuál es su mecanismo de acción y su farmacología clínica?

1. Induce al sistema de enzimas microsomaes hepáticas, sin embargo la estimulación de su propio metabolismo es insignificante. Es decir afecta al metabolismo de otros medicamentos que se ingieren con fenitoína.
2. El sistema enzimático hepático es casi saturado a los niveles terapéuticos de la fenitoína.

3. Produce un bloqueo selectivo uso-dependiente de canales de Na^+ .
4. Se une entre un 80 - 90% a la albúmina plasmática.
5. Se absorbe adecuadamente cuando se administra por vía oral, tiene una vida media de 24 h.

Información acerca del medicamento:
Valproato.

¿Cuál es su estructura?



La estructura del valproato, un simple ácido monocarboxílico

¿Cuáles son sus usos clínicos?

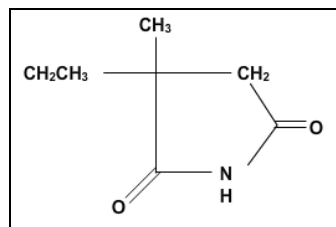
1. Efectivo como anticonvulsivo en los tres modelos animales de epilepsia.
2. Particularmente eficiente en el manejo en contra de las crisis de ausencia.
3. Sus efectos secundarios característicos: irritación gastrointestinal, náuseas, pérdida de peso, pérdida de cabello.
4. Es difícil que genere hepatotoxicidad, sin embargo, si se presenta puede ser mortal

¿Cuál es su mecanismo de acción y su farmacología clínica?

1. Potencia la inhibición mediada por el GABA e inhibe débilmente los canales de Na^+ .
2. Se absorbe bien por vía oral, tiene una vida media plasmática 12-15 h.
3. Inhibe su propio metabolismo hepático como también lo hace para la carbamacepina, la fenitoína y el fenobarbital

Información acerca del medicamento:
Etosuccimida

¿Cuál es su estructura?



Estructura de la etosuccimida, una succimida.

¿Cuáles son sus usos clínicos?

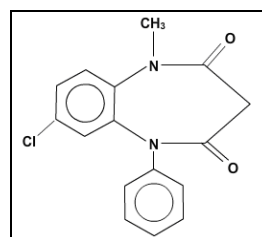
1. Medicamento de primera elección para el tratamiento de las crisis de ausencia.
2. Efectos secundarios característicos: náuseas, anorexia, irritación conductual, dolor de cabeza.

¿Cuál es su mecanismo de acción y su farmacología clínica?

1. El mecanismo de acción no es claro, sin embargo, se le ha caracterizado una importante inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.
2. Vida media larga en el plasma: 60 horas.

Información acerca del medicamento:
Benzodiazepinas

¿Cuál es su estructura?



Clobazam, una 1,5 benzodiazepina.

¿Cuáles son sus usos clínicos?

Actividad anticonvulsiva de las benzodiazepinas:

1. Induce una importante *tolerancia* a la actividad antiepiléptica que desarrolla, es decir, gradualmente se necesita incrementar la dosis.
2. En clínica su uso es limitado debido a marcados efectos *sedantes*.
3. Comúnmente utilizados:

- diazepam y lorazepam (en estatus epiléptico).
- clonazepam (de utilidad en el manejo de ausencia mioclónicas y convulsiones tónico clónicas).
- clobazam (como manejo de apoyo a otros medicamentos)

¿Cuál es su mecanismo de acción y su farmacología clínica?

1. Incrementa el efecto inhibitorio del GABA al ser un modulador alostérico positivos del receptor GABA_A.
2. Adecuada absorción oral. Se unen a proteínas plasmáticas.
3. Vida media en el plasma de 8 a 12 h (lorazepam), 20-40h (diazepam), 50h (clonazepam).

Información adicional

La tolerancia significa que la actividad antiepiléptica de los fármacos disminuye en período de unos meses. Por lo que es necesario incrementar la dosis. Los efectos sedantes de las benzodiacepinas son la somnolencia y la sensación de dependencia física a la droga. La misma dosis que disminuye la crisis epiléptica produce deterioro psicomotor.

Fármacos antiguos

Hay algunos medicamentos de más de 30 años contra las crisis convulsivas que se siguen utilizando:

1. Fenobarbital y primidona, utilizada para el manejo de las convulsiones parciales y las convulsiones tónico-clónicas.

2. Mefenitoína, etotoína y fenacemida, análogos de la fenitoína con espectro farmacológico similar.
3. Trimetadona, un fármaco eficaz contra las crisis de ausencia.
4. Fenosuccimida y metosuccimida, sustituidos ahora por etosuccimida.
5. La acetazolamida, eficaz en muchos tipos de crisis como un complemento, pero desarrolla tolerancia.

Nuevos fármacos en contra de las crisis epilépticas

Vigabatrina.

- Es un inhibidor irreversible de la enzima que degrada al GABA: la GABA-aminotransferasa.
- Útil en las crisis parciales y espasmos infantiles.

Lamotrigina.

- Bloquea eficazmente los canales de Na⁺.
- Útil en las crisis parciales y crisis generalizadas.

Gabapentina.

- Utilizada como uso dependiente de la crisis, a mayor crisis la dosis aumenta y viceversa.
- Incrementa la eficacia antiepiléptica de otros fármacos cuando se combina con ellos, por ejemplo, lamotrigina o valproico.

Arrastre el fármaco de la lista de la derecha y colóquelo en el lugar apropiado

Partial seizures - secondarily generalised	Primary seizures - secondarily generalised	Carbamazepina
		Fenitoína
Absence seizures	Atypical, myoclonic and atonic	Valproato
		Etosuximida

Estudia el siguiente caso

Un paciente se presenta con episodios alteraciones de la conciencia en periodos de 5 segundos asociado a contracciones leves de los parpados. El seguimiento del electroencefalograma (EEG) muestra que estos episodios son más de 50 en 24 horas.

O Si

O No

Estudia el siguiente caso

Una compañía que estudia medicamentos ha producido un nuevo compuesto: el NBG159, el cual, de acuerdo a pruebas en modelos animales tiene efectos en contra de las crisis de ausencia. Este compuesto ha sido probado a bajas dosis en voluntarios humanos, pero un eminente Neurólogo está de acuerdo en probar en algunos pacientes:

El mecanismo de acción del NBG159.

O Si

O No

La farmacocinética del NBG159.

O Si

O No

La concentración del fármaco en el cerebro de los pacientes.

O Si

O No

Estudia el siguiente caso

Una mujer de 20 años de edad es referida al neurólogo. Ella tiene antecedentes de dos pérdidas del estado de alerta con caída súbita; todo lo que ella recuerda fue que sintió miedo previo a cada una de los eventos. El novio de la paciente, reporta que ella tenía una mirada aturdida durante el proceso, no respondía cuando él la llamaba por su nombre, hacia movimientos de acariciarse y de aplaudir, la recuperación de estos eventos fue en pocos minutos. Después de recibir los resultados de los reportes del protocolo de estudio, los neurólogos prescribieron fenitoína.

¿A que tipo de epilepsia corresponden los síntomas descritos?

- Epilepsia de crisis de ausencia
- Epilepsia mioclónica
- Epilepsia parcial compleja

Estudia el siguiente caso

Una mujer de 20 años de edad es referida al neurólogo. Ella tiene antecedentes de dos pérdidas del estado de alerta con caída súbita; todo lo que ella recuerda fue que sintió miedo previo a cada una de los eventos. El novio de la paciente, reporta que ella tenía una mirada aturdida durante el proceso, no respondía cuando él la llamaba por su nombre, hacia movimientos de acariciarse y de aplaudir, la recuperación de estos eventos fue en pocos minutos. Después de recibir los resultados de los reportes del protocolo de estudio, los neurólogos prescribieron fenitoína.

¿Cuál de los siguientes efectos secundarios hacen que la fenitoína sea una elección inadecuada para la paciente?

Estudia el siguiente caso

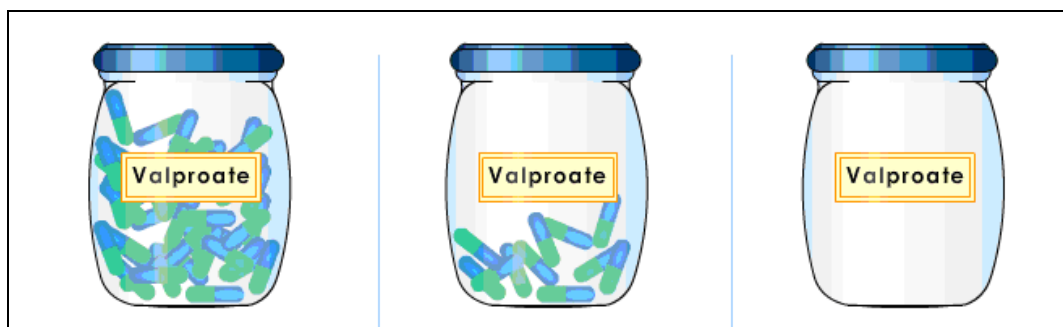
Un paciente sufre de epilepsia tónico-clónica por lo que se le administra fenitoína

☐ Anemia megaloblástica

☐ Hirsutismo

☐ Malestares gástricos

La dosis de valproato debe:



☐ Aumentar

☐ Disminuir

☐ Reducirse a cero

Estudia el siguiente caso:

Un paciente masculino de 17 años va al médico. El refiere que desde hace una semana sufre de una serie de síntomas lo cuales iniciaron como alteraciones visuales (ráfagas relucientes en el campo visual), las cuales propagan a ambos campos visuales, esto se acompaña de

5 mg/Kg diariamente dividido en 3 dosis. En su última determinación plasmática se reportaron concentraciones del fármaco de 50 mmol/L. Debido a que las crisis epilépticas no han sido controladas adecuadamente, se ha decidido incrementar la dosis de fenitoína al doble, pero el paciente muestra clínicamente una confusión severa y los niveles plasmáticos revelan una concentración de 200 mmol/L.

La aparición de estos efectos secundarios tóxicos fue causada por el dramático incremento en los niveles plasmáticos.

☐ Si

☐ No

El incremento de 4 veces de los niveles plasmáticos al duplicar las dosis sucedió porque el fármaco se une a proteínas plasmáticas.

☐ Si

☐ No

Estudia el siguiente caso:

Un paciente sufre de repetidas crisis de ausencia y ha iniciado a tratarse con Valproato. El ha visitado a su médico por que ha manifestado la aparición de varios cuadros de vómito en el día. La esclera de sus ojos y su piel se han tornado amarillentas.

entumecimiento y sensación de hormigueo en sus manos, además de dificultad para hablar. Los síntomas desaparecen después de 15 minutos y son seguidos por un intenso dolor de cabeza que persiste por muchas horas.

¿Con que medicamentos debe ser tratado el paciente?

- Carbamazepina
- Fenitoína
- Valproato
- Ninguno de los anteriores

Une los fármacos de la lista de la derecha con el enunciado correspondiente:

Fármaco	Enunciado	
	Su vida media se reduce en las primeras semanas de su uso.	Vigabatrin
	Desarrolla una rápida tolerancia a sus efectos anti-epilépticos.	Valproato
	Es el medicamento específico para manejo de estatus epiléptico.	Diazepam
	Puede causar hepatotoxicidad la cual puede en ocasiones ser fatal.	Carbamazepina
	Es un inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa.	Etosuximida
	Sus metabolitos son saturantes a nivel hepático.	Fenitoína
	Sus efectos secundarios son menos agresivos que los de la trimetadona.	Benzodiazepina

6. Status epilepticus

¿Qué es el Status epilepticus?

Existe cuando una convulsión se prolonga o la recuperación entre cada convulsión es incompleta, puede ser parcial o generalizada.

El status tónico-clónico puede poner la vida en peligro por las alteraciones en la respiración.

Requiere de tratamiento farmacológico inmediato.

Tiene una mortalidad del 15%

Estudie el siguiente caso:

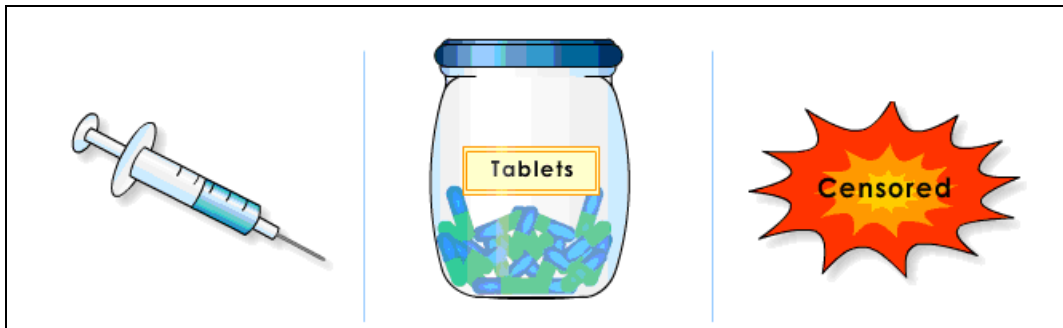
Un chico de 16 años estaba convulsionando cuando fue trasladado en una ambulancia. Su amigo informó que la convulsión había iniciado 30 minutos antes durante un partido de fútbol y continuó sin interrupción. Llegó al hospital inconciente con su cabeza y sus ojos torcidos a la izquierda, con sus miembros temblorosos.

¿Cuál es el padecimiento de este paciente?

() Convulsiones tónico-clónicas generalizadas

() Status epilepticus

¿Cómo deben administrarse los medicamentos para tratar el Status epilepticus?



() Intravenoso

() Oral

() Rectal

Fármacos usados en el tratamiento del Status Epilepticus:

Inicialmente:

Diazepam intravenoso o rectal en solución.

Clonazepam y lorazepam son igualmente efectivos.

Para prevenir la recurrencia:

Fenitoína en inyección intravenosa lenta.

Si el estado epiléptico continúa o repite:

Clometiazol en infusión intravenosa.

Otros fármacos:

Paraldehído (administración rectal).

Fenobarbitona intravenoso.

Cuando se inyecta diazepam i.v. para controlar el Status Epilepticus. ¿Cuál de las siguientes situaciones puede ser un problema?

Una duración de acción corta

() Sí

() No

Depresión respiratoria

() Sí

() No

Tolerancia

() Sí

() No

Estudia el siguiente caso

En el tratamiento del Status Epilepticus cuando las convulsiones han sido controladas con diazepam intravenoso, es

común dar una inyección intravenosa lenta de fenitoína para prevenir la recurrencia. La actividad anticonvulsiva de la fenitoína se debe al bloqueo de los canales de Na^+ dependientes de voltaje.

¿Por qué es necesario tener disponible el equipo de resucitación cuando se administra por vías intravenosa?

Porque la fenitoína puede causar depresión respiratoria.

() Sí

() No

Porque la fenitoína puede causar hipotensión.

() Sí

() No

Porque la fenitoína puede afectar el ritmo cardíaco.

() Sí

() No

II. LECTURAS RECOMENDADAS

Al-Aqeel S, Al-Sabhan J. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2011;19(1):CD008295.

Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. Lancet Neurol 2011;10:173-86

Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos Sepúlveda AE, eds. Guía de Farmacología Y Terapéutica. 2ª ed. México. McGraw-Hill Interamericana Editores, 2009

Rodríguez Carranza R, y cols. Vademécum Académico de Medicamentos, 5ª ed. México, McGraw Hill, 2009

Verrotti A, Lioacono G, Coppola G, Spalice A, Mohn A, Chiarelli F. Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2011; 12(2):175-94.

BLOQUE III. BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA



FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN

Título original: The Pharmacology of Inflammation. Authored by David Dewhurst and Susan Brain.
Software design: Jake Broadhurst. Graphic design: Rachel Ellaway. Software produced with financial support from the Lord Dowding Fund (NAVS). © Sheffield BioScience Programs (MM)*



*Traducción y adaptación: Rosa Ventura-Martínez, Yolanda Marín Campos, Claudia Gómez Acevedo

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.2012

I. COMO USAR ESTE PROGRAMA

Esta práctica describe una simulación computarizada que muestra los efectos de los fármacos sobre la formación del edema y la acumulación de neutrófilos *in vivo*, tanto en conejos normales anestesiados como en conejos previamente sensibilizados mediante la aplicación de alérgenos (conejos alérgicos).

Los datos de los experimentos involucran la administración de fármacos que afectan directamente el mecanismo de la formación del edema, la acumulación de los neutrófilos, o las propiedades antiinflamatorias de algunos de ellos.

Para cada grupo de datos existe una sección de autoevaluación que requiere de la interpretación de los datos presentados. El glosario le ayudará a entender términos científicos y nombres de fármacos poco familiares.

II OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer los sitios anatómicos en donde se desencadenan los eventos inflamatorios, así como los procesos fisiológicos involucrados.

2. Analizar el efecto de los mediadores inflamatorios sobre la formación del edema y la acumulación de neutrófilos tanto en administración simple como su interacción en un modelo experimental en conejo.

3. Analizar el efecto de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos y antihistamínicos en el proceso inflamatorio.

4. Fortalecer el conocimiento sobre las propiedades farmacológicas de los antiinflamatorios.

III. COMPETENCIAS

Al final de esta sesión el estudiante:

1. Conoce los sitios anatómicos y la fisiopatología del proceso inflamatorio.

2. Entiende el efecto de los mediadores inflamatorios sobre la formación del edema y las células involucradas en este proceso.

3. Predice como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos y antihistamínicos con mecanismos y sitios de acción conocidos afectan el edema y la inflamación; y sus implicaciones clínicas.

Los signos cardinales de la inflamación son rubor (enrojecimiento debido al aumento en el flujo sanguíneo), tumor (inflamación o edema), calor (aumento de la temperatura en el sitio de la inflamación), dolor, y pérdida de la función.

Existe evidencia de que el inicio del proceso inflamatorio está asociado con eventos vasculares en la microcirculación. El programa está diseñado para demostrar la actividad de un gran número de fármacos en la microvasculatura cutánea en el modelo de conejo anestesiado. Se utiliza este lecho vascular debido a que es relativamente fácil medir los cambios en el flujo sanguíneo, la formación de edema y la acumulación celular; y así, demostrar las bases inmunofarmacológicas de la inflamación.

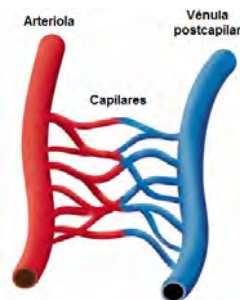
Los fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos se utilizan en varias enfermedades agudas y crónicas, como las enfermedades artríticas, ya que además de inhibir el componente inflamatorio agudo inhiben el dolor; mientras que, los antihistamínicos se utilizan en el tratamiento de las condiciones de la inflamación aguda, tales como fiebre del heno y urticaria.

IV. INTRODUCCIÓN

Sitio de los eventos inflamatorios: la microcirculación

La microcirculación es esencial para el transporte de nutrientes hacia los tejidos, la remoción de productos de desecho y la regulación del flujo sanguíneo y la presión. Nos enfocaremos en las actividades relativas a la inflamación.

La microcirculación comprende a las arteriolas, capilares y vénulas. Una monocapa continua de células endoteliales delinea el lumen de todos los vasos sanguíneos de la microvasculatura, como en los grandes vasos. Estas células son capaces de una gran variedad de actividades que dependen del tipo de vasos en los cuales estén localizadas, además de su sitio anatómico.



Arteriolas

Las arteriolas (Figura 1a) y las arterias pequeñas comprenden los vasos de resistencia que son importantes en la regulación del flujo sanguíneo a través de la microcirculación. Sin embargo, los esfínteres precapilares, además de las arteriolas, son importantes para el control del flujo a través de los capilares. Las arteriolas (10-100 μm) se clasifican usualmente por tener de una a tres capas de células de músculo liso.

Capilares

Los capilares (menores de 8 μm de diámetro, Figura 1b) son esenciales para el intercambio de nutrientes y de desechos desde los tejidos.

Consisten en una monocapa de endotelio sin músculo liso a su alrededor. No se consideran

un sitio activo en el control del flujo o de eventos involucrados con el proceso inflamatorio. Sin embargo, existe evidencia de que los capilares pueden jugar un papel en la exposición de las células inflamatorias a los mediadores, actuando así como células principales cuando estas alcanzan las vénulas postcapilares.

Vénulas post-capilares

Las vénulas post-capilares (Figura 1c) son el sitio de control del proceso inflamatorio.

Es ahí donde las células endoteliales, al ser estimuladas, incrementan la permeabilidad sanguínea de la microvasculatura, induciendo a la formación del edema en los tejidos e iniciando eventos que producen la acumulación de células inflamatorias en los tejidos. Las vénulas post-capilares contienen poco músculo liso, comparadas con las arteriolas, pero están unidas a una capa discontinua de pericitos perivasculares. Los pericitos están involucrados en la modulación de los eventos de la vénula post-capilar y en el crecimiento de los vasos sanguíneos (proceso conocido como angiogénesis).

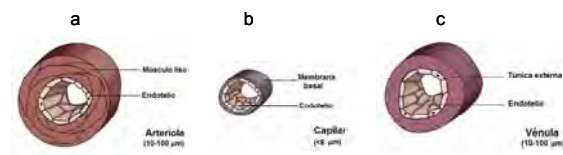
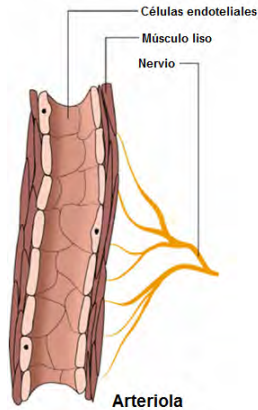


Figura 1. Componentes de la microcirculación. a) arteriola, b) capilar y, c) vénula.

Cambios en el flujo sanguíneo

Los cambios en el flujo sanguíneo microvascular ocurren principalmente a nivel de los vasos de resistencia. La mayor parte de nuestro conocimiento lo hemos obtenido de estudios en modelos *in vitro* en vasos grande o



vasos o de estudios sobre cambios en la presión arterial en modelos *in vivo*. Los resultados no siempre se correlacionan con las respuestas observadas cuando el lecho microvascular se estudia directamente. Los vasodilatadores producidos localmente, por el incremento del flujo sanguíneo en el área inflamada, aumentan el potencial de otros mediadores para inducir la formación de edema y la acumulación de células.

Los vasodilatadores microvasculares más potentes incluyen el óxido nítrico (NO); prostaglandinas (PGs), especialmente la PGI₂ o PGE₂; péptido del gen relacionado con calcitonina (CGRP); sustancia P; y el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

Métodos utilizados para medir el flujo sanguíneo de la microvasculatura

1. La administración de microesferas marcadas radioactivamente por vía intravenosa y la evaluación de la radioactividad en el sitio u órgano de prueba.

2. La medición de la eliminación de los isótopos radioactivos (Xenón, ¹¹³Xe) administrados, como una indicación del flujo sanguíneo local. El isótopo se administra directamente en el tejido y se determina el aclaramiento midiendo la radioactividad del tejido después de un periodo de tiempo, o la medición continua del aclaramiento usando probetas externas ajustadas a un rayo de luz; el aclaramiento del isótopo radioactivo es proporcional al flujo sanguíneo a través del sitio de la inyección.

3. La cuantificación del flujo sanguíneo microvascular, especialmente en la piel, utilizando un medidor de flujo Doppler. Esta es una técnica no invasiva y permite la medición continua de cambios en el flujo sanguíneo. Sus principales desventajas son que el flujo sanguíneo se determina sólo en una pequeña área (1-2 mm³) y no es posible obtener una medición directa del flujo sanguíneo; sin embargo, los cambios en las unidades de flujo medidas son directamente proporcionales a los cambios en el flujo sanguíneo microvascular.

Cambios en la permeabilidad microvascular

En las vénulas postcapilares ocurre un incremento selectivo de la permeabilidad microvascular. Las células endoteliales pueden contraerse o sufrir cambios conformacionales induciendo una salida vascular a través de las uniones entre las células endoteliales adyacentes.

Los mediadores que producen el incremento de la permeabilidad microvascular son la histamina (HIST), bradicinina (BK), sustancia P (SP) factor activador plaquetario (PAF), y los leucotrienos C₄ (LTC₄) y D₄ (LTD₄). Estos mediadores actúan a través de receptores específicos en las células endoteliales (Figura 2a).

Otro grupo de mediadores que actúan a través de una vía poco conocida dependiente de neutrófilos incluyen al LTB₄, el péptido bacteriano metil-leucil-fenilalanina (FMLP), el factor del complemento C5a y la interleucina 8 (IL-8). Estos son conocidos como factores quimiotácticos (Figura 2b).

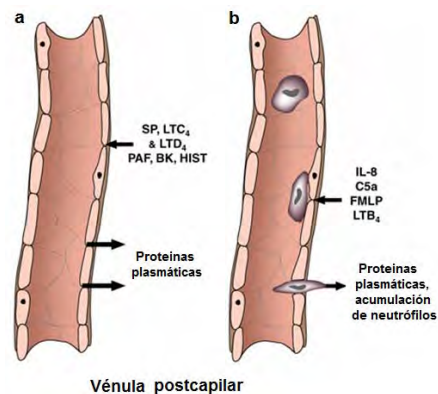


Figura 2. Mediadores liberados desde las vénulas postcapilares.

Acumulación de células inflamatorias

Las interacciones entre las células endoteliales y los neutrófilos han sido ampliamente estudiadas en modelos *in vivo*, así como la acumulación extravascular de otros leucocitos. Las células se adhieren como una consecuencia de las interacciones entre las glicoproteínas adhesivas que pueden expresarse inicialmente en las células endoteliales o en los leucocitos. Los factores quimio-tácticos que también inducen la formación del edema dependiente de neutrófilos son: IL-8, C5a, FMLP y LTB₄. Estos actúan principalmente vía receptores específicos en los neutrófilos para activar a las glicoproteínas adhesivas (ej. CD₁₈ sobre los neutrófilos). Se considera que otras glicoproteínas adhesivas (ej. L-selectina) también juegan un papel importante en el proceso de rodamiento/adhesión (Figura 3).

La formación del edema ocurre en un punto temprano en el proceso de migración/adhesión. Ciertos mediadores como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) actúan por estimulación de las células endoteliales para que expresen glicoproteínas adhesivas (ICAMs y E-selectina; esto depende de la síntesis proteica y su inicio puede retardarse). Esto da lugar a una acumulación lenta de neutrófilos *in vivo* con menor formación de edema. Sin embargo, en ensayos *in vitro* del movimiento estimulado de neutrófilos en donde no hay células endoteliales (ej. ensayo de la quimiotaxis en la cámara de Boyden), éstos están inactivos.

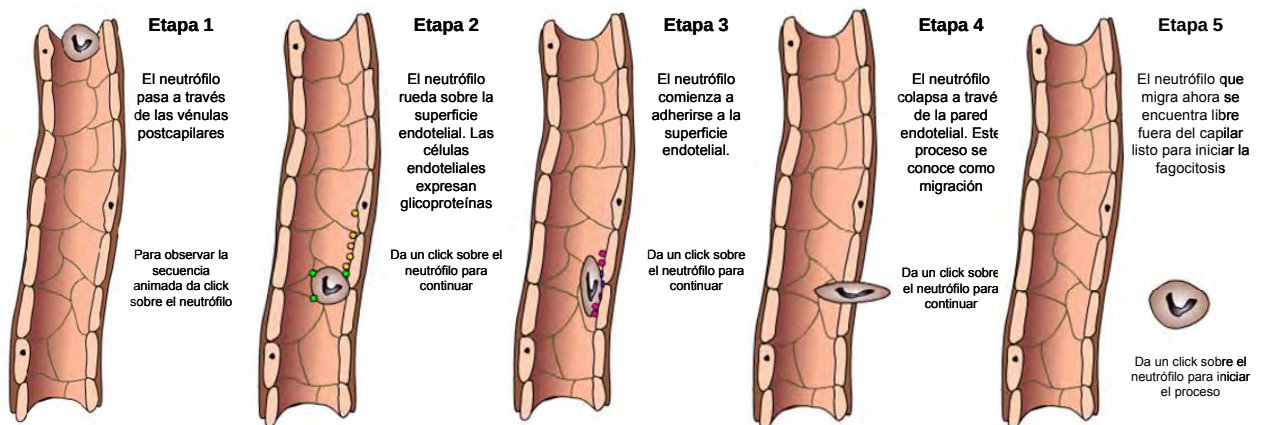


Figura 3. Etapas del proceso de rodamiento/adhesión de los neutrófilos.

V. MÉTODOS

Los experimentos se realizan siguiendo las recomendaciones de los comités de ética e investigación, las guías de buenas prácticas y el acta de procedimientos científicos en animales de 1968. El procedimiento se lleva a cabo bajo anestesia, por lo que no se produce dolor en el animal.

Medición de la formación del edema

Se utilizan conejos machos Nueva Zelanda entre 2 y 3 kg de peso previamente

anestesiados con pentobarbital sódico (30-40 mg/kg, iv).

Paso 1. Se rasura la piel del dorso del animal y se marca un sitio patrón hasta con 12 sitios de inyección por sección.

Paso 2. Se aleatorizan los fármacos de prueba y se asignan de acuerdo a un patrón balanceado, para permitir que la combinación de fármacos se administre solo una vez en cada bloque. Se administra por vía intravenosa 125 I-albumina (1.5 Ci/kg) y azul de Evans (0.5 mL/kg de una solución al 2.5%). Los fármacos

de prueba se preparan con solución salina y se administran en volúmenes de 0.1 mL dentro de la porción de piel rasurada de acuerdo al patrón balanceado de aplicaciones con seis réplicas por dosis.

Paso 3. Después de 30 minutos, se sacrifica al conejo con una sobredosis de barbitúricos. La

parte dorsal de la piel se remueve y los sitios de inyección se perforan.

Paso 4. Las respuestas al edema se expresan como los volúmenes plasmáticos equivalentes de dividir cada muestra de piel a través del conteo de 1 µL de plasma (Figura 4).

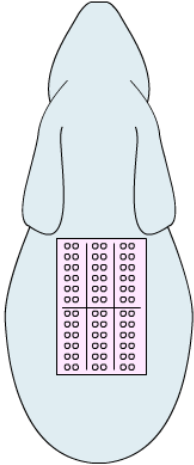
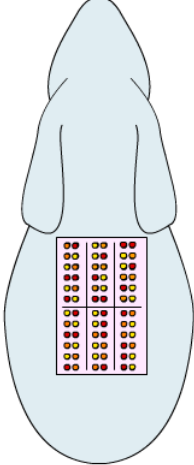
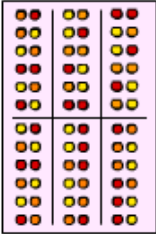
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4
Se rasura a un conejo anestesiado y se marca un sitio patrón.	Los fármacos a evaluar se inyectan en los sitios marcados y se espera 30 minutos	Se sacrifica al conejo con una sobredosis de barbitúricos y se remueve la piel en donde se hizo la prueba	Se sacan de la piel de cada sitio de inyección y se colocan en un contador gamma para su análisis
			
Pulse en el conejo para continuar al paso 2	Pulse en el conejo para continuar al paso 3	Pulse en la imagen para continuar al paso 4	

Figura 4. Procedimiento para la medición de la formación de edema.

Algunos de los métodos para la medición de la formación de edema son los siguientes:

1. En estudios donde la microcirculación se observa directamente (microscopia intravital). Los dextrans fluorescentes se pueden utilizar para estudios cuantitativos. El carbón también se utiliza para determinar el sitio de extravasación, como originalmente lo hizo Majno.
2. En algunos estudios como la pata de la rata o la piel humana, los volúmenes o espesor del edema pueden medirse directamente.

3. También están desarrollándose métodos como las técnicas de ultrasonido y escaneo magnético.

Medición de la acumulación de neutrófilos

Preparación de ¹¹¹In-neutrófilos.

Los conejos se anestesian y se sangran vía una cánula en la arteria carótida en una solución anticoagulante (citrato dextrosa ácida). Los neutrófilos se purifican por remoción inicial de los eritrocitos con almidón de hidroxietilo al 3%. Enseguida, se separan los neutrófilos de las células sanguíneas

restantes por centrifugación bajo un gradiente de densidad discontinuo de Percoll (50 y 70%). Los neutrófilos purificados (aproximadamente 37, en 1-2 mL) se incuban por 15 minutos a temperatura ambiente con $^{111}\text{InCl}_3$

(50-100 μCi en 10-15 μl) quelados por óxido de 2-mercaptopiridina-N (40 mg/ μl). Los neutrófilos ^{111}In marcados se lavan dos veces antes de suspenderse en plasma (Figura 5).

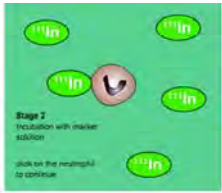
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4
Se purifican los neutrófilos	Neutrófilo purificado	Se incubó el neutrófilo con la solución marcada	Los neutrófilos marcados se lavan y se suspenden en plasma
			
Pulse en el neutrófilo para continuar	Pulse en el neutrófilo para continuar	Pulse en la imagen para continuar	Pulse en el neutrófilo para reiniciar la secuencia

Figura 5. Procedimiento para la medición de la acumulación de neutrófilos.

Medición de la acumulación de neutrófilos ^{111}In en la piel

El conejo receptor se anestesia y se prepara para el experimento de la misma manera como se menciona anteriormente para la medición de la formación de edema. En los experimentos que se muestran, la formación de edema fue medida al mismo tiempo que la acumulación de los ^{111}In -neutrófilos. Así, además de la ^{125}I -Albúmina, los ^{111}In -neutrófilos se inyectan por vía intravenosa y los mediadores inflamatorios se administraron por vía intradérmica; posteriormente se sigue el mismo procedimiento para el de la formación de edema.

El periodo de acumulación para los experimentos de neutrófilos fue de 4h. La acumulación de células se expresa como el número de ^{111}In -neutrófilos por sitio de piel por división del conteo ^{111}In de la muestra en la piel entre el conteo ^{111}In en los neutrófilos.

Modelos de respuestas alérgicas

Respuestas de tipo anafilácticas agudas

Mediadas por IgE: *Anafilaxis cutánea pasiva* (PCA, por sus siglas en inglés). El antisuero se obtiene de un conejo donador y se inyecta por vía intradérmica en el conejo receptor (de prueba) (diluido usualmente a 1/3-1/10) como pretratamiento (-72h). El tratamiento es necesario para permitir que la IgE se fije a las células. El conejo, a diferencia de los roedores y el hombre, no tiene mastocitos, por lo que la IgE probablemente se une a los basófilos cutáneos en el conejo. Se administra el antígeno, usualmente gammaglobulina bovina (5mg/kg por vía intravenosa o 1 μg /0.1 mL por vía intradérmica) y se mide la formación de edema durante los siguientes 30 min. Los mediadores involucrados en inducir la formación de edema no están bien caracterizados; sin embargo, se sabe que la histamina y las prostaglandinas están involucradas.

Reacciones de hipersensibilidad tipo III

Mediadas por IgG. Respuesta reversible pasiva Arthus (RPA, por sus siglas en inglés). El antisuero se obtiene de un conejo donador y se administra por vía intradérmica en un conejo receptor (de prueba) (diluido

usualmente a 1/2-1/8). Se administra el antígeno (gammaglobulina bovina, 5 mg/Kg) y se mide la formación de edema durante las siguientes 4 horas. La respuesta es completamente dependiente y los neutrófilos juegan un papel importante. Otros mediadores que se cree que están involucrados son el PAF y las prostaglandinas.

grupo de datos hay preguntas de autoevaluación que requieren la interpretación de los datos presentados. El glosario (ubicado en la parte final de esta sesión) le será de utilidad para comprender los nombres de las sustancias o los términos científicos que usualmente no son tan familiares.

Es obligatorio desarrollar los experimentos 1,2, 3 y 5; así como discutir sus resultados. Los experimentos 4 y 6 son OPCIONALES.

VI. EXPERIMENTOS

Presentación de los resultados

En esta sección se presentan los datos de los experimentos, en forma gráfica, para estudiar los efectos de las sustancias en la formación del edema y la acumulación de neutrófilos *in vivo* tanto en conejos normales anestesiados como en conejos previamente sensibilizados con alergen (conejos alérgicos). Se presentan los datos de los experimentos que involucran la administración de algún fármaco que afecta la mediación directa de la formación del edema, la acumulación de neutrófilos o tienen efectos antiinflamatorios. Para cada

1. Conejo normal/mediadores (directos). Parte 1
2. Conejo normal/mediadores (directos). Parte 2
3. Conejo normal/mediadores (directos). Parte 3
4. Conejo normal/mediadores (neutrófilos). OPCIONAL
5. Conejo normal/fármacos antiinflamatorios.
6. Conejo alérgico. OPCIONAL

1. Conejo normal/mediadores (directos). Parte 1

Mediadores (directos): Histamina

A partir de las gráficas correspondientes a la práctica

Contesta Falso o Verdadero las siguientes preguntas:		
La histamina produce un incremento dosis dependiente en la formación de edema	☐ Verdadero	☐ Falso
La PGE ₂ , un potente agente vasodilatador, potencia la formación de edema	☐ Verdadero	☐ Falso
Los antagonistas a los receptores de histamina H ₁ inhiben la formación de edema en conejos tratados con histamina y PGE ₂	☐ Verdadero	☐ Falso
Los antagonistas a los receptores de histamina H ₂ potencian la formación de edema inducida por histamina y PGE ₂	☐ Verdadero	☐ Falso
Las prostaglandinas incrementan significativamente la formación de edema cuando son administradas solas	☐ Verdadero	☐ Falso
La formación de edema inducida por histamina es mediada vía receptores a histamina H ₁	☐ Verdadero	☐ Falso
Has terminado todas las preguntas relacionadas con mediadores (directos). Parte 1/3		

2. Conejo normal/mediadores (directos). Parte 2

Mediadores (directos): Bradicinina

A partir de las gráficas correspondientes a la práctica

Contesta Falso o Verdadero las siguientes preguntas:		
La PGE ₂ , un potente agente vasodilatador, potencia la formación del edema inducido por la bradicinina (BK)	☐ Verdadero	☐ Falso
Los antagonistas del receptor a bradicinina B ₂ inhiben la formación del edema inducido por BK y PGE ₂	☐ Verdadero	☐ Falso
Los antagonistas del receptor a bradicinina B ₁ inhiben la formación del edema inducido por BK y PGE ₂	☐ Verdadero	☐ Falso
La formación del edema inducido por bradicinina es mediada vía receptores B ₂	☐ Verdadero	☐ Falso
Captoprilo potencia la formación del edema inducido por bradicinina debido a que es un antagonista de los receptores a bradicinina	☐ Verdadero	☐ Falso
Captoprilo potencia la formación del edema inducido por bradicinina debido a que inhibe la degradación de la bradicinina	☐ Verdadero	☐ Falso
Has terminado todas las preguntas relacionadas con mediadores (directos). Parte 2/3		

3. Conejo normal/mediadores (directos). Parte 3

Mediadores (directos): PAF

A partir de las gráficas correspondientes a la práctica

Contesta Falso o Verdadero las siguientes preguntas:		
Las prostaglandinas inhiben la formación de edema inducido por PAF	☐ Verdadero	☐ Falso
El PAF tiene poco efecto en la formación de edema en ausencia de vasodilatadores	☐ Verdadero	☐ Falso
Los antagonistas al receptor PAF inhiben la formación de edema inducido por PAF y PGE ₂	☐ Verdadero	☐ Falso
La sustancia P, secretada principalmente por los mastocitos, tiene poco efecto en la formación del edema	☐ Verdadero	☐ Falso
La sustancia P es un neuropéptido que es un potente mediador de la formación del edema en algunas especies como cobayo o rata	☐ Verdadero	☐ Falso
Los leucotrienos C ₄ y D ₄ , secretados por los mastocitos y eosinófilos, producen un incremento dosis dependiente en la formación del edema	☐ Verdadero	☐ Falso
Las prostaglandinas inhiben la formación de edema inducida por LTD ₄	☐ Verdadero	☐ Falso
Has terminado todas las preguntas relacionadas con mediadores (directos). Parte 3/3		

4. Conejo normal/mediadores (neutrófilos). OPCIONAL

Mediadores (neutrófilos): C5a

A partir de las gráficas correspondientes a la práctica.

Contesta Falso o Verdadero las siguientes preguntas:		
La prostaglandina PGE ₂ incrementa la formación de edema inducida por C5a _{desArg} , IL-8, FMLP, LTB ₄ y TNFα	☐ Verdadero	☐ Falso
La prostaglandina PGE ₂ incrementa la acumulación de neutrófilos estimulada por FMLP, LTB ₄ , TNFα e IL-8	☐ Verdadero	☐ Falso
La prostaglandina PGE ₂ produce un significativo aumento en la acumulación de neutrófilos cuando es administrada sola	☐ Verdadero	☐ Falso
El incremento en la formación de edema inducido por IL-1 es de inicio lento	☐ Verdadero	☐ Falso
El incremento en la formación de edema inducido por IL-1 es de inicio rápido	☐ Verdadero	☐ Falso
La acumulación de neutrófilos estimulada por IL-1 es dependiente de la síntesis de proteínas <i>de novo</i>	☐ Verdadero	☐ Falso
La depleción de neutrófilos inhibe significativamente la formación de edema inducido por IL-8, FMLP y LTB ₄	☐ Verdadero	☐ Falso
Las integrinas (inhibidas por anticuerpos a los componentes CD18) en neutrófilos son cruciales en la formación de edema y la acumulación de neutrófilos estimulados por agentes quimiotácticos	☐ Verdadero	☐ Falso
Los anticuerpos para las moléculas de adhesión ICAM inhiben la acumulación de neutrófilos más rápidamente cuando esta es mediada vía IL-1 o TNF, los cuales estimulan la expresión endotelial de glicoproteínas	☐ Verdadero	☐ Falso

5. Conejo normal/agentes antiinflamatorios

Agentes antiinflamatorios. AINE

A partir de las gráficas correspondientes a la práctica

Contesta Falso o Verdadero las siguientes preguntas:		
La dexametasona es un ejemplo de AINES	☐ Verdadero	☐ Falso
Los AINES como la indometacina y el ibuprofeno inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por inhibición de la ciclooxigenasa	☐ Verdadero	☐ Falso
El ácido araquidónico, cuando es inyectado en la piel del conejo es convertido en prostaglandinas por la ciclooxigenasa	☐ Verdadero	☐ Falso
El ácido araquidónico pero no las prostaglandinas potencia la formación de edema inducido por histamina	☐ Verdadero	☐ Falso
Los AINES bloquean el ácido araquidónico pero no la formación de edema inducido por prostaglandina	☐ Verdadero	☐ Falso

La formación de edema inducido por el factor del complemento C5a es bloqueado por indometacina pero no por ibuprofeno	☐ Verdadero	☐ Falso
El pretratamiento (2 horas) con antiinflamatorios esteroideos inhibe la formación de edema inducido por histamina y bradicinina	☐ Verdadero	☐ Falso
La dexametasona inhibe la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico al estimular la síntesis de una proteína, la lipocortina, la cual inhibe una enzima en este proceso (fosfolipasa A ₂)	☐ Verdadero	☐ Falso

6. Conejo alérgico. RPA. OPCIONAL.

A partir de las gráficas correspondientes a la práctica

Contesta Falso o Verdadero las siguientes preguntas:		
El pretratamiento (72 horas) de los conejos con antisuero IgE seguido por la administración del antígeno produce una reacción alérgica conocida como Anafilaxia Cutánea Pasiva (PCA)	☐ Verdadero	☐ Falso
A los conejos que se les administra el antígeno después de la sensibilización con antisuero IgG produce una reacción alérgica conocida como reacción de Arthus Reversa Pasiva (RPA)	☐ Verdadero	☐ Falso
Las prostaglandinas inhiben la formación de edema en los conejos en los que la reacción RPA es inducida	☐ Verdadero	☐ Falso
Los AAINES inhiben la formación de edema en conejos en los cuales la reacción RPA es inducida	☐ Verdadero	☐ Falso
Los neutrófilos son esenciales en la reacción inflamatoria en conejos en que la reacción RPA es inducida.	☐ Verdadero	☐ Falso

VII TAREAS PARA EL ESTUDIANTE

Las siguientes actividades evaluarán tu comprensión de la farmacología de la inflamación.

Tarea del estudiante. 1. Escribe las respuestas a las preguntas sobre la Farmacología de la inflamación.

Tarea del estudiante. 2. Siguiendo estas indicaciones podrás lograr un entendimiento mejor del contenido del programa.

Agentes que afectan la acumulación de neutrófilos. Ejercicio interactivo sobre agentes que afectan la acumulación de neutrófilos.

Relacionar la sustancia con la acción. Ejercicio interactivo sobre la acción de las sustancias.

Completar el texto en la farmacología de la inflamación. Ejercicio interactivo sobre Farmacología de la inflamación.

Tarea 1

Trabaja con el programa y después contesta las siguientes preguntas. Ocupa como máximo 4 renglones para contestar cada pregunta.

1) ¿En qué sitio ocurre la permeabilidad microvascular aumentada y qué células están involucradas?

2) ¿Cuáles son los pasos en la migración de neutrófilos?

3) ¿Qué procedimiento anestésico es utilizado?, y ¿puede ser utilizado el mismo conejo para medir la formación de edema y la acumulación de neutrófilos?

4) ¿Cómo se calculan los resultados para la formación de edema?

5) ¿Cómo actúa la PGE_2 para potenciar la formación de edema?

6) ¿Qué receptores están involucrados en mediar la respuesta microvascular para la a) histamina, y, b) bradicinina?

7) ¿Cómo y por qué el captoprilo modula la respuesta a la bradicinina?

8) ¿Cuál es la diferencia en las respuestas a LTD4 y sustancia P?, ¿cuál puede ser la posible explicación?

9) ¿Cuál de los mediadores neutrófilo-dependientes de la permeabilidad microvascular aumentada es el más potente? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

10) ¿Por qué el edema inducido por bradicinina permanece cuando se administra mostaza nitrogenada? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

11) ¿Por qué la respuesta de la IL-1 es dependiente del tiempo? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

12) ¿Por qué el anticuerpo para CD18 inhibe las respuestas? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

13) ¿Por qué el anticuerpo para ICAM-1 sólo inhibe las respuestas para IL-1 y TNF? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

14) ¿Cómo se determinaría que la RPA (Reversed Passive Artus response) es dependiente de neutrófilos? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

15) ¿Cómo se determinaría si el PAF está involucrado en la RPA? CORRESPONDIENTES A EXPERIMENTOS OPCIONALES.

16) ¿Cómo afecta la indometacina en la potenciación de la respuesta al ácido araquidónico? ¿Por qué ocurre este efecto?

17) ¿Cómo el efecto del ibuprofeno puede diferir del de indometacina en la piel del conejo? Dar posibles razones para las cuales esto pueda ocurrir.

18) ¿Por qué el efecto de los antiinflamatorios esteroideos es dependiente de tiempo?

19) ¿Se esperaría que la dexametasona afecte la respuesta del ácido araquidónico en la misma manera que la indometacina?

Tarea 2

Trabaja con el programa y después elabora un breve resumen que te ayude a contestar la pregunta que se encuentra al final del siguiente párrafo:

Eres el líder de un equipo en una compañía farmacéutica y tienes un asistente de investigación a tu disposición, quien se encargó de montar el experimento sobre la piel del conejo en tu laboratorio. Tienes una nueva sustancia que inhibe la formación de edema. ¿Cómo diseñarías experimentos que le faciliten al asistente de laboratorio probar y determinar el mecanismo de acción de esta sustancia?

Agentes que afectan la acumulación de neutrófilos.

Agentes que afectan la acumulación de neutrófilos Utiliza el ratón para deslizar el nombre de la sustancia al espacio correcto		
Surge por medio de la activación de la vía del complemento y actúa sobre los receptores de neutrófilos		IL-1
Es producido por las células inflamatorias y actúa sobre los receptores de neutrófilos		FMLP
Es producido por las paredes celulares bacterianas y actúa sobre los receptores de neutrófilos		IL-8
Es producido principalmente por neutrófilos, acción inhibida por esteroides		LTB4
Es producido principalmente por los macrófagos y estimula la expresión de glicoproteínas sobre las vénulas post-capilares de las células endoteliales. Su acción es inhibida por inhibidores de la síntesis de proteínas		C5a

Relacionar la sustancia con la acción

Agentes que producen el efecto Utiliza el ratón para deslizar el nombre de la sustancia al espacio correcto		
Prostaglandina que causa vasodilatación		WEB 2086
Antagonista del receptor de Histamina H ₁		Captoprilo
Antagonista del receptor de Histamina H ₂		HOE 140
Antagonista del receptor de Bradicinina B ₁		Ibuprofeno
Antagonista del receptor de Bradicinina B ₂		Dexametasona
Inhibidor de la ACE el cual potencia la activación de la bradicinina		Cimetidina
Antagonista del receptor del PAF		PGE2
Esteroides antiinflamatorio		desArg9[leuB] BK
AINE		Mepiramina

Completar el texto en la farmacología de la inflamación

Completa el texto sobre la farmacología de la inflamación					
Los mecanismos inflamatorios en la microcirculación ocurren en respuesta a un rango de mediadores. El incremento del flujo sanguíneo en el tejido es mediado por vasodilatadores incluyendo _____ ocurre en las pequeñas arterias y _____.					
La formación de edema regulada por mediadores de la permeabilidad microvascular aumentada ocurre en _____. Los mediadores del incremento de la permeabilidad microvascular incluyen _____ y _____. La acumulación de neutrófilos también ocurre en las vénulas poscapilares –los mediadores quimio-tácticos incluyen _____ y _____.					
OPCIONES:	LTB ₄	C5a	PGE ₂	histamina	arteriolas
	bradicinina	Vénulas post-capilares			

VIII. GLOSARIO

AINES

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (ver non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs).

Los agentes antiinflamatorios no esteroides (AINES) son un grupo de fármacos con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Su efecto se debe a que inhiben la actividad de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y, por lo tanto, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos; los cuales se sintetizan a partir del ácido araquidónico liberado de las membranas celulares. Inducen menos efectos adversos que los agentes esteroides.

El ácido acetil salicílico es el prototipo de los AINES. El ibuprofeno, naproxen, indometacina, diclofenaco, ketoprofeno y piroxicam, entre otros, también pertenece a este grupo.

Bradicinina

Principal fuente: Por medio de la vía de la activación de las cininas del plasma.

Receptores: B₁ y B₂. El receptor B₁ es inducible (note que el edema es inhibido por el antagonista B₂, el HOE 140; pero no por el antagonista B₁, desArg9[Leu8]Bk; en la piel normal o no inflamada).

Papel patológico: Bajo estudio, evidencia de su papel en la alergia y el dolor.

Metabolismo: Captoprilo mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), la cual es una cininasa, previene la pérdida de los dos aminoácidos terminales de la bradicinina. Esto prolonga la actividad de la bradicinina y se observa como la potenciación en la formación de edema.

C5a.

Principal fuente: Por medio de la activación de la vía del complemento en plasma. Es un

potente agente quimio-atrayente de neutrófilos.

Papel patológico: bajo estudio, evidencia por presencia en enfermedades inflamatorias incluyendo la artritis reumatoide.

Captoprilo

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés). Reduce la tensión arterial elevada por medio de la inhibición del sistema de renina-angiotensina e inhibe las respuestas de la angiotensina I exógena de la presión. También potencia la presencia y así, la actividad de la bradicinina, la cual es metabolizada normalmente por la ACE.

Cimetidina

Fármaco antiulceroso que actúa inhibiendo la secreción ácida gástrica basal y nocturna por la inhibición competitiva de la acción de la histamina sobre los receptores H_2 en las células parietales. También bloquea los receptores H_2 en el tejido vascular.

Dexametasona

La dexametasona es un agente antiinflamatorio esteroideo. Estos son dependientes de la síntesis de proteínas *de novo*, de esta manera, es necesario un pretratamiento (ideal de 2 horas) con ellos para producir la inhibición del edema que se observa en el conejo. Los esteroides inhiben el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción de lipocortina, enzima que inhibe a la fosfolipasa A_2 . Se sugiere que otra proteína, la vasocortina, se produce y actúa inhibiendo la formación del edema. Los esteroides pueden suprimir la respuesta inflamatoria por medio de una variedad de mecanismo. También tiene un pequeño efecto vasodilatador en el componente inflamatorio; sin embargo, inhiben la expresión de glicoproteínas adhesivas en las células endoteliales.

Edema

Es la presencia de grandes cantidades anormales de fluidos en los espacios tisulares intercelulares del cuerpo, usualmente descrito en la acumulación de fluidos en los tejidos subcutáneos. El edema puede ser localizado,

debido a obstrucción linfática o a una permeabilidad vascular aumentada; o puede ser sistémico, debido a enfermedades como la insuficiencia renal o cardíaca.

La acumulación de fluido en el edema es designada de acuerdo al sitio; por ejemplo, la ascitis (cavidad peritoneal), hidrotórax (cavidad pleural) e hidropericardio (saco pericárdico).

Histamina

Principal fuente: Mastocitos y basófilos.

Receptores: H_1 (note que el edema es inhibido por el antagonista H_1 , mepiramina; pero no por el antagonista H_2 , cimetidina).

Papel patológico: Liberado por los mastocitos en las alergias dependientes de IgE; los antihistamínicos no sedantes (como la terfenadina) son empleados en el tratamiento de la rinitis alérgica y en condiciones agudas en la piel.

HOE 140

Antagonista del receptor B_2 de la bradicinina. Inhibe la formación de edema inducida por la bradicinina. Los antagonistas de cininas están bajo investigación para su uso en situaciones alérgicas y dolorosas.

Inhibición de la síntesis de proteínas

El uso de agentes como la ciclohexamida produce la inhibición de la síntesis de proteínas. Esto puede inhibir la síntesis de novo de los mediadores de la inflamación como la interleucina 1.

Interleucina 1 (IL-1)

Principal fuente: Células inflamatorias, especialmente macrófagos. Papel patológico: bajo estudio, evidencia de su participación en las enfermedades inflamatorias crónicas. Los efectos son dependientes de la síntesis proteica de novo y así de su lento inicio (1-2h) e inhibida por los inhibidores de síntesis de proteínas (cicloheximida). Activa las células endoteliales para estimular la expresión de glicoproteínas (expresión de selectinas e ICAM).

Interleucina 8 (IL-8)

Principal fuente: Células inflamatorias que incluyen las células endoteliales.

Papel patológico: bajo estudio. Es un potente quimioatrayente de neutrófilos.

Leucotrieno B4 (LTB4)

Principal fuente: Células inflamatorias, especialmente neutrófilos. Papel patológico: bajo estudio. Es un potente quimio-atrayente de neutrófilos. Un producto del metabolismo por medio de la vía de la 5-lipoxigenasa. Inhibición: Los esteroides inducen la síntesis de lipocortina, la cual actúa al inhibir la fosfolipasa A₂. Se dispone también de inhibidores de la 5-lipoxigenasa.

Leucotrienos (LT) C4 y D4, LTD4

Producto del metabolismo del ácido araquidónico por medio de la vía de la 5-lipoxigenasa.

Principal fuente: Alergias, evidencia de su papel en el asma. Son broncoconstrictores potentes.

Inhibición

Los esteroides inducen la síntesis de lipocortina la cual actúa al inhibir la fosfolipasa A₂. También hay inhibidores de la 5-lipoxigenasa que se emplean actualmente en el tratamiento de varias formas de asma.

Mediador

Una sustancia química (sustancia transmisora) que induce actividad en un tejido excitable, como nervio o músculo.

Mepiramina

Es un antagonista de los receptores H₁ de histamina. Inhibe la formación de edema inducida por la histamina. No tiene utilidad clínica, solo se usa como una herramienta experimental.

N-formil-metionil-leucina-fenilalanine FMLP, por sus siglas en inglés)

Principal fuente: Paredes celulares bacterianas. Es un poderoso agente quimiotáctico.

Neutrófilo

Es un granulocito, leucocito que normalmente actúa protegiendo al organismo (por ejemplo, una invasión bacteriana). Los neutrófilos se pueden acumular en gran cantidad en los sitios de inflamación y actúan favoreciendo la inflamación (proinflamatorios).

Non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs (Antinflamatorios no esteroideos, AINES)

Existe un amplio rango de antiinflamatorios no esteroideos que impiden la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por medio de la inhibición de la ciclooxigenasa. El ácido araquidónico es convertido en prostaglandinas vasodilatadoras cuando es inyectado en la piel del conejo y así potencia la formación del edema. En los experimentos mostrados, la indometacina y el ibuprofeno inhiben la capacidad del ácido araquidónico de potenciar la formación del edema, pero no de la PGE₂. Los AINES también tienen otros efectos, ya que cuando el ibuprofeno es administrado sistemáticamente al conejo, puede inhibir la acumulación de neutrófilos.

Platelet activating factor, PAF (Factor Activador de Plaquetas)

Principal fuente: Tipos de inflamación celular severos.

Receptores: Receptores específicos del PAF, efecto antagonizado por antagonistas del PAF como WEB 2086.

Papel patológico: Bajo estudio.

Prostaglandina E₂ (PGE₂)

Producto de la ciclooxigenasa y del ácido araquidónico que incrementa el flujo sanguíneo en los sitios de inflamación. Esto puede producir la potenciación de la respuesta inflamatoria. También está involucrado en los procesos dolorosos.

Sustancia P (también conocida como péptido relacionado con la neurocinina A)

Principal fuente: nervios sensitivos.

Receptores: Neurocinina NK-1, NK-2 y NK-3; cuando se activan los receptores NK-1 en las células endoteliales producen el aumento de la permeabilidad microvascular en la piel de rata, cobayo y humana, pero no la del conejo.

No se observa actividad de la sustancia P en la piel del conejo (el NB 5-HT es de alguna manera débil en el conejo, pero potente en otras especies). La sustancia P también puede activar a los mastocitos.

Papel patológico: bajo estudio, evidencia de estudios animales de su papel en la inflamación y el dolor.

Tumor Necrosis Factor (TNF). Factor de necrosis tumoral

Principal fuente: Células inflamatorias, especialmente macrófagos. Papel patológico: bajo estudio, evidencia de su papel en enfermedades inflamatorias crónicas, mecanismos similares a los de la IL-1.

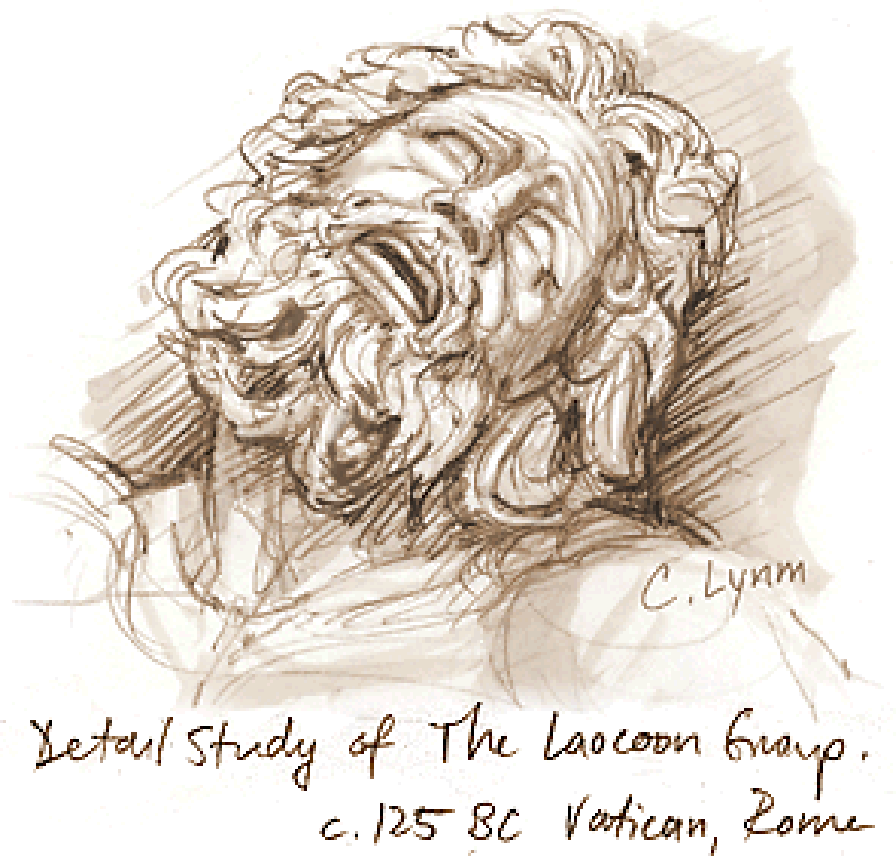
IX LECTURAS RECOMENDADAS

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2a. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Pharmacology. 5a. ed. New York: Churchill Livingstone, 2003.

Rodríguez Carranza R. Fármacos útiles en el tratamiento de los procesos inflamatorios. En: Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª edición. Rodríguez R, Campos AE, Vidrio H (eds). McGraw-Hill Interamericana, 2009: 91-98.

FARMACOLOGÍA DEL DOLOR



Rodolfo Rodríguez Carranza, Rosa Ventura-Martínez

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. COMPETENCIAS

Al final de esta sesión el estudiante:

1. Conoce la importancia de la comprensión del dolor y su tratamiento farmacológico, así como sus implicaciones clínicas.
2. Reconoce los grupos de fármacos que alivian el dolor, su mecanismo de acción, y su utilidad clínica.
3. Entiende la importancia del empleo de modelos animales para el estudio del dolor y su tratamiento.
4. Reconoce la importancia del empleo de un modelo experimental en la determinación de potencia y eficacia de los fármacos.
5. Predice para que tipo de dolos son útiles los analgésicos antiinflamatorios no esteroides y los opioides de acuerdo a su mecanismo de acción.

II. INTRODUCCIÓN

La medicina, en un porcentaje elevado de casos, se refiere al tratamiento de las manifestaciones generadas por una lesión o por una enfermedad. El síntoma que con mayor frecuencia enfrenta el médico es el dolor; sensación desagradable que experimentan inevitablemente casi todos los seres humanos y la principal razón de que consuman medicamentos. Ante la presencia de dolor el médico es requerido para su alivio y para eliminar las causas que lo generan. En esta situación el dolor asume el carácter de enfermedad y la eficacia de su tratamiento depende de la comprensión de los elementos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y psicológicos subyacentes.

La importancia que este síntoma tiene para los seres vivos y la trascendencia médica que representa su control ha generado un gran número de investigaciones que pretenden aclarar su significado e identificar los mecanismos involucrados en su génesis e integración. En las últimas décadas se han hecho avances considerables en la comprensión del dolor. Se ha confirmado que

es uno de los mecanismos de alarma más valiosos del organismo, se han delineado sus vías neurofisiológicas, y se han identificado un buen número de sustancias involucradas en este proceso (sustancia P, prostaglandinas, bradicinina, endorfinas, entre otras). De ellas, conviene subrayar, por su importancia, a las endorfinas, péptidos endógenos con efectos biológicos muy semejantes a los descritos para los opioides y que parecen actuar como neurotransmisores o neuromoduladores en diversos sistemas fisiológicos, entre ellos los relacionados con el dolor y la analgesia.

El manejo del dolor es un problema típicamente interdisciplinario, que va desde el empleo de medicamentos de fácil administración hasta procedimientos neuroquirúrgicos muy complicados.

Afortunadamente, en la mayoría de los casos se le puede controlar con fármacos capaces de inducir un estado de analgesia; es decir, insensibilidad o disminución de la sensación al dolor. A los fármacos capaces de aliviar el dolor, sin alterar significativamente el estado de conciencia, se les denomina analgésicos.

De hecho, existe un gran número de fármacos que, a través de mecanismos diversos, alivian el dolor; sin embargo, sólo se consideran como tales a los medicamentos que pertenecen a alguno de los siguientes grupos: 1.

Analgésicos antiinflamatorios-antipiréticos no esteroides (AINES), cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico; y 2. Analgésicos opioides.

Dentro de éstos se distinguen dos subgrupos: a) agonistas, cuyo prototipo es la morfina; y b) agonistas-antagonistas, de los cuales la nalbufina tiene utilidad clínica como analgésico. Los AINES y los analgésicos opioides se distinguen entre sí claramente por sus propiedades farmacológicas y por su utilidad clínica.

Por otro lado, conviene destacar que, a pesar de la búsqueda sistemática de analgésicos más eficaces y seguros, el ácido acetilsalicílico y la morfina continúan siendo prototipo de sus respectivos grupos. En particular, no ha sido posible encontrar una sustancia analgésica tan

potente como la morfina y que carezca de sus reacciones adversas.

a. Medición del dolor y de la analgesia en la clínica. El dolor puede provocarse por diversos procedimientos; sin embargo, la única estimación confiable de su presencia e intensidad es la comunicación verbal del individuo que sufre la experiencia. A nivel clínico, el efecto analgésico se puede cuantificar en dos modelos generales de dolor: el experimental y el patológico. En el primero se aplica un estímulo nociceptivo y se determinan los cambios en el umbral al dolor producidos por la administración de un analgésico. Este tipo de procedimientos tienen la ventaja de ser reproducibles, confiables y precisos; sin embargo, su utilidad es limitada, ya que no reproduce fielmente la situación clínica. En el segundo caso, el dolor patológico representa la verdadera circunstancia en que este tipo de fármacos ejercen su efecto benéfico y constituye el procedimiento más útil para la valoración del efecto analgésico. Sin embargo, conlleva un gran número de variables difíciles de controlar y su empleo requiere de diseños experimentales relativamente complicados.

b. Medición del dolor y de la analgesia en los animales de laboratorio. En los animales de laboratorio la presencia de dolor sólo se puede inferir de las respuestas que se observan después de la aplicación de un estímulo nociceptivo. El tipo de respuestas observadas se pueden agrupar en tres categorías:

- i. Músculo-esqueléticas (sacudida muscular, movimientos locomotores y de escape).
- ii. Autonómicas (taquicardia, taquipnea, salivación, midriasis, defecación, hipertensión).
- iii. Conductuales (psíquicas) que incluyen: agresividad, vocalización, forcejeo y escape.

Desde el punto de vista experimental estas últimas son las más útiles y se estima que

representan una integración central del estímulo original.

El empleo de animales de laboratorio para la valoración de analgésicos se inició en 1929. Haffner propuso el empleo de un método sencillo y reproducible en el que el estímulo nociceptivo se genera por la aplicación de una pinza arterial en la base de la cola del ratón y en el que se considera a la vocalización y al mordisqueo de la pinza como manifestaciones de una “experiencia dolorosa” (Figura 1). Se demostró que solo los analgésicos de tipo opioide como la morfina, en dosis no tóxicas, inhiben claramente la respuesta conductual al estímulo nociceptivo. La pinza se le retira al animal en el momento en que éste desarrolla la conducta nociceptiva ó por un máximo de 30 segundos.



Figura 1. Prueba de analgesia en el modelo de pinzamiento de la cola (“tail-clip”, Haffner, 1929).

Para la evaluación del efecto analgésico de sustancias químicas, éstas se administran 15 minutos antes de la aplicación del estímulo nocivo. Se cuantifica el número de ratones que no muestran la respuesta nociceptiva dentro de los 30 segundos posteriores a la colocación de la pinza arterial, considerando esto como un efecto analgésico. Los resultados se expresan como el porcentaje de ratones que presentan analgesia después de una dosis determinada del analgésico.

En la Figura 2 se muestran las gráficas de la administración intraperitoneal y subcutánea de morfina, petidina, y metadona; su mezcla racémica ($\pm$ metadona) y sus racematos (-metadona y + metadona), en el ratón utilizando este modelo experimental. En el eje de las abscisas se muestra el logaritmo de la dosis en mg/kg y en el eje de las ordenadas se muestra la respuesta en probitas (Bianchi y cols., 1954).

Con relación a lo anterior conteste las siguientes preguntas:

1. Las curvas dosis-respuesta (CDR) que se construyen con este modelo experimental ¿son de tipo gradual o cuantal?

2. Defina dosis efectiva 50 (DE₅₀)

3. A partir de las DE₅₀'s del Cuadro 1, determine la *potencia relativa de los fármacos con relación a la morfina (el analgésico opioide prototipo), en cada vía de administración.

4. ¿Cuántos ratones en total se utilizaron en este estudio y qué opina al respecto?

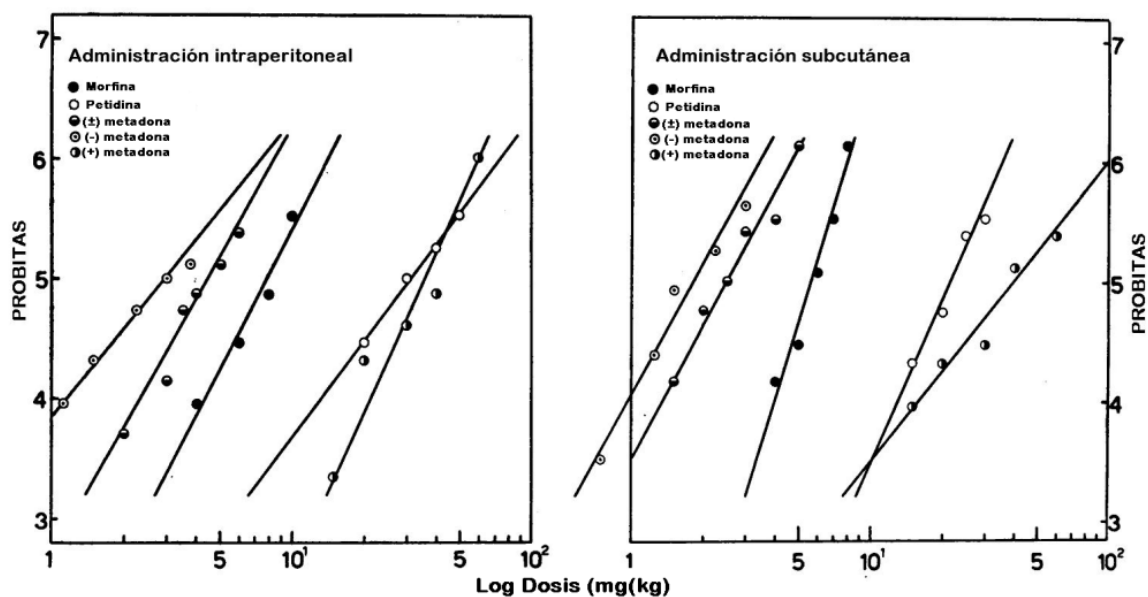


Figura 2. Efecto de varios analgésicos opioides en el modelo de pinzamiento de la cola ("tail-clip", Bianchi y Franceschini, 1954).

En el Cuadro 1 se muestran las DE₅₀'s de la morfina, peptidina, (meperidina) y metadona administradas por vía subcutánea e intraperitoneal. A partir de estos datos se puede determinar la potencia relativa de los fármacos con relación a la morfina (el analgésico opioide prototipo).

*Nota: El cálculo de la potencia relativa de dos o más fármacos se basa en medir el grado de desplazamiento de sus respectivas curvas dosis respuesta en el eje de abscisas. Generalmente, para calcular este parámetro se utilizan las dosis ó concentraciones efectivas 50 (DE₅₀ o CE₅₀): además de contar con un fármaco de referencia. Se calculan con la siguiente formula:

$$\text{Potencia Relativa} = \frac{\text{DE}_{50} \text{ Fármaco de referencia}}{\text{DE}_{50} \text{ Fármaco a comparar}}$$

Cuadro 1 ACTIVIDAD ANALGÉSICA (INTENSIDAD) EN RATONES: DE₅₀				
Fármaco	Vía de administración			
	Subcutánea		Intraperitoneal	
	DE ₅₀ mg/kg	No. de ratones	DE ₅₀ mg/kg	No. de ratones
Morfina	5.7	65	7.8	80
Petidina	21.5	80	31.0	80
(±) metadona	2.5	75	4.4	110
(-) metadona	1.8	75	2.9	100
(+) metadona	40.0	100	36.0	100

Modificado de Bianchi y Franceschini, 1954

A partir de la propuesta inicial de Haffner, se han desarrollado más de un centenar de modelos experimentales para el estudio del efecto analgésico; dichos modelos se fundamentan esencialmente en las consideraciones establecidas por dicho autor.

Estos modelos difieren en varios aspectos:

- i. Método de estimulación. El estímulo nociceptivo puede producirse por medios mecánicos, térmicos, eléctricos o químicos.
- ii. Sitio donde se aplica el estímulo: piel, conjuntiva, articulación, etcétera.
- iii. Especie empleada: rata, ratón, perro, etcétera.
- iv. Tipo de respuesta que se utiliza como criterio de dolor.
- v. Momento de administración del fármaco en estudio.
- vi. Criterio de efecto analgésico, el cual lo establece el investigador.

En general, se considera que un fármaco tiene propiedades analgésicas cuando, en dosis no tóxicas, suprime la respuesta conductual, eleva el umbral o el tiempo de reacción al estímulo nociceptivo.

A continuación se describen brevemente otros modelos experimentales utilizados a nivel preclínico para la evaluación de los fármacos analgésicos.

1. Prueba del estiramiento corporal inducido por la acetilcolina (ACh). Esta prueba consiste en la inducción de una conducta nociceptiva en ratones por la administración intraperitoneal de un agente químico como la acetilcolina (3.2 mg/kg). La administración de la ACh desarrolla una conducta que se caracteriza por contracciones abdominales conocidas como estiramientos y descritos como la extensión exagerada de los músculos abdominales combinado con el arqueado de la espalda, alargamiento del cuerpo y la extensión de los miembros traseros (*Figura 3*). Por su sensibilidad, este modelo tiene la ventaja de permitir la evaluación del efecto producido por analgésicos del grupo de los AINE's.

Tras la administración de la acetilcolina, los ratones se colocan en cajas de plástico individuales (transparentes) y se procede a contar el número de estiramientos producidos en los animales en un periodo de 2 minutos. Los fármacos a evaluar se administran 15 minutos antes de la administración de la acetilcolina y se cuantifica el número de estiramientos producidos por ésta en periodos de 2 minutos. Se considera que el fármaco produce un efecto analgésico cuando los animales tratados no presentan ningún estiramiento en el periodo de observación. Los resultados se expresan como el porcentaje de analgesia, que se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ analgesia} = \frac{\# \text{ estiramientos}_{\text{CONTROL}} - \# \text{ estiramientos}_{\text{TRATADO}}}{\# \text{ estiramientos}_{\text{CONTROL}}} \times 100$$

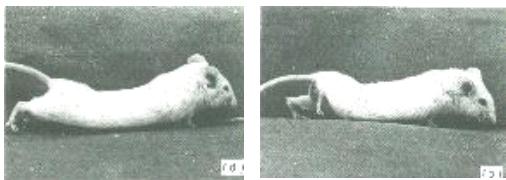


Figura 3. Prueba de estiramiento abdominal inducido por la acetilcolina en ratón ("writhing test" Collier y cols., 1968).

En el Cuadro 2 se muestran los resultados de la actividad antinociceptiva (analgésica) de varios fármacos (clonixina, diclofenaco, dipirona, ketorolac, morfina y piroxicam), así como sus DE_{50} .

Cuadro 2. Actividad antinociceptiva de varios fármacos en el modelo de estiramiento abdominal en ratones		
	A	Potencia relativa
Fármacos	DE_{50} (mmol/kg, iv)	(en comparación con morfina)
Clonixina	0.014	0.070
Diclofenac	0.031	0.032
Dipirona	0.205	0.005
Ketorolac	0.059	0.017
Morfina	0.001	1
Piroxicam	0.054	0.019

Modificada de Rodríguez y cols., 1995

Con relación a lo anterior conteste lo siguiente:

1. Coloque en orden creciente de potencia (del más al menos potente) los fármacos evaluados en este estudio.

2. De acuerdo a las DE_{50} y las potencias relativas del cuadro 2 ¿De qué lado del gráfico (izquierda ó derecha) se encontraría la CDR de la morfina en relación a las CDR's de los otros fármacos?

3. Mencione brevemente el mecanismo de acción de los analgésicos tipo opioide, como la morfina; y de los analgésicos tipo AINE's, como el diclofenaco.

2. Prueba de la plancha caliente. Esta prueba consiste en colocar a los ratones en una placa ó plancha metálica (estímulo térmico) que se encuentra ajustada a 55 ± 0.5 °C y está rodeada con un cilindro de vidrio transparente (Figura 4) para mantener al animal en la superficie caliente.

El estímulo térmico a la temperatura empleada produce dos componentes conductuales (conducta nociceptiva) que se cuantifican en término de sus tiempos de reacción, estos son: la lamida de las patas y la conducta de escape, que se identifica cuando el animal comienza a saltar tratando de escapar del cilindro.



Figura 4. Prueba de plancha caliente (Hot-plate) en ratones, Eddy y Leimbach, 1953).

En este modelo, los fármacos a evaluar se administran 15 minutos antes de colocar a los animales sobre la plancha caliente y se cuantifica el tiempo que tarda el animal en mostrar la conducta nociceptiva. El tiempo máximo que los animales permanecen sobre la placa metálica es de 40 segundos, si los

animales no responden en el transcurso de este tiempo son retirados de la placa y se considera una analgesia del 100%. Los resultados se expresan como el porcentaje de máximo efecto posible (% MPE, por sus siglas en inglés) que se determina en cada intervalo de tiempo con la siguiente fórmula:

$$\% \cdot \text{MPE} = \frac{\text{Latencia}_{\text{TRATADO}} - \text{Latencia}_{\text{CONTROL}}}{40 - \text{Latencia}_{\text{CONTROL}}} \times 100$$

En la Figura 5 se muestran las CDR de la actividad antinociceptiva (analgésica) que producen varios fármacos (clonidina, diclofenaco, dipirona, ketorolac, morfina y piroxicam). Las respuestas están expresadas como área bajo la curva (unidades de área) de los cursos temporales, a un estímulo térmico en ratones. Cada punto representa la media de 10 animales, las líneas verticales representan el 95% del intervalo de confianza (Rodríguez y cols., 1995).

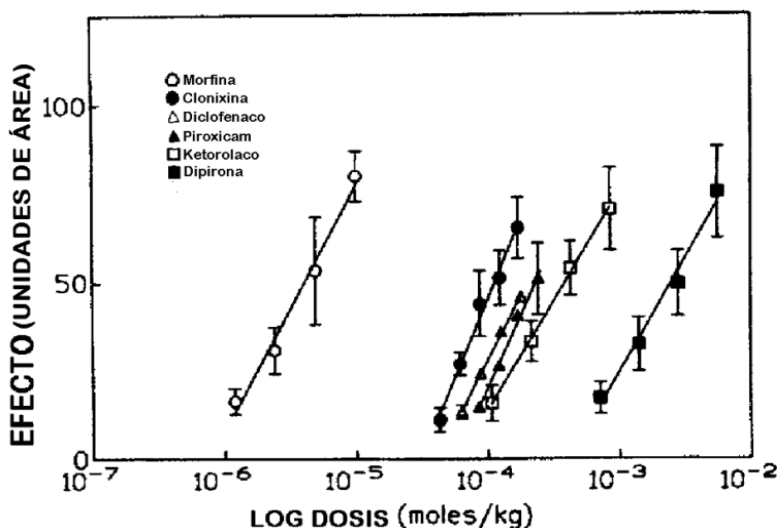


Figura 5. Efecto de varios analgésicos en el modelo de la plancha caliente (Rodríguez y cols.,1995)

Con relación a lo anterior conteste lo siguiente:

1. Las curvas dosis respuesta que se construyen con este modelo experimental ¿son de tipo gradual o cuantal?

2. Con relación a su respuesta anterior, defina DE₅₀

3. De acuerdo a las CDR's, coloque en orden creciente de eficacia (del menos al más eficaz) los fármacos evaluados en este estudio.

3. Prueba de la sacudida de la cola (Tail-flick). Esta prueba consiste en aplicar sobre la cola de la rata un estímulo de calor radiante regulable que proviene de una fuente de poder infrarroja. La respuesta que provoca la aplicación de este estímulo nocivo es un movimiento vigoroso de sacudida de la cola, tratando de retirarla del estímulo que le está produciendo molestia al animal. En el momento de iniciar la aplicación del calor se activa un cronómetro digital sensible al movimiento, que permite determinar el tiempo que demora el animal en sacudir la cola (tiempo de latencia) y es la medida que se utiliza para evaluar el efecto analgésico. La intensidad de la fuente de calor se regula en un valor constante para todo el curso del experimento ($55 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

Los fármacos a evaluar se administran 20 minutos antes de colocar a los animales sobre el aparato que proporciona el estímulo térmico (Figura 6) y se registra el tiempo que tarda el animal en mostrar la conducta nociceptiva (sacudida de la cola). El tiempo máximo que los animales permanecen sobre la fuente de calor es de 10 segundos, si los animales no responden en el transcurso de este tiempo son retirados del aparato y se considera una analgesia del 100%. En este modelo experimental el porcentaje de máximo efecto posible (% MPE, por sus siglas en inglés) se determinó en cada intervalo de tiempo con la siguiente fórmula:

$$\% \cdot \text{MPE} = \frac{\text{Latencia}_{\text{TRATADO}} - \text{Latencia}_{\text{CONTROL}}}{10 - \text{Latencia}_{\text{CONTROL}}} \times 100$$



Figura 6. Prueba de la sacudida de la cola (Tail-flick) en rata (D'Amour y Smith, 1941).

En la Figura 7 se muestra el efecto de diferentes dosis de morfina, tapentadol y tramadol (analgésicos opioides) administrados por vía intravenosa en ratas en el modelo de la sacudida de la cola. Los datos muestran el porcentaje de máximo efecto posible (% MPE). También se muestran las DE_{50} de cada fármaco (Tzschentke y cols., 2009).

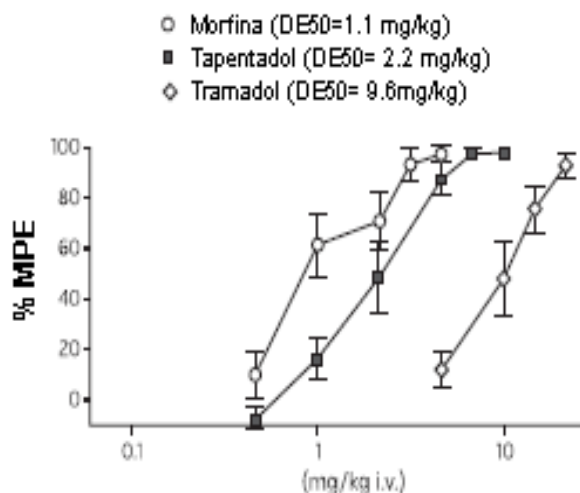


Figura 7. Efecto de varios analgésicos en el modelo de sacudida de la cola (Tzschentke y cols., 2009).

Con relación a lo anterior conteste lo siguiente:

1. ¿Qué tipo de estímulo nociceptivo se emplea en el modelo de sacudida de la cola?

2. De acuerdo a las CDR's, coloque en orden creciente de potencia (del menos al más potente) los fármacos evaluados en este estudio.

3. De acuerdo a las CDR's, coloque en orden creciente de eficacia (del menos al más eficaz) los fármacos evaluados en este estudio.

4. Prueba de Randall-Sellito en rata. En este modelo se utiliza un estímulo mecánico como estímulo nocivo y consiste en la presión que ejerce una pieza cónica terminada en punta roma sobre la región central de la pata posterior derecha de la rata (Figura 8). Con el propósito de sensibilizar la pata del animal en

la que se va a aplicar la presión, se le administra, previamente, por vía subcutánea, carragenina, un agente inflamatorio. La presión que se aplica en la pata del animal se va incrementando de forma lineal por el desplazamiento de un peso a través de una barra escalada en centímetros, sobre la que

realiza un efecto de palanca que se transmite a la extremidad del animal. El animal está sujeto durante la prueba de manera que puede mover libremente la pata. Cuando el animal percibe el estímulo nociceptivo, como consecuencia del incremento de la presión, desarrolla una respuesta de retirada de la pata. En este modelo se cuantifica la presión máxima soportada por el animal antes de retirar la pata y es expresada en cm (1 cm = 30 g de fuerza). Este modelo permite la evaluación de los dos principales grupos de analgésicos: AINE's y opioides.

Los fármacos a evaluar se administran 15 minutos antes de someter a los animales al estímulo nocivo y se registra la presión en la cual se produce la respuesta de retirada de la pata ó cuando el animal comienza a vocalizar (conducta nociceptiva). La presión máxima a que la pata de los animales es sometida es 9 cm, si los animales no responden a esa presión se retirados del aparato y se considera una analgesia del 100%. En este modelo experimental el porcentaje de máximo efecto posible (% MPE, por sus siglas en inglés) se determina en cada intervalo de tiempo con la siguiente fórmula:

$$\% \cdot \text{MPE} = \frac{\text{Presión (cm)}_{\text{TRATADO}} - \text{Presión (cm)}_{\text{CONTROL}}}{9 - \text{Presión (cm)}_{\text{CONTROL}}} \times 100$$



Figura 8. Prueba de Randall-Selitto en rata (Randall y Selitto, 1957).

5. Prueba de la disfunción inducida por el dolor en rata. Este modelo representa una adaptación, útil y práctica, del modelo en perros desarrollado en 1968 (Rodríguez y Pardo; 1968) ya que sigue los mismos

principios y fundamentos del PIFI (Pain Induced Functional Impairment). El modelo en perros fue considerado como un avance significativo en el estudio experimental del efecto analgésico, ya que a diferencia de los modelos tradicionales, el fármaco se administra en presencia de dolor y se evalúa su capacidad para aliviarlo como ocurre en la clínica.

En el modelo en ratas, que aquí se describe, consiste en la administración de una suspensión de ácido úrico al 30% en la articulación fémor-tibio-rotular de la pata derecha de la rata (Figura 9-A) y en la disfunción que se genera a través del tiempo en el animal. La funcionalidad de las patas de las ratas es cuantificada a través de unos electrodos que se les coloca en ambas patas traseras a los animales. Los electrodos se conectan a un sistema computarizado que cuantifica el tiempo de contacto de las patas de las ratas. Después de colocarles los electrodos, los animales se colocan en un cilindro rotatorio de acero inoxidable y se hacen caminar por dos minutos cada 30 minutos (Figura 9-B). Aproximadamente 2 horas después de la administración del ácido úrico, se desarrolla un proceso doloroso e inflamatorio en la pata administrada que impide que el animal utilice esa extremidad para caminar. En la Figura 9-C se muestra un animal al cual se le administró ácido úrico (izquierda) y un animal control (sin ácido úrico, derecha).

Como ya se mencionó, a diferencia de los modelos anteriormente descritos, en éste, los analgésicos se administran cuando el animal ya presenta el proceso doloroso (aproximadamente 2 horas después de la administración del ácido úrico), de manera que, si el compuesto administrado produce un efecto analgésico, se observa la recuperación paulatina de la funcionalidad de la pata de la rata (Figura 10). El efecto del analgésico se determina cada 30 minutos durante 4 horas.



Figura 9. Prueba de disfunción inducida por dolor en rata (PIFIR por sus siglas en inglés (López-Muñoz y cols; 1993).

Los resultados se expresan como % de índice de funcionalidad ó % de analgesia, que se calculan con la siguiente fórmula:

$$\%IF \cdot \%Analgesia = \frac{\text{Tiempo de contacto de la pata lesionada} \cdot \text{con ácido úrico (derecha)}}{\text{Tiempo de contacto de la pata no lesionada} \cdot \text{sin ácido úrico (zquierda)}} \times 100$$

Se grafican los cursos temporales de la dosis administrada del analgésico y se determina el área bajo la curva (ABC) por el método de los trapezoides de cada dosis para determinar el efecto total durante las cuatro horas (Figura 10). Esta ABC se expresa en % de ABC, donde el 100% corresponde a 375 unidades de área. Con estos datos se construyen las curvas dosis respuesta del analgésico evaluado.

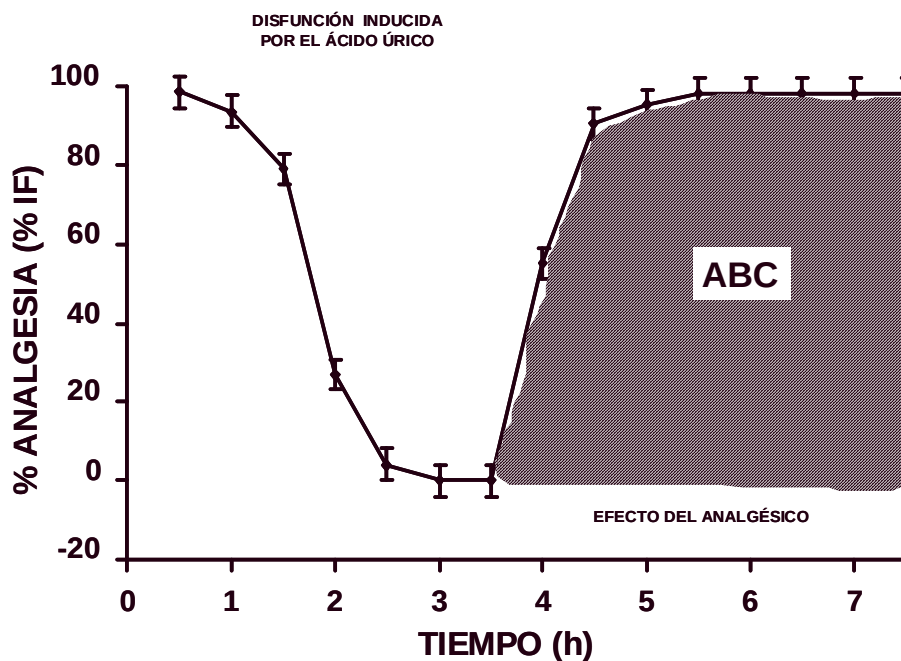


Figura 10. Representación gráfica del efecto del estímulo nociceptivo y del efecto analgésico en el modelo de disfunción inducida por el dolor en rata.

La mayoría de los modelos experimentales disponibles sólo son sensibles al efecto de analgésicos poderosos del tipo de los opioides y solamente algunos de ellos tienen la sensibilidad suficiente para detectar la actividad de analgésicos débiles como el ácido acetilsalicílico; de éstos últimos, cabe destacar por su sencillez el procedimiento del estiramiento corporal inducido por la acetilcolina en el ratón, y, por su especificidad, el método del disfunción inducida por dolor en el perro y en la rata, procedimientos que mejor reproducen la situación del dolor patológico en la clínica.

III. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer los procedimientos útiles en el estudio del dolor y su control farmacológico.
2. Fortalecer el conocimiento sobre las propiedades farmacológicas de los analgésicos.

IV. DESARROLLO DEL EJERCICIO

En esta sesión se estudiará el efecto de dos fármacos que tienen en común la capacidad de aliviar el dolor: ácido acetilsalicílico y morfina. Estos fármacos difieren en cuanto a su mecanismo de acción, eficacia, su potencia relativa y usos clínicos. Para dicho estudio se utilizará el modelo de disfunción inducida por dolor en rata (PIFIR).

Datos de índice de funcionalidad

Acido acetilsalicílico 31.6 mg/kg, p.o.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	1.42	31.93	14.96	14.06	14.24	14.21	8.21	0.74	11.31	13.96
2	0.00	1.93	0.02	0.02	0.07	0.01	0.01	1.20	0.41	0.46
3	0.92	0.60	19.11	0.62	0.01	0.12	0.01	0.69	0.04	2.89
4	6.85	4.26	11.82	14.75	8.10	3.45	16.97	8.36	3.61	9.73
5	0.05	14.85	13.52	0.00	0.01	0.00	0.00	2.38	0.31	4.13
6	9.56	19.46	6.91	1.35	1.14	0.01	0.00	0.01	0.01	4.49

Para el desarrollo del ejercicio se proporcionan datos reales tomados de la literatura y, en cada caso, se indican los pasos a seguir.

1. Disfunción inducida por dolor en rata (PIFIR). A continuación se muestran los datos de índice de funcionalidad de ratas administradas con diferentes dosis de ácido acetilsalicílico (31.6, 56.2, 100, 177 y 316.2 mg/kg, p.o.) y morfina (1, 1.8, 3.2, 5.6, 10 y 18 mg/kg, s.c.) dos horas después de la administración de ácido úrico en la pata derecha de los animales.

Con estos datos, usted deberá:

1. Calcular el promedio y el error estándar (E.E.) del índice de funcionalidad y las áreas bajo la curva (ABC) de cada dosis de los analgésicos a cada tiempo y anotarlos en la tabla de la sección de resultados.
2. Construir los cursos temporales de las diferentes dosis para cada fármaco (uno para ácido acetilsalicílico y otro para morfina).
3. Construir las curvas dosis respuesta del ácido acetilsalicílico y morfina utilizando las ABC.
4. Determinar la DE_{50} de cada fármaco.
5. Aplicar una t de Student de dos colas para muestras independientes para determinar la diferencia estadística en la potencia y eficacia de ambos fármacos.

Acido acetilsalicílico 56.2 mg/kg, p.o.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.70	47.55	16.94	13.46	5.10	3.17	1.08	1.52	0.54	11.92
2	0.25	13.18	20.98	7.73	11.44	17.99	18.00	2.70	0.00	12.29
3	8.80	80.74	38.04	39.08	20.83	26.69	16.00	13.51	18.86	33.16
4	0.00	30.73	51.05	42.86	22.57	23.43	23.10	18.96	27.20	30.17
5	0.00	0.64	15.93	6.35	13.14	26.56	9.50	21.59	24.71	14.14
6	0.48	10.08	30.00	25.87	21.72	21.03	15.00	13.00	11.56	19.03

Acido acetilsalicílico 100 mg/kg, p.o.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.59	46.33	58.14	52.14	14.96	23.41	7.67	6.64	3.91	28.21
2	0.29	40.82	66.67	60.52	49.49	55.53	34.75	22.62	9.14	44.68
3	0.00	34.48	51.20	64.40	44.05	54.35	18.98	27.13	13.13	40.16
4	0.60	29.07	48.15	42.45	34.32	50.10	33.33	21.36	16.90	35.67
5	0.30	45.30	51.30	60.13	30.30	43.50	20.14	18.50	13.17	36.79
6	0.50	27.07	51.20	45.14	33.60	46.80	13.12	21.36	15.90	32.87

Acido acetilsalicílico 177.8 mg/kg, p.o.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.00	48.38	70.27	68.36	62.21	65.30	51.07	38.63	36.11	56.30
2	1.76	56.81	69.30	54.87	76.06	67.35	57.56	44.21	21.32	58.36
3	1.00	70.73	79.54	63.37	36.42	45.50	39.84	45.82	35.26	53.25
4	0.28	48.86	85.04	52.22	73.73	68.30	41.26	23.03	25.95	54.07
5	2.23	50.03	86.03	74.99	57.31	55.10	41.37	21.03	29.83	53.59
6	2.59	66.62	46.90	63.55	55.22	35.81	39.48	42.59	30.34	48.88

Acido acetilsalicílico 316.2 mg/kg, p.o.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.00	48.38	70.27	88.36	82.21	85.30	71.07	58.63	36.11	69.64
2	1.76	36.81	69.30	64.87	86.06	87.35	87.56	74.21	81.32	73.03
3	1.00	40.73	59.54	63.37	56.42	45.50	49.84	45.82	35.26	50.58
4	0.28	35.86	75.04	82.22	73.73	68.30	51.26	43.03	45.95	60.34
5	2.23	40.03	76.03	74.99	57.31	55.10	51.37	55.03	49.83	58.12
6	2.59	36.62	46.90	63.55	55.22	35.81	39.48	42.59	30.34	44.88

Morfina 1.0 mg/kg, s.c.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	2.00	31.93	22.96	12.06	14.24	14.21	8.21	5.00	4.00	14.82
2	0.00	11.93	13.02	4.02	5.07	0.01	0.00	0.00	0.00	4.54
3	1.00	10.60	9.11	2.62	3.01	0.12	0.00	0.00	0.00	3.46
4	0.00	4.26	5.82	10.75	18.10	0.45	0.00	0.00	0.00	5.25
5	0.00	14.85	3.52	5.00	10.01	0.00	0.00	0.00	0.00	4.45
6	5.00	9.46	5.91	2.35	1.14	0.01	0.00	0.00	0.00	2.85

Morfina 1.8 mg/kg, s.c.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.70	37.55	15.94	15.46	15.10	23.17	10.08	1.60	0.54	15.94
2	0.25	33.18	21.98	17.73	10.44	18.00	19.00	12.70	10.00	18.42
3	8.80	30.74	35.04	29.08	19.83	25.69	26.00	11.51	18.86	25.56
4	0.00	20.73	59.05	52.86	25.57	22.43	13.10	19.96	17.20	29.64
5	0.00	7.64	25.93	36.35	12.14	25.56	19.50	21.59	24.71	23.49
6	0.48	10.08	34.00	23.87	22.72	29.03	17.00	15.00	11.56	21.03

Morfina 3.2 mg/kg, s.c.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.59	56.33	48.14	62.14	24.96	23.41	7.67	5.65	4.00	30.75
2	0.29	50.82	56.67	70.52	39.49	65.53	34.75	20.62	8.14	45.68
3	0.00	24.48	61.20	74.40	54.05	64.35	18.98	17.13	15.13	42.96
4	0.60	39.07	58.15	42.45	34.32	70.10	33.33	29.36	17.90	42.14
5	0.30	55.30	61.30	63.13	40.30	63.50	20.14	21.50	12.17	44.19
6	0.50	37.07	51.20	35.14	23.60	26.80	15.12	21.36	14.90	29.07

Morfina 5.6 mg/kg, s.c.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.00	45.38	71.27	79.36	62.21	35.30	31.07	28.63	35.11	49.44
2	1.76	55.81	70.30	65.87	86.06	37.35	37.56	24.21	11.32	51.16
3	1.00	71.73	69.54	62.37	46.42	25.50	29.84	25.82	15.26	45.25
4	0.28	58.86	83.04	93.00	83.00	48.30	21.26	13.03	5.95	53.81
5	2.23	55.03	82.03	75.22	67.31	45.10	51.37	21.03	9.83	53.75
6	2.59	75.62	36.90	53.55	45.22	25.81	19.48	22.59	10.34	38.08

Morfina 10 mg/kg, s.c.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.00	68.38	89.27	85.36	93.21	83.30	92.07	58.63	46.11	79.10
2	0.76	75.81	89.30	95.87	87.06	77.35	94.00	85.21	71.32	85.42
3	1.18	70.73	79.54	75.37	77.42	66.00	71.84	55.82	45.26	69.32
4	0.28	65.00	98.04	85.22	87.73	79.30	74.26	51.03	35.95	74.49
5	2.23	90.03	95.03	85.99	89.31	73.10	62.37	47.03	60.83	76.59
6	2.59	46.62	70.00	65.55	65.22	45.81	39.48	32.59	25.34	50.56

Morfina 18 mg/kg, s.c.										
	Tiempo (h)									%ABC
Rata	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
1	0.00	72.38	90.27	98.36	92.21	95.30	81.07	88.63	76.11	87.50
2	1.76	76.81	99.30	84.87	86.06	97.35	87.56	94.21	81.50	89.04
3	1.00	90.73	89.54	83.37	96.42	85.50	99.84	75.82	85.26	88.58
4	0.28	65.86	95.04	92.00	93.73	88.30	81.26	73.00	75.95	83.64
5	2.23	90.03	96.03	84.99	97.31	75.10	81.50	81.03	69.83	85.61
6	2.59	46.62	56.90	63.55	55.22	38.81	40.48	42.59	30.50	48.09

V. RESULTADOS

Acido acetilsalicílico 31.6 mg/kg, p.o.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Acido acetilsalicílico 56.2 mg/kg, p.o.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Acido acetilsalicílico 100 mg/kg, p.o.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Acido acetilsalicílico 177.8 mg/kg, p.o.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Acido acetilsalicílico 316.2 mg/kg, p.o.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Morfina 1.0 mg/kg, s.c.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Morfina 1.8 mg/kg, s.c.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Morfina 3.2 mg/kg, s.c.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Morfina 5.6 mg/kg, s.c.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Morfina 10 mg/kg, s.c.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

Morfina 18 mg/kg, s.c.										
	Tiempo									%ABC
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	
Promedio										
E.E.										

VI. DISCUSIÓN

VII. PREGUNTAS

De acuerdo a los resultados obtenidos conteste lo siguiente:

1. ¿Qué tipo de estímulo nociceptivo se emplea en el modelo de disfunción inducida por dolor en rata (PIFIR)?

2. Las curvas dosis respuesta que se construyen con este modelo experimental ¿son de tipo gradual o cuantál?

3. De acuerdo a las CDR's, coloque en orden creciente de potencia (del menos al más potente) los fármacos evaluados en este estudio.

4. De acuerdo a las CDR's, coloque en orden creciente de eficacia (del menos al más eficaz) los fármacos evaluados en este estudio.

5. De acuerdo al análisis estadístico ¿cuál es el fármaco más potente y cuál el más eficaz?

VIII. REFERENCIAS

Bianchi C, Franceschini J. Experimental Observations on Haffner's method for testing analgesic drugs. *Brit J Pharmacol* 1954;9:281-4.

Collier HOJ, Dinneen LC, Johnson CA, Schneider C. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br J Pharmacol Chemother* 1968;32:295-310.

D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941, 72:74-9.

Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics: II Dithenylbutenyl and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953;107:385-93.

Haffner F. Experimentelle Prüfung schemersztillender Mittel. *Dtsch Med Wochenschr* 1929;55:731-3.

López-Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda-Hernández G, Villareal JE. A new model to assess analgesic activity: pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR). *Drug Dev Res* 1993;28:169-5.

Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1957;111:409-19.

Rodríguez R, Medina M, Rojas Y. Comparative efficacy and Safety of intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs in two animal models of pain. *Drug Dev Res* 1995; 36:136-140.

Rodríguez R, Pardo EG. Drug reversal of pain induced functional impairment. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1968; 172: 148-160.

Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, Schiene K, Okamoto A, Upmalis D, Weber H, Lange C, Stegmann JU, Kleinert R. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009; 45:483-96.

IX. LECTURAS RECOMENDADAS

Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-58.

Casey KL. Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of human brain *Prog Brain Res* 2000, 129:277-87.

Everts B, Wahrborg P, Hedner T. COX-2-specific inhibitors. The emergency of a new class of analgesic and anti-inflammatory drugs. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 531-43.

Follin SL, Charland SL. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1068-76.

Ingram SL. Cellular and molecular mechanisms of opioid action. *Prog Brain Res* 2000; 129:483-92.

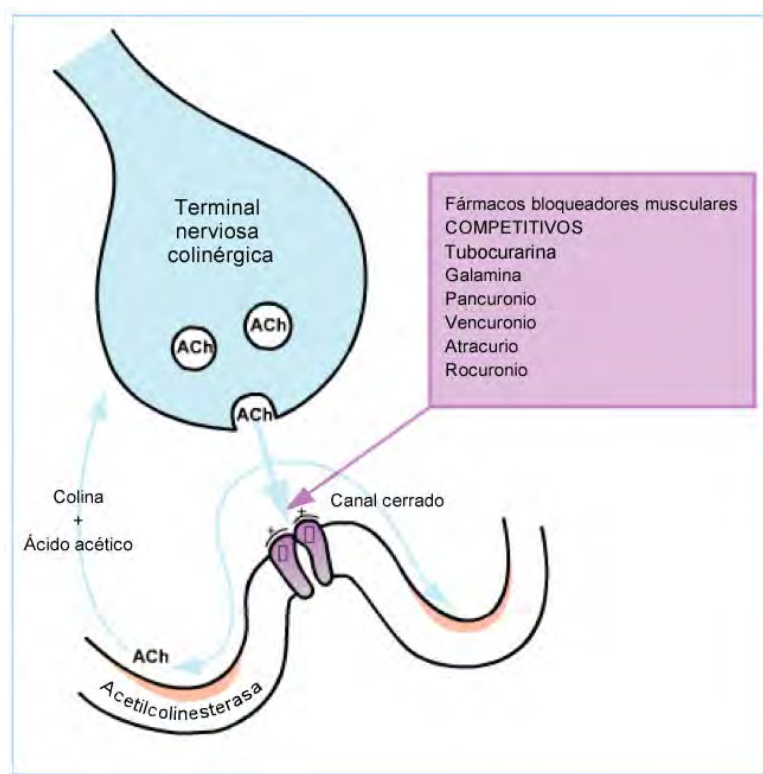
McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229-32.

Rodríguez Carranza R, Vidrio LH, Campos SAE. Guía de farmacología y terapéutica, 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 2009.

Smith BH, Hopton JL, Chambers WA. Chronic pain in primary care. *Fam Pract* 1999;16:475-82.

FARMACOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Título original: Neromuscular Pharmacology. David Dewhurst, Godfrey Collins, Stewart Cromar.
Software produced with financial support from the Lord Dowding Fund (NAVS). © Sheffield BioScience Programs (MM)*



*Traducción y adaptación: Fausto Alejandro Jiménez Orozco, María Juana García Mondragón, Claudia Gómez Acevedo

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

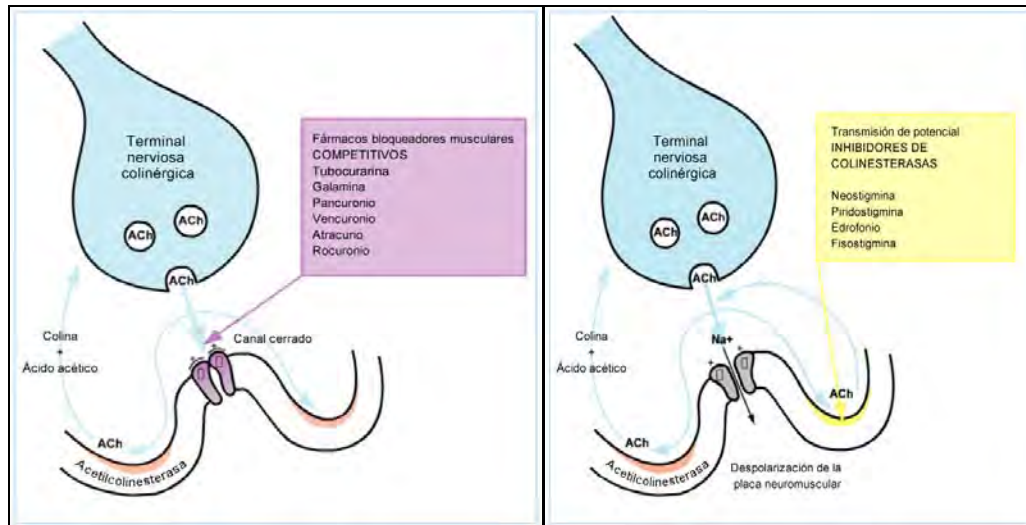
I. INTRODUCCIÓN

i. Manual para el estudiante

Los fármacos pueden bloquear la transmisión neuromuscular tanto por la inhibición de la síntesis o liberación de acetilcolina de la terminal del nervio motor, como por interferencia postsináptica con los receptores de acetilcolina. Todos los agentes útiles en la terapéutica tienen sus acciones primarias en la terminación de la placa motora y son clasificados en:

1. Agentes no-despolarizantes (competitivos) como la tubocurarina, gallamina y pancuronio.
2. Agentes despolarizantes (no competitivos) como el decametonio y el suxametonio.

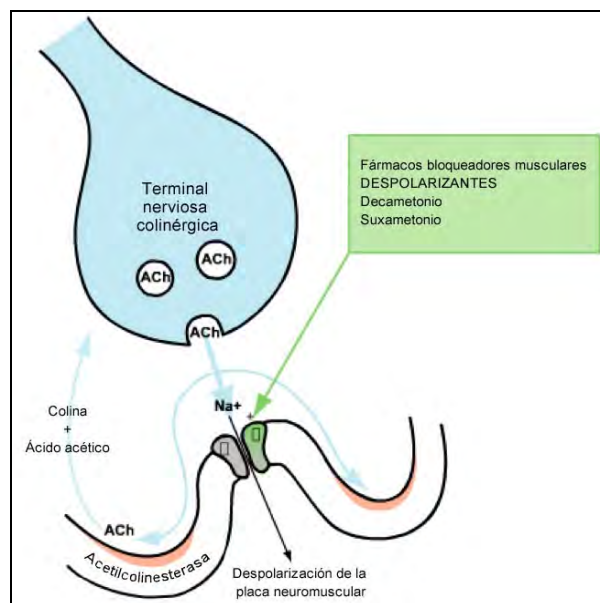
En contraste, los bloqueadores despolarizantes, son agonistas del receptor nicotínico con mayor afinidad que la Ach, lo que produce una despolarización persistente en la placa terminal con la consecuente pérdida de excitabilidad. Este bloqueo no es revertido por inhibidores de la acetilcolinesterasa lo que indica que la acetilcolina y los bloqueadores despolarizantes actúan en el mismo sitio (Bowman 2006). Aunque se han descrito otras acciones presinápticas de este tipo de agentes, en esta sesión sólo nos centraremos en las acciones sobre el receptor postsináptico nicotínico.



Los agentes de cada grupo inhiben la transmisión neuromuscular a través de diferentes mecanismos de acción.

Los fármacos no despolarizantes son antagonistas competitivos de la acetilcolina (ACh) que bloquean el receptor colinérgico competitiva y reversiblemente. Una evidencia de este hecho es que el bloqueo producido por tubocurarina es revertido por agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa como la fisostigmina, que incrementa la cantidad de ACh, lo que desplaza a la tubocurarina de su sitio de unión al receptor.

El antagonismo agudo de la transmisión neuromuscular por agentes bloqueadores despolarizantes es usualmente referido como la Fase I y es ilustrado en los experimentos 1-7 de este programa. En administración repetida de estos fármacos la característica de este bloque cambia (Fase II) y son ilustrados en el experimento 8.



Debido a que los mecanismos de acción de los dos grupos de fármacos difieren, las características del bloqueo de la transmisión neuromuscular también son diferentes. Los resultados de los experimentos presentados aquí ilustran dichas diferencias.

ii. Manual del estudiante

Método

La farmacología de la transmisión neuromuscular puede ser estudiada en el gato anestesiado (cloralosa 80 mg/kg, pentobarbitona 5 mg/kg, i.v. o i.p.). Se sujeta rígidamente la extremidad anterior y se expone el nervio ciático; se corta en el espacio poplíteo. La rama peroneal del nervio que inerva el músculo tibial anterior (también llamado músculo de contracción rápida) es aislado y estimulado eléctricamente a través de electrodos bipolares (50 ms de duración, voltaje supramáximo, 0.15 Hz).

El músculo se separa de los que lo rodean y de los tendones que lo insertan y se coloca en un gancho conectado a un transductor que transmite la información a un graficador en donde se registran las contracciones del músculo. En algunos experimentos las contracciones son provocadas por la estimulación directa del músculo. Los parámetros de estimulación han sido ajustados

para producir respuestas similares a aquellas provocadas por la estimulación nerviosa. Las contracciones tetánicas pueden ser evocadas con la estimulación del nervio motor a 50 Hz durante 10 s.

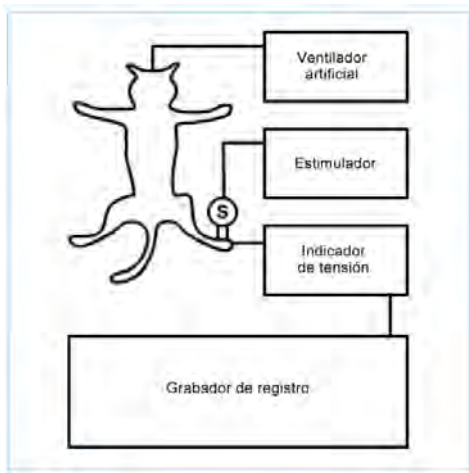
Los fármacos se administran por vía intravenosa (iv) en la yugular, o intra-arterialmente (ia) en la arteria tibial que inerva al músculo. Debido a que algunos de los fármacos utilizados inhiben los músculos respiratorios por liberación de histamina en bronquios, se da ventilación artificial a través de intubación traqueal.

Los resultados de cada experimento se presentan en registros gráficos.

Los típicos corresponden a las contracciones de los músculos tibiales anteriores que son inducidos por la estimulación de nervio ciático a la frecuencia de 0.15 Hz.

El estimulador puede estar apagado o encendido cuando los fármacos son administrados.

Nota. La visualización de la demostración está acelerada. En realidad el registro de cada uno de los experimentos tomaría 18 minutos.



iii. Manual del estudiante

Conclusión

Los resultados de los experimentos de estimulación apoyan la idea de que los agentes como la tubocurarina bloquean la transmisión en la unión neuromuscular antagonizando las acciones postsinápticas de acetilcolina en una manera reversible y competitiva. Así:

1. El bloqueo no es precedido por ningún incremento en la tensión.
2. La inyección intra-arterial de tubocurarina no induce la contracción muscular.
3. Los procedimientos que incrementan la concentración de acetilcolina al final de la placa (tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa, estímulo tetánico) o incrementan la excitabilidad de la placa terminal (administración de bloqueadores despolarizantes o K^+ ; despolarizaciones evocadas eléctricamente en la región de la placa terminal) tienden a superar el bloqueo.
4. La contracción del músculo inducida por la inyección intra-arterial de acetilcolina es bloqueado por la tubocurarina mientras que la estimulación directa del músculo no es afectado.

En contraste, agentes como suxametonio o decametónio bloquean la transmisión a través de una prolongada estimulación del receptor acetilcolinérgico nicotínico en la placa terminal. Así:

1. El bloqueo es a menudo precedido por un incremento en la tensión de contracción o fasciculación del músculo.
2. La inyección intra-arterial evoca una contracción muscular.
3. Procedimientos que despolarizan la placa terminal (administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa, un segundo bloqueador despolarizante o de K^+ ; la estimulación eléctrica la región de la placa terminal o estimulación tetánica) tenderán a hacer más profundos los bloqueos mientras que si la despolarización de la placa es atenuada (por la administración de agentes bloqueadores no despolarizante) el bloqueo será reducido.
4. La pérdida de excitabilidad de la placa terminal es confirmado por la incapacidad de evocar contracciones musculares por la inyección intra-arterial de acetilcolina para evocar la contracción mientras que la respuesta a la estimulación directa del músculo no es afectada.

iv. Manual del estudiante

Conclusiones (continuación)

Dos pruebas finales son útiles para distinguir el bloqueo neuromuscular por las diferentes clases de fármacos: la respuesta tetánica y la respuesta a la inyección iv en el pollo.

1) Respuesta tetánica

En un control no tratado y en un músculo parcialmente bloqueado por un bloqueador despolarizante, la tensión es mantenida durante la estimulación tetánica del nervio motor. Sin embargo, hay una rápida pérdida de la tensión evocada por el tetanus en la presencia de un bloqueador no despolarizante. El total de acetilcolina liberada por la cascada de estímulos tetánicos continúa. Durante un bloqueo parcial, el margen de seguridad de una transmisión está ausente y cualquier reducción en la liberación del neurotransmisor va a conducir a una transmisión fallida. En la presencia de un agente despolarizante, esta tendencia es opuesta por el incremento de la excitabilidad de esas fibras musculares aún no bloqueadas y, así la tensión muscular será mantenida.

Siguiendo los controles no tratados con el estímulo tetánico, la tensión muscular puede incrementarse temporalmente cuando se compara con la tensión pretetánica (facilitación post-tetánica). Así es como cualquier liberación de acetilcolina por el estímulo que es probablemente el resultado de la elevación del ión calcio en el nervio terminal. En la presencia de fármacos tipo curare, los niveles altos de acetilcolina en la sinapsis tienden a superar el bloqueo parcial mientras que el bloqueo causado por un agente despolarizante tenderá a ser profundo.

2) Respuesta de inyección iv en pollo

Al inyectar en pollos, los agentes despolarizantes producen un poderoso espasmo de los músculos extensores (parálisis espástica) mientras que los bloqueadores no despolarizantes causan una parálisis flácida. En contraste con el músculo de mamíferos, cada fibra de músculo esquelético aviar posee un gran número de terminales nerviosas, dispersas sobre la superficie entera. Por causa de la despolarización de la placa terminal, un fármaco como decametónio puede causar la despolarización de fibras musculares enteras con la consecuente contracción de todo el músculo.

v. El manual del estudiante

Métodos clínicos

1) Agentes bloqueadores despolarizantes Suxametonio (succinilcolina) es el único agente despolarizante usado en la clínica:

1. Tiene una acción de corta duración (3-8 minutos) porque es hidrolizado por las colinesterasas plasmáticas. Alrededor del 0.05% de pacientes presentan una variante anormal de la enzima, por lo que su acción puede ser de dos horas o más.

2. Puede causar dolor muscular.

3. Estimula ganglios y receptores colinérgicos muscarínicos en el corazón.

2) Agentes no despolarizantes (competitivos).

Su rango de duración es aproximadamente de 40 minutos (tubocurarina) a 15 minutos (atracurio). Sólo la tubocurarina bloquea ganglios autónomos, mientras que la gallamina y el pancuronio bloquean a los receptores colinérgicos en el corazón. La Tubocurarina también libera histamina y produce bronco constricción por lo que los animales mueren por asfixia.

3) Interacción de fármacos.

1. Los anestésicos inhalados aumentan el bloqueo producido por agentes no despolarizantes (isoflurano = anflurano, halotano y óxido nítrico).

2. Varios antibióticos (particularmente los aminoglicósidos) potencian el bloqueo producido por la mayoría de los agentes.

3. Varios fármacos antiarrítmicos potencian al bloqueo producido por agentes no despolarizantes

Farmacología neuromuscular (página inicial)

II. EXPERIMENTOS

Seleccione un experimento:

1. Inyección intravenosa.

2. Inyección intra-arterial.

3. Inyección intravenosa de inhibidor de la acetilcolinesterasa (neostigmina).

4. Inyección intravenosa de un bloqueador competitivo.

5. Inyección intravenosa de un bloqueador despolarizante.

6. Efecto tetánico.

7. Inyección intra-arterial de acetilcolina.

8. Fase II de los bloqueadores

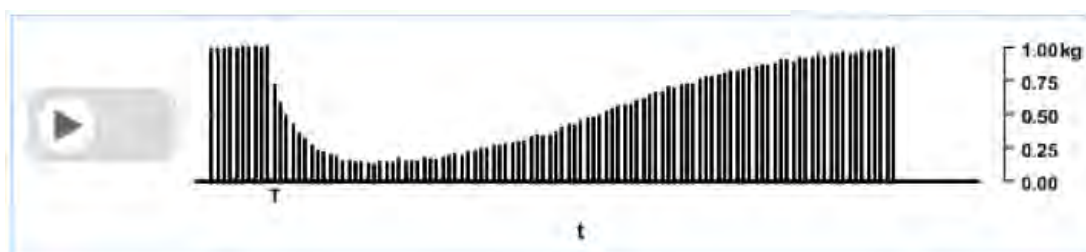
1. Inyección intravenosa

1a. Tubocurarina *iv*

Información

Después de establecer el control de respuesta, se inyectan por vía *iv* 0.2 mg/kg de tubocurarina.

Tarea: describa el cambio de la tensión contráctil que sigue inmediatamente a la inyección pero antes de la aparición del bloqueo.

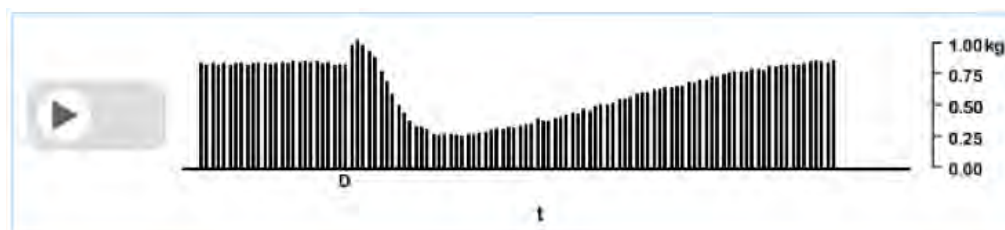


1b. Decametonio *iv*.

Información.

Después de establecer el control de respuesta, se inyectan por vía *iv* 0.02 mg/kg de decametonio.

Tarea: describa el cambio en la tensión muscular seguida de la inyección pero antes de la aparición del bloqueo.



Conteste las siguientes preguntas: cierto o falso.

La tubocurarina causa un decremento reversible en la tensión muscular.	Cierto	Falso
El decametonio produce un incremento inicial en la tensión contracción seguido de un decremento reversible.	Cierto	Falso
La tubocurarina produce una caída en la tensión contráctil de aproximadamente 75%.	Cierto	Falso
El patrón de respuesta del decametonio es similar al de la tubocurarina	Cierto	Falso

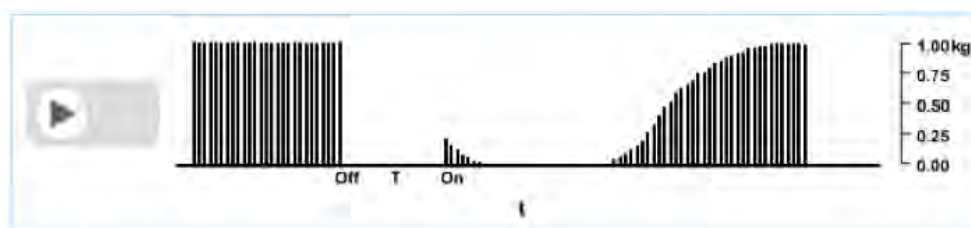
2. Inyección intra-arterial

2a. Tubocurarina ia

Información

Habiendo establecido el control de la respuesta, el interruptor del estimulador se apaga. Se inyectan por vía intra-arterial 5 μ g de tubocurarina. Ahora se enciende el estimulador.

Tarea: Diga como la inyección intra-arterial del fármaco causa la contracción del músculo.

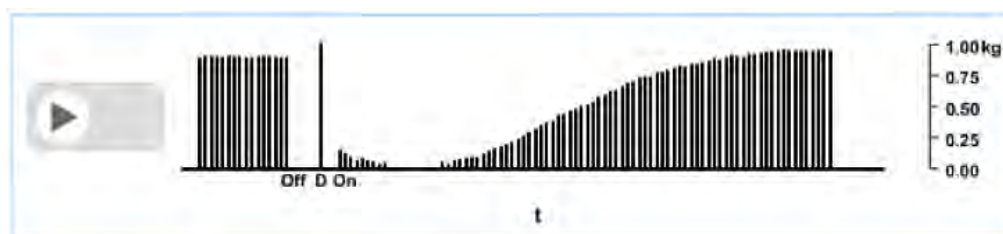


2b. Decametonio ia

Información

Después de haber establecido el control de respuesta, se apaga el estimulador. Se inyectan por vía intra-arterial 5 μ g de decametonio.

Tarea: Diga como la inyección intra-arterial del fármaco causa la contracción del músculo



Conteste las siguientes preguntas como Cierto o Falso:

La tubocurarina <i>ia</i> produce la contracción muscular.	Cierto	Falso
El decametonio <i>ia</i> produce la contracción muscular.	Cierto	Falso
La tubocurarina <i>ia</i> produce el decremento irreversible de la tensión muscular.	Cierto	Falso
El decametonio <i>ia</i> produce un incremento reversible en la tensión muscular.	Cierto	Falso

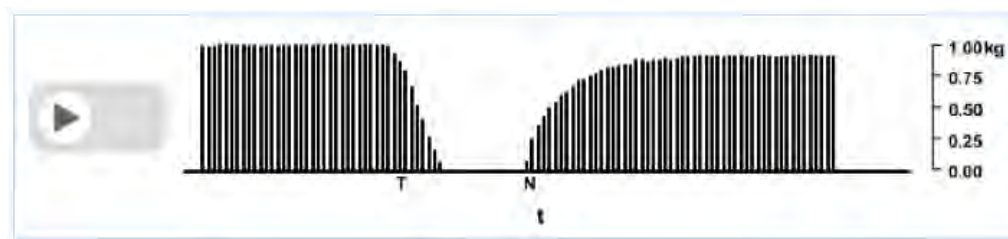
3. Inyección intravenosa de un inhibidor de acetilcolinesterasa (neostigmina)

3a. Tubocurarina *iv* seguida de neostigmina *iv*

Información

Se inyectan por vía intravenosa 0.075 mg/kg de neostigmina durante el bloqueo inducido por 0.5 mg/kg de tubocurarina (*iv*).

Tarea: describa el efecto de la inyección *iv* del fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa (neostigmina) durante el bloqueo inducido por la tubocurarina.



3b. Decametonio *iv* seguido de neostigmina *iv*

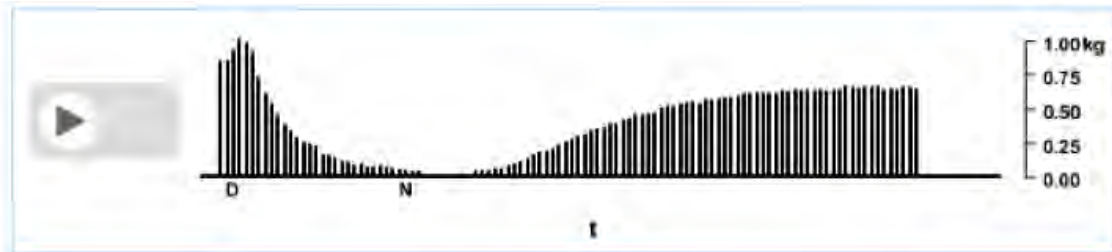
Información

Se inyectan por vía intravenosa 0.075 mg/kg de neostigmina (*iv*) durante el bloqueo inducido por 0.02 mg/kg de decametonio (*iv*).

Tarea: describa el efecto de la inyección *iv* de un inhibidor de acetilcolinesterasa (neostigmina) durante el bloqueo inducido por decametonio.

Complete el cuadro siguiente.

Un inhibidor de acetilcolinesterasa antagonizará el bloqueo producido por un.	Agente competitivo		Agente despolarizante	
	Cierto	Falso	Cierto	Falso



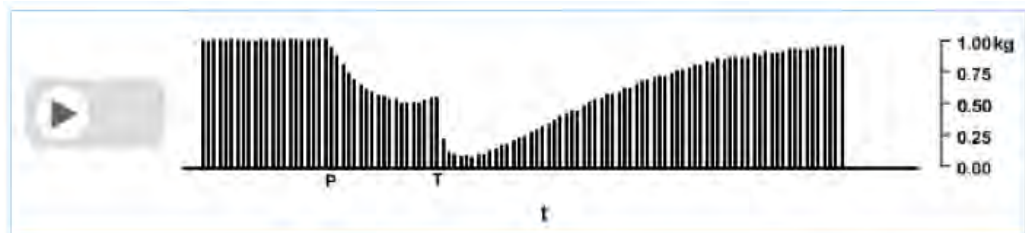
4. Inyección intravenosa de un bloqueador competitivo

4a. Pancuronio iv seguido de tubocurarina iv

Información

Se administran por vía intravenosa 0.01 mg/kg de tubocurarina después de un bloqueo parcial inducido por 0.015 mg/kg de bromuro de pancuronio (iv).

Tarea: explique el efecto de la inyección iv de un bloqueador competitivo durante un bloqueo parcial con bromuro de pancuronio.



4b. Decametonio iv seguido de tubocurarina iv

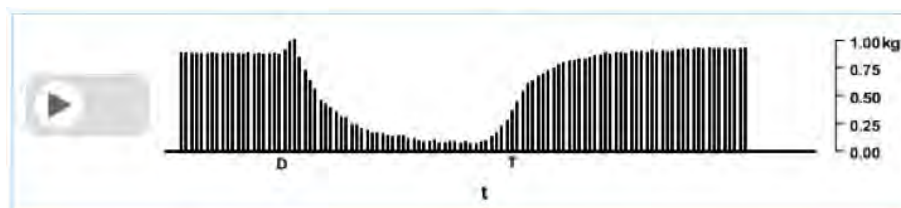
Información.

Se administra por vía intravenosa 0.075 mg/kg de tubocurarina seguido de un bloqueo parcial inducido por 0.02 mg/kg de decametonio (iv).

Tarea: explique el efecto de la inyección iv de un bloqueador competitivo durante un bloqueo parcial.

Complete el siguiente cuadro

Un agente competitivo antagonizará un bloqueo parcial producido por:	Agente competitivo		Agente despolarizante	
	Cierto	Falso	Cierto	Falso



Un agente competitivo puede antagonizar el bloqueo parcial producido por un:	Agente competitivo		Agente despolarizante	
	Cierto	Falso	Cierto	Falso

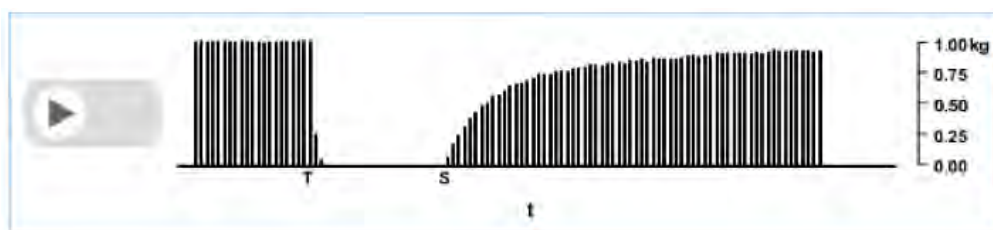
5. Inyección intravenosa de un bloqueador despolarizante

5a. Tubocurarina iv seguida de Suxametonio iv

Información

Se administran por vía intravenosa 0.125 mg/kg de suxametonio durante un bloqueo inducido por 0.5 mg/kg de tubocurarina (iv).

Tarea: describa el efecto después de la inyección iv de un bloqueador despolarizante administrado durante un bloqueo parcial inducido por tubocurarina.



5b. Decametonio iv seguido Suxamentonio iv

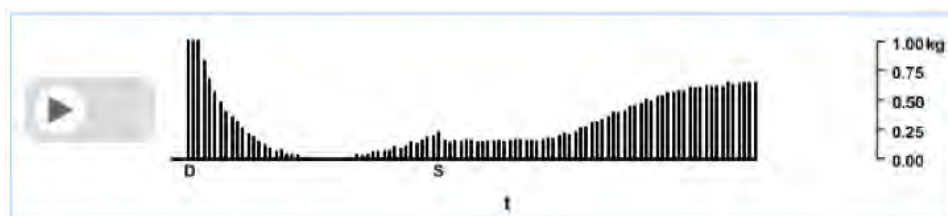
Información

Se administran por vía intravenosa 0.015 mg/kg de suxametonio durante el bloqueo inducido por 0.04 ng/kg de decametonio (iv).

Tarea: describa el efecto de la inyección iv de un bloqueador despolarizantes administrado durante el bloqueo parcial inducido por decametonio.

Complete el siguiente cuadro

Los agentes despolarizantes pueden prolongar el bloqueo producido por:	Agente competitivo		Agente despolarizante	
	Cierto	Falso	Cierto	Falso



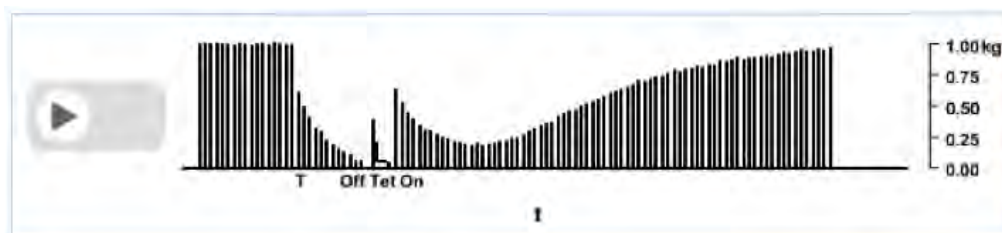
6. Efecto de la contracción tetánica

6a. Contracción tetánica seguida de tubocurarina iv

Se administran por vía intravenosa 0.2mg/kg tubocurarina. Cuando se observa el bloqueo se apaga el estimulador y se aplica un estímulo tetánico (50Hz por 10s). Se enciende nuevamente el estimulador.

Nota. La velocidad del graficador está aumentada temporalmente durante la estimulación tetánica.

Tarea: diga si es sostenida la tensión producida durante la contracción tetánica. Comente sobre el tamaño de la contracción que sigue a la estimulación tetánica y explique sus observaciones



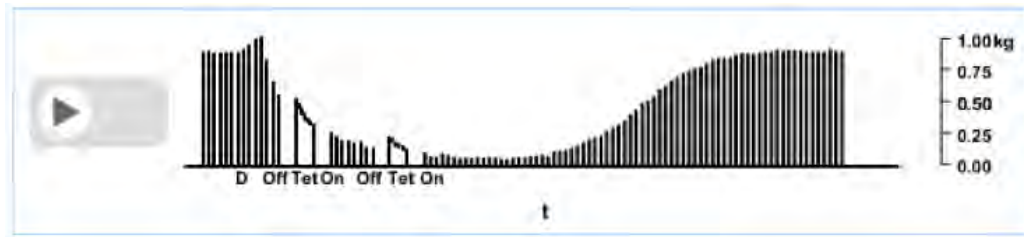
6b. Estimulación tetánica seguida de decametonio iv

Información

Se administra por vía intravenosa 0.02 mg/kg de decametonio. Cuando se observa el bloqueo, se apaga el estimulador y se aplica el estímulo tetánico (50Hz. por 10s). Se enciende nuevamente el estimulador y se observa el mantenimiento continuo del bloqueo. Se apaga nuevamente el estimulador y se aplica un segundo estímulo tetánico. Se enciende nuevamente el estimulador.

Nota: la velocidad del graficador está temporalmente aumentada durante la estimulación tetánica.

Tarea: diga si durante el proceso de tensión la contracción tetánica es sostenida. Comente sobre el tamaño de la contracción inmediatamente que sigue al estímulo tetánico y explique sus observaciones.



Complete este cuadro	Agente competitivo		Agente despolarizante	
La tensión se mantiene bien durante el estímulo tetánico seguido de una inyección de	Cierto	Falso	Cierto	Falso
El tamaño de la contracción inmediatamente después del estímulo tetánico se incrementa después de la inyección de	Cierto	Falso	Cierto	Falso

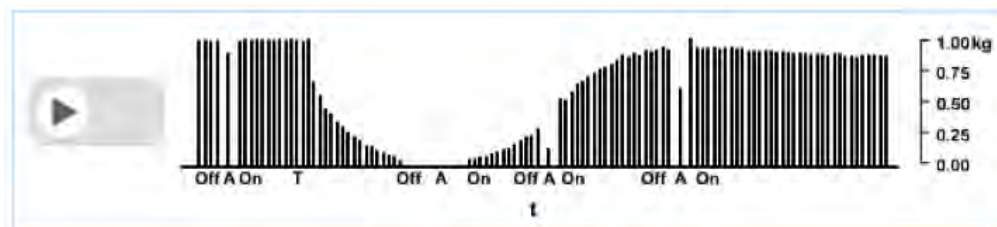
7. Inyección intra-arterial de acetilcolina

7a. Tubocurarina iv seguid de Acetilcolina ia

Información

El siguiente ciclo se repite durante la respuesta del control, al bloqueo total desde 0.4 mg/kg tubocurarina (iv) y durante la recuperación del bloqueo: el estimulador se apaga y se inyectan 8 µg de acetilcolina ia. El estimulador se enciende.

Tarea: describa y explique el efecto del bloqueador en la respuesta del músculo a la inyección de acetilcolina (ia).

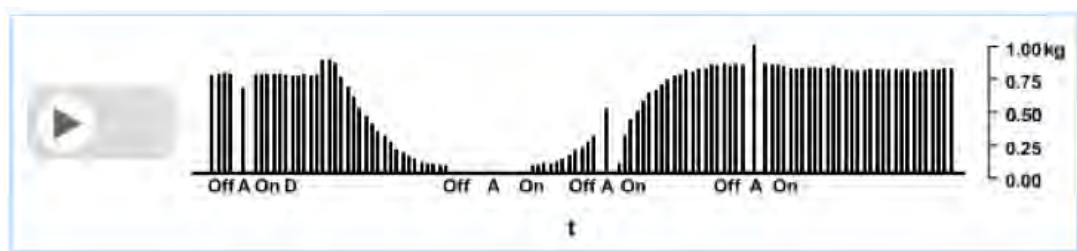


7b. Decametonio iv seguido de Acetilcolina ia

Información

El siguiente ciclo se repite durante la respuesta control, cuando se presente bloqueo total por 0.04 mg/kg de decametonio (iv) y durante la recuperación del bloqueo: El estimulador está apagado y se inyectan 8 µg de acetilcolina intra-arterialmente. El estimulador ahora se enciende.

Tarea: describa y explique el efecto del bloqueador en la respuesta del músculo a la inyección de acetilcolina.



Complete este cuadro:	Agente competitivo	Agente despolarizante
El efecto de la acetilcolina iv es bloqueado por un:	Cierto Falso	Cierto Falso
La acetilcolina ia produce contracciones más grandes que las estimulaciones eléctricas durante el periodo de recobro seguido de una inyección de	Cierto Falso	Cierto Falso
El efecto de la acetilcolina intravenosa es bloqueado por un	Cierto Falso	Cierto Falso
La acetilcolina intravenosa produce un contracción mayor que la estimulación eléctrica durante el período de recuperación seguido de una inyección de	Cierto Falso	Cierto Falso

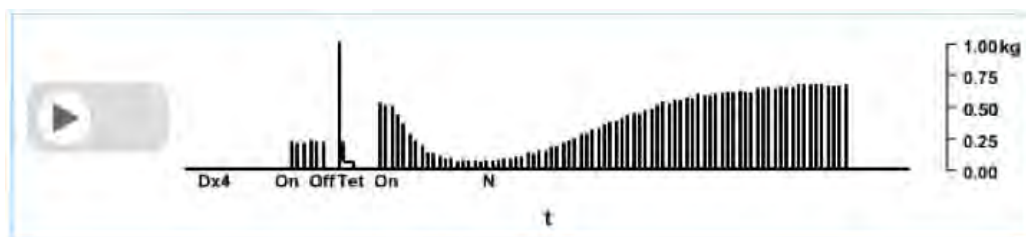
8. Bloqueo de fase II

Información

Se administran cuatro dosis (iv) de 0.04mg/kg de decametonio (iv) mientras el estimulador está apagado; después se enciende el estimulador. El estimulador se apaga nuevamente y se aplica un breve estímulo tetánico (50 Hz por 10s). Se enciende nuevamente y se inyectan 0.075 mg/kg de neostigmina (iv).

Nota: la velocidad del registro de gráfica está temporalmente incrementado durante la estimulación tetánica.

Tarea. Durante la fase II del bloqueo por bloqueadores despolarizantes, ¿cual es la respuesta?
a) i. estímulo tetánico, y ii. inyección iv de neostigmina.



Complete el cuadro

Complete la tabla (quizá usted necesite como ayuda referirse a los registros desde el experimento 6).	Agente despolarizante Fase I		Agente despolarizante Fase II		Agente competitivo	
	Cierto	Falso	Cierto	Falso	Cierto	Falso
La tensión tetánica es bien mantenida.						
Se observa facilitación post-tetánica.						
Un inhibidor de acetilcolinesterasa revierte el bloqueo.						

III. REFERENCIAS

Bowman WC. Neuromuscular block. Br J Pharmacol. 147 Suppl 1:S277-786. 2006.

R Hibbs RE, Zambon. Agents actin at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds) Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of the therapeutics. 12th Ed. New York: McGraw-Hill 2011: 255-276.

Rang HP, Dale JM. Transmisión colinérgica. En: Rang HP y Dale JM (eds) Farmacología, 6a. ed. México: Elsevier, 2008: 144-167.

FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR. Parte I y Parte II

Título original: Rat Blood Pressure. Sheffield BioScience Programs (1995). Autores: Ian Hughes, David Dewhurst and Alan Williams*



*Traducción y adaptación: Gil Alfonso Magos Guerrero, Marte Lorenzana Jiménez, María Dolores Ramírez González

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

INSTRUCCIONES GENERALES

Antes de abrir la práctica digitalizada de Farmacología Cardiovascular Parte 1 y 2, lea cuidadosamente la siguiente información que no está contenida en el ejercicio computarizado, pero es necesaria para la comprensión y desarrollo de esta sesión.

I. GENERALIDADES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular es vital para mantener la cantidad y calidad del líquido tisular. Este sistema mantiene la homeostasis al distribuir la sangre (flujo sanguíneo) que contiene nutrientes, oxígeno y otras sustancias necesarias para el metabolismo celular, y al recoger productos de desecho como el monóxido de carbono, para transportarlos a los órganos de excreción. La sangre es bombeada del ventrículo izquierdo a los capilares periféricos, vía los vasos arteriales (circulación sistémica), y retorna por las venas cavas al corazón derecho donde se impulsa a los pulmones a través de la arteria pulmonar (circulación menor), y regresa a la aurícula izquierda por medio de las venas pulmonares, para pasar al ventrículo izquierdo y expulsar nuevamente la sangre a la circulación sistémica. Una adecuada regulación de la actividad cardíaca (gasto cardíaco) y de la presión sanguínea arterial (PSA), aseguran el flujo sanguíneo a todos los órganos ante diversas condiciones ambientales internas y externas.

El gasto cardíaco por minuto es calculado multiplicando la frecuencia cardíaca (60-80 latidos) por el volumen latido o sistólico (70-80 ml), que bajo condiciones normales de reposo es aproximadamente de 4500 a 5000 ml/min. El término PSA se refiere a la presión arterial en la circulación sistémica. La máxima PSA ocurre en la aorta durante la fase de eyección sistólica (presión sistólica), y la mínima presión aórtica (presión diastólica) se alcanza durante la fase de contracción isovolumétrica, cuando las válvulas aórticas están cerradas. Las cifras óptimas de la PSA debe ser igual o menor de 120 mmHg y de 80 mmHg para la presión

sistólica y diastólica, respectivamente. La diferencia entre estas presiones, representa la amplitud de la PSA, llamada también presión de pulso y es función de la fuerza del volumen sistólico y de la distensibilidad arterial.

La regulación del flujo sanguíneo de los órganos y tejidos se logra por cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos, principalmente arteriolas y meta-arteriolas, producidos por estímulos locales, señales hormonales y neuronales que actúan sobre todo en la musculatura lisa vascular, sin olvidar la participación del endotelio y la grasa perivascular en la regulación del tono vascular. Entre estos estímulos y señales se encuentran: cambios miogénicos como por ejemplo, la contracción de meta-arteriolas secundaria a la caída de la PSA, la vasodilatación observada durante la hipoxia tisular, la liberación de numerosas sustancias endógenas vasoactivas como epinefrina, angiotensina II, algunas prostaglandinas (PGE_2 , PGI_2), bradicininas, leucotrienos, tromboxanos (TxA_2), óxido nítrico y endotelina, entre otras. Sin embargo, es el sistema nervioso autónomo el fundamental regulador tanto del flujo sanguíneo (principalmente de las arterias delgadas y grandes arteriolas), y de la capacidad de las venas para almacenar la sangre que retorna al corazón. Ambos mecanismos se regulan a través del incremento o disminución de la liberación neuronal del más importante neurotransmisor posganglionar del simpático llamado norepinefrina. Esta catecolamina se une a los receptores α_1 localizados en la membrana del músculo liso vascular ocasionando vasoconstricción. La vasodilatación usualmente se alcanza por disminución del tono simpático, esto no aplica a los vasos sanguíneos de las glándulas salivales y a la erección de los genitales, porque estos vasos se dilatan en respuesta al estímulo parasimpático. La norepinefrina como la epinefrina liberada principalmente de la medula suprarrenal, interaccionan con los receptores β_1 localizados en el sistema de conducción del corazón y en el miocardio, produciendo incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción. También ambas catecolaminas interaccionan con los receptores β_2 pero la epinefrina tiene una mayor afinidad para este receptor.

Esta sesión simula los efectos producidos por diferentes fármacos en la regulación que tiene el sistema nervioso autónomo sobre la frecuencia cardíaca y la PSA de la rata anestesiada. Es importante resaltar que esta última condición del animal deprime parcialmente los reflejos compensadores mediados por los sensores circulatorios y en consecuencia, altera los mecanismos agudos compensadores que buscan mantener el gasto cardíaco y la PSA dentro de los parámetros normales.

La regulación neuronal central del flujo sanguíneo a los órganos y tejidos ocurre principalmente por impulsos nerviosos que emergen desde la médula oblongada y protuberancia. Estas zonas reciben información de los sensores circulatorios o receptores localizados en dos sistemas: 1) el de alta presión que se encuentra en la aorta y carótida (baroreceptores) y 2) el de baja presión (sensores de estiramiento) localizados en la vena cava, en ambas aurículas, y en el ventrículo izquierdo. Estos sistemas miden la presión sanguínea arterial, la frecuencia de pulso y la presión de llenado en el sistema de baja presión (medición indirecta del volumen sanguíneo). Los sensores localizados en la vena cava reaccionan a contracción auricular mientras que, los sensores auriculares reaccionan al estiramiento del llenado pasivo. Si los valores medidos difieren del valor basal, los centros de control circulatorio del sistema nervioso central transmiten impulsos regulatorios a través de fibras nerviosas eferente al corazón y a los vasos sanguíneos. Situada lateralmente en el centro circulatorio (cerebro medio y médula oblongada) esta una área presora que continuamente transmite impulsos nerviosos simpáticos al corazón para incrementar su actividad (frecuencia cardíaca, conducción y contractilidad). Sus efectos sobre los vasos son predominantemente vasoconstrictores. El área presora está en estrecha relación con una área depresora. Ambas áreas están conectadas con el núcleo dorsal del nervio vago, la estimulación de éste, reduce la frecuencia cardíaca y la frecuencia de conducción de impulsos cardíacos.

Los reflejos circulatorios homeostáticos incluyen señales a lo largo de tractos nerviosos aferentes que se extienden centralmente desde los baroreceptores de la aorta y seno carotídeo. El principal propósito del control

homeostático es mantener la PSA en un nivel estable. El aumento agudo en la PSA aumenta la frecuencia de impulsos aferentes y activa el área depresora. Por la vía del nervio vago, neuronas parasimpáticas producen una respuesta refleja depresora que disminuye el gasto cardíaco. En adición, la inhibición de la innervación simpática de los vasos, causa vasodilatación y reduce la resistencia periférica. Ambos mecanismos ayudan a disminuir el incremento agudo de la PSA. En contraste, una caída brusca de la presión sanguínea lleva a la activación del área presora la cual estimula el incremento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica total, así como una vasoconstricción venosa, todo esto para que la PSA retorne a sus valores normales. Debido a la rápida adaptación de los baroreceptores, esta medida regulatoria se aplica a cambios agudos de la PSA. Por ejemplo al pasar de una posición supina a una de pie resulta en rápida redistribución del volumen sanguíneo. Sin control homeostático (reflejo ortostático) el cambio que resulta en el retorno venoso puede llevar a una caída brusca de la PSA. La hipotensión ortostática o postural se observa al bloquear la actividad simpática pre y posganglionar con fármacos como el hexametonio o la fenoxibenzamina.

En la presente sesión el alumno administrará diferentes fármacos a un sistema simulado por computadora que registra la frecuencia cardíaca, la presión sistólica, diastólica y la presión de pulso de una rata anestesiada. Los fármacos son prototipos con efectos básicamente adrenérgicos, antiadrenérgicos, colinérgicos y anticolinérgicos sobre el sistema cardiovascular. El propósito de esta sesión es que el alumno observe, describa y analice los cambios producidos por fármacos que modifican directamente o indirectamente la actividad del sistema adrenérgico o colinérgico en los ganglios autonómicos, en el corazón y en los vasos sanguíneos. Por su relativa selectividad y especificidad de los fármacos seleccionados, el alumno podrá diferenciar los efectos mediados por el simpático y parasimpático, así como diferenciar los tipos de receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 y β_1 , β_2) y colinérgicos (M_1 , M_2 , M_3 y NN) involucrados en los efectos cardiovasculares registrados. Además, en esta sesión el alumno resolverá cuestionarios relacionados con preguntas claves para la explicación y entendimiento de

los efectos producidos por cada fármaco administrado. Es importante mencionar que la mayoría de los fármacos administrados en los ejercicios simulados, no se encuentran en el arsenal de medicamentos actualmente empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, y desafortunadamente, no se incluyen para su estudio los fármacos de primera elección para esta importante entidad clínica como son: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT₁, bloqueadores de canales de calcio, etc. Sin embargo, la participación del sistema nervioso autónomo en la regulación del funcionamiento del sistema cardiovascular, es un conocimiento básico que permitirá entender los efectos terapéuticos y adversos de los fármacos antihipertensivos que se aprenderán durante el curso de farmacología.

II. OBJETIVO

Que el alumno observe, tabule, grafique y analice los cambios producidos en el sistema cardiovascular de la rata, por fármacos agonistas y antagonistas del sistema nervioso autónomo. Además, deducirá los receptores y los mecanismos moleculares involucrados en los efectos registrados.

III. COMPETENCIAS

i. Describe y analiza los efectos sobre la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea arterial sistólica, diastólica y la presión de pulso de la rata anestesiada, de fármacos que actúan sobre las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

ii. Describe e identifica los diferentes tipos de receptores a través de los efectos cardiovasculares producidos por diferentes fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo.

iii. Describe, cuantifica y analiza el efecto de los bloqueadores alfa y beta adrenérgicos sobre la respuesta producida por adrenalina, sobre la frecuencia cardíaca, la presión

sanguínea arterial sistólica, diastólica y la presión de pulso de la rata anestesiada.

IV. MATERIAL

Se empleará el software del proyecto RECAL titulado Rat Blood Pressure (Sheffield Bioscience Programs 1995). RECAL es un proyecto financiado por el Fondo Lord Dowding y tiene su sede en la Universidad de Edimburgo, Inglaterra. RECAL es publicado por la sección tecnológica de aprendizaje del Colegio de Medicina y Medicina Veterinaria de dicha Universidad.

El software deberá ser ejecutado con una computadora personal compatible con ambiente Microsoft Windows XP o superior.

V. PROCEDIMIENTO

Manejo del programa de sesiones simuladas del Departamento de Farmacología.

El paquete de programas de sesiones simuladas esta en el disco duro, en ambiente Windows, en este elija la ventana Farmacología y de su menú de opciones active la sesión Sistema Cardiovascular. Al activarla se observará EN INGLÉS con los componentes sobre los cuales se desarrollará la presente sesión.

VI. DESARROLLO DE LA SESIÓN SIMULADA FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Seleccione de forma descendente y secuencial cada una de las opciones que describen los contenidos de la sesión (introducción, preparación, aparatos, mediciones y experimentos).

La preparación describe detalladamente el montaje del sujeto experimental para la realización de los experimentos. Las sesiones de aparatos y mediciones se refieren a los dispositivos empleados para obtener el registro

de las variables presión arterial y frecuencia cardíaca. Estas sesiones describen la colocación del dispositivo electrónico, transductor de presión, que tendrá dos tubos conectados llenos de solución con heparina en donde uno de ellos se introducirá a la arteria carótida, y el otro conectado a una jeringa para purgar el sistema, también con solución heparinizada. Se realizará la calibración del sistema, se registraran los valores basales y los cambios producidos en dichas variables por la administración de diferentes tipos de fármacos. Las concentraciones de cada uno de los fármacos que serán administrados se expresan en nanomoles por kg de peso corporal (nmol/kg) y los valores de presión arterial sistólica, diastólica y de pulso se dan mm Hg, y la frecuencia cardíaca en número de latidos por minuto.

La opción experimentos se inicia con una serie de recomendaciones para realizar el reporte de la sesión. El alumno deberá considerar las sugerencias señaladas en el glosario iii que son: estructura, presentación, coherencia, detalles, tablas, gráficas etc. Este reporte deberá entregarse a su profesor después de haber realizado satisfactoriamente cada uno de los **DIEZ EXPERIMENTOS QUE FUERON SELECCIONADOS PARA SU REALIZACION EN AULA. SEIS DE LOS EJERCICIOS EXPERIMENTALES QUE CONFORMAN TODA LA SESIÓN, DEBERÁ OMITIRLOS, ES DECIR NO REALIZARLOS EN CLASES.**

Cada uno de los experimentos se inicia con el registro basal de las variables cardiovasculares y a continuación se administran los fármacos para registrar, medir, tabular y graficar los cambios producidos en la presión sanguínea sistólica, diastólica, en la presión de pulso y en la frecuencia cardíaca. En cada experimento observará y analizará cuidadosamente los efectos producidos por los fármacos administrados para contestar correctamente una serie de preguntadas relacionadas con el experimento realizado. En la pantalla de los registros cardiovasculares oprima el botón programa (schedule) o el botón tareas (task). para desplegar la actividad que deberá realizar.

ES CONVENIENTE QUE NO SE DETENGAN A DISCUTIR LAS RESPUESTAS EN CADA EXPERIMENTO, SINO SOLO DESPUÉS DE HABERLAS MEDIDO, TABULADO Y GRAFICADO.

En la parte final de los 10 experimentos el alumno deberá de contestar satisfactoriamente cinco ejercicios que resumen los contenidos de la sesión experimental con preguntas de selección múltiple. Esta actividad debe realizarla fuera del tiempo programado para la presente sesión.

Se sugiere no incluir en el informe de la práctica los cuestionarios contestados en cada uno de los experimentos, sino que el alumno deberá realizar una breve discusión que incluya su análisis de los ejercicios así como una breve discusión global de la sesión.

NOTA IMPORTANTE.

Para realizar los experimentos contenidos en el simulador, consulte este manual que contiene la traducción al español de toda la sesión. Este manual ayuda a comprender el desarrollo de los experimentos y las preguntas planteadas en cada uno de ellos. Para cada experimento analice sus respuestas y contrástelas cuidadosamente con las respuestas correctas.

NOTA. ESTA SESIÓN ES MUY LARGA POR LO QUE SE RECOMIENDA OMITIR, DURANTE SU DESARROLLO LOS EXPERIMENTOS 4, 9, 10, 12, 15 Y 16.

Abra la sesión número 15 de Farmacología Cardiovascular que esta en ambiente Windows, y observará la siguiente pantalla EN INGLÉS con los componentes sobre los cuales se desarrollará la presente sesión.

Presión sanguínea de la rata

Programa de Ciencias Biológicas de Sheffield

Autores:

Ian Hughes, David Dewhurst and Alan Williams



Introducción

Preparación

Aparatos

Mediciones

Experimentos

Revise su camino

RECAL alternatives repository - powered by [Labyrinth](#)

Published by the [Learning Technology Section](#) - last updated 11/5/2010

Follow us! http://twitter.com/project_recal

Copyright © 2010 - College of Medicine and Veterinary Medicine, The University of Edinburgh. All rights reserved

I. INTRODUCCIÓN (i)

En el Reino Unido está prohibido la realización de experimentos con animales vivos, a menos que se trabaje bajo la autoridad con las licencias apropiadas (animales: Acta de procedimientos científicos, 1986).

II. PREPARACIÓN

Preparación (i)

Esta sección comprende la preparación de los animales para el experimento, e incluye:

- Anestesia (cuál anestésico, como se administra, y como probar la profundidad de la anestesia);
- Canulación de la tráquea, vena yugular y arteria carótida;
- Mantenimiento de la temperatura corporal.

Preparación (ii)

Algunos fármacos listados abajo, pueden emplearse para inducir y mantener la anestesia en la rata, mientras que otros no. ¿Cómo deben ser administrados?

Fármacos Halotano Tubocurarina Pentobarbital Morfina Tiobutabarbitol Cloralosa Uretano	Por inhalación	intravenosa
Ayuda Elija un fármaco de la lista y entonces arrástrelo y colóquelo en la caja correcta. Si lo desea, puede emplear el botón conocer para revelar la respuesta.	No adecuada	intraperitoneal

Preparación (iii)

El cambio en la presión sanguínea producido por un fármaco administrado a un animal anestesiado, puede afectarse por	
la elección del anestésico	Algunos anestésicos por sí mismos, pueden bloquear los receptores, afectar al Sistema Nervioso Autónomo (Simpático y Parasimpático), afectar el rendimiento muscular y alterar la respiración espontánea.
la profundidad de la anestesia	El incremento de la dosis del anestésico intensificará la profundidad de la anestesia y también la depresión de otras funciones del sistema nervioso central que no son conscientes (ejemplo: la respiración, el mantenimiento de la presión sanguínea, la capacidad para mantener la temperatura corporal).
la duración de la anestesia	El funcionamiento de los animales anestesiados se deteriora durante un periodo de varias horas; la temperatura corporal se vuelve más difícil de mantener, el pH sanguíneo se desvía de lo normal, la presión sanguínea cae lentamente.
la cepa de la rata	Diferentes cepas tienen diferentes presiones sanguíneas en reposo y pueden diferir en su sensibilidad a los fármacos.
la edad de la rata	Ratas neonatales tienen pobre desarrollo del Sistema Nervioso Simpático. Ratas envejecidas desarrollan un defecto en la respuesta muscular a algunos agentes que contraen el músculo liso.
la dieta de la rata	Dietas altas en sal pueden llevar a hipertensión arterial, y cambios en las respuestas y en la presión sanguínea en reposo.

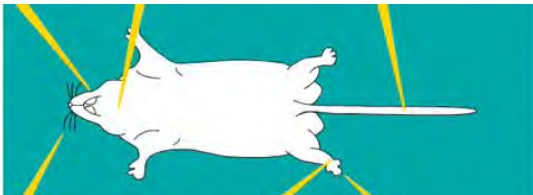
Preparación (iv)

1) Sobre la rata indique la mejor posición para administrar el anestésico (arrastre y suelte la punta de la jeringa sobre la región correcta de la rata). Vía de administración del anestésico: **intraperitoneal**.



Preparación (v)

¿Cómo determinaría si la anestesia es suficientemente profunda para la cirugía? Sobre el diagrama oprima sobre cada caja para revelar los diferentes métodos: Prueba de reflejo Corneal. Tensión muscular de la cola. Espasmos de los bigotes. Pellizcar el tendón de Aquiles. Pellizcar la pata. Hacer la incisión



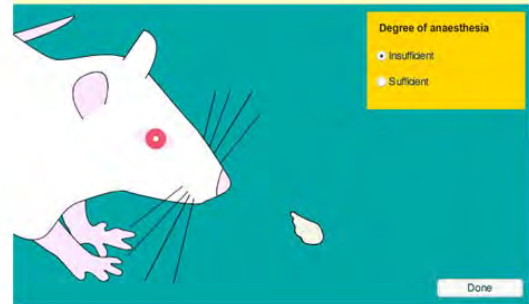
La tensión muscular de la cola puede ser valorada por la forma en que cae sobre la mesa, si la levanta, la tensión de la cola indica que la anestesia es también ligera. Si los bigotes se contraen entonces la anestesia es también ligera. Si el pellizco del tendón de Aquiles da un reflejo de retirada entonces la anestesia también es ligera. Si el pellizco de la pata da un reflejo de retirada entonces la anestesia también es ligera. Si el animal chilla o se contrae cuando una incisión es hecha, entonces se requiere dar más anestesia.

Preparación (v)

Prueba del reflejo corneal. La cornea es estimulada con un mechón de algodón

húmedo. Si los parpados se cierran la anestesia es insuficiente.

Seleccionar el grado de anestesia que se desea probar. Entonces arrastre la punta del algodón húmedo al ojo de la rata y oprima. Pruebe ambos grados de anestesia. Oprima en el botón hecho (done) cuando haya terminado.



Preparación (v)

Prueba de reflejo corneal

Tener cuidado. Si el animal chilla o se contrae la anestesia es superficial. Requiere anestesia adecuada antes de iniciar la cirugía.

Preparación (v)

La cirugía puede comenzarse cuando:

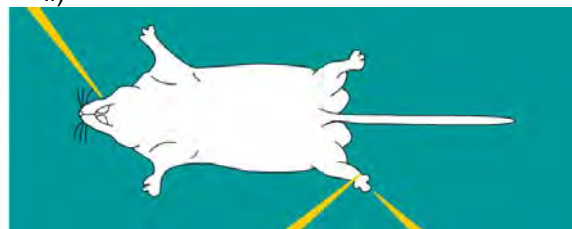
- i) El reflejo corneal y el reflejo por el pellizco de la pata estén abolidos y ii) el reflejo del tendón de Aquiles muestra mínima respuesta.

Preparación (v)

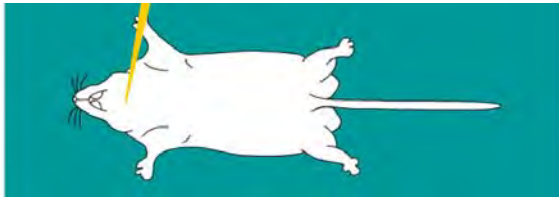
Monitorear la profundidad de la anestesia por:

- i) Probando el reflejo corneal y ii) observando el reflejo producido por el pellizco de la pata y del tendón de Aquiles.

ii)



Hacer la incisión



Preparación (vi)

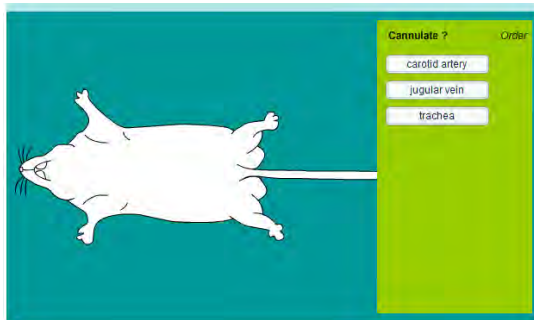
Pregunta 1 de 3

En la rata anestesiada ¿Qué canularía primero?

Oprima sobre la palabra apropiada en ¿canular? de la lista ubicada a la derecha de la página,



La tráquea, la vena yugular y la arteria carótida han sido canuladas correctamente. Ahora vaya a la siguiente página



Preparación (vi)

Pregunta 2 de 3

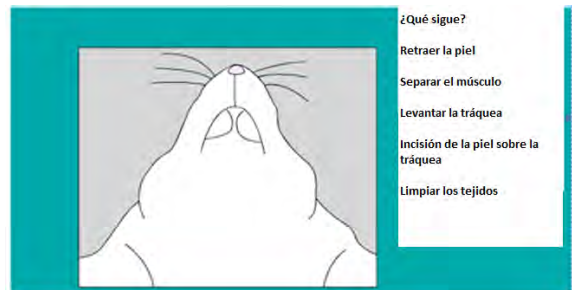
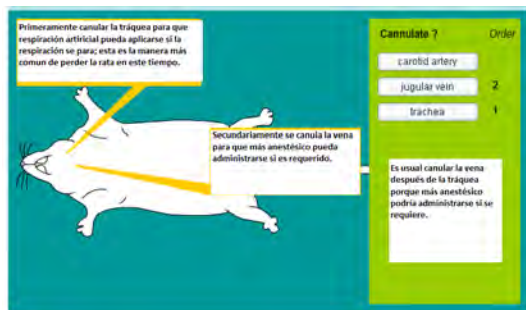
En la rata anestesiada con la tráquea canulada ¿Cuál es la segunda estructura que canularía?

Preparación (vii)

Pregunta 1 de 5

Con el fin de canular la tráquea ¿Qué se debe realizar primero?

Oprima sobre la frase apropiada en ¿Qué sigue? de la lista ubicada a la derecha de la página.



Preparación (vii)

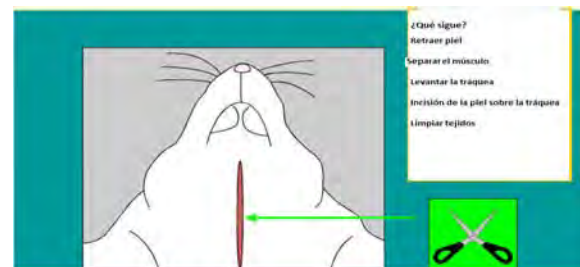
Pregunta 2 de 5

Con una incisión de la piel sobre la tráquea ¿Qué haría a continuación?

Preparación (vi)

Pregunta 3 de 3

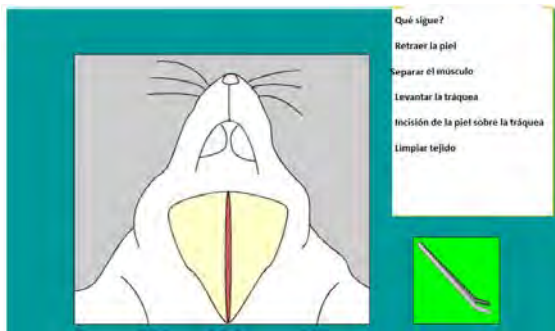
En la rata anestesiada ¿Cuál es la estructura final a canular?



Preparación (vii)

Pregunta 3 de 5

Con la piel retraída ¿Qué haría a continuación?



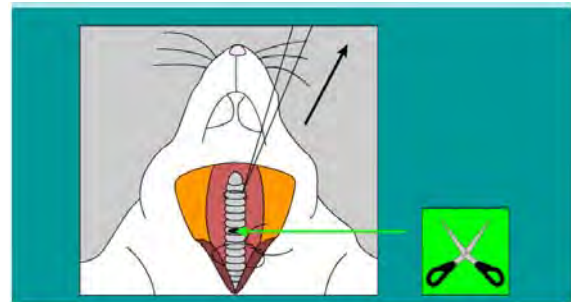
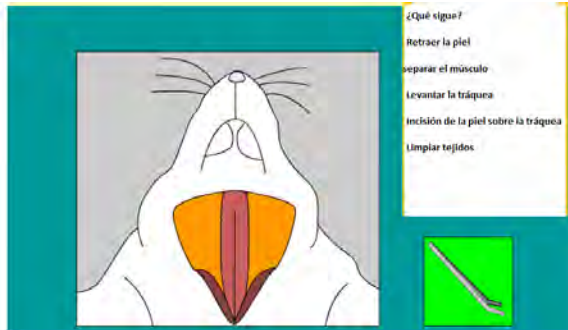
Preparación (vii)

Un corte es realizado entre las ligaduras. La ligadura superior es atada y empleada para ejercer tensión sobre la tráquea para facilitar la canulación.

Preparación (vii)

Pregunta 4 de 5

Con los tejidos limpios ¿Qué haría a continuación?



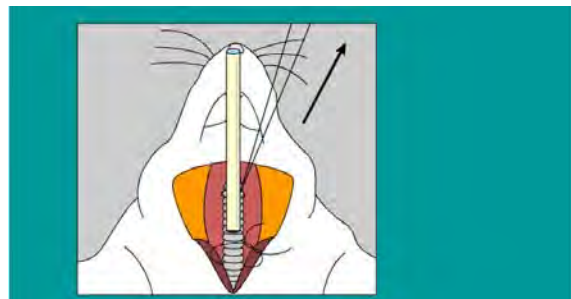
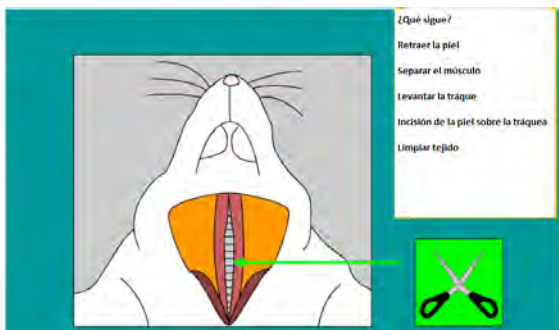
Preparación (vii)

La cánula traqueal ahora se puede insertar. Si es necesario la tráquea puede ser abierta con fórceps para ayudar a esto.

Preparación (vii)

Pregunta 5 de 5

Con el músculo separado ¿Qué haría a continuación?



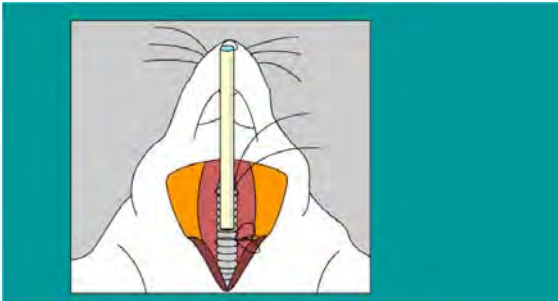
Preparación (vii)

La tensión de la ligadura superior es liberada y la ligadura inferior es atada para asegurar la cánula.

Cuidar que la atadura de la cánula no se realice sobre el bisel o de lo contrario puede zafarse.

Preparación (vii)

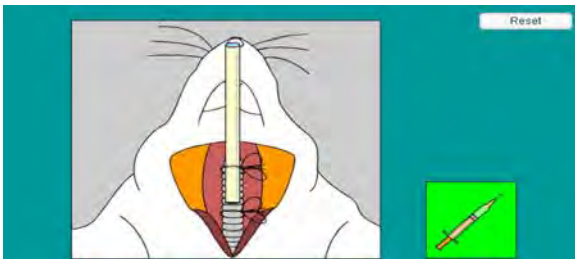
La tráquea es levantada y dos ligaduras son pasadas holgadamente alrededor de esta pero sin atarlas.



Preparación (vii)

Los extremos libres de la ligadura superior pueden ser atados ligeramente alrededor de la cánula para que esta permanezca adecuadamente alineada. Si es necesario, una delgada pieza de tubo atada a una jeringa puede ser pasada debajo de la cánula para que el exceso de moco pueda removerse.

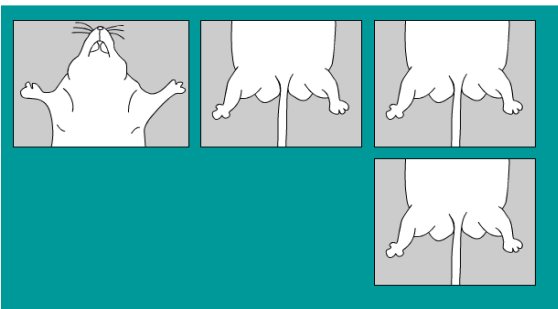
Si respiración artificial se requiere, emplear 10 mL/kg con 100 golpes/min. Si usted decide emplearla, aplíquela en esta etapa y no a mitad del experimento. La ventaja es que puede estar seguro que la respiración se mantiene.



Preparación (viii)

¿Cuales venas son las mejores para canular?

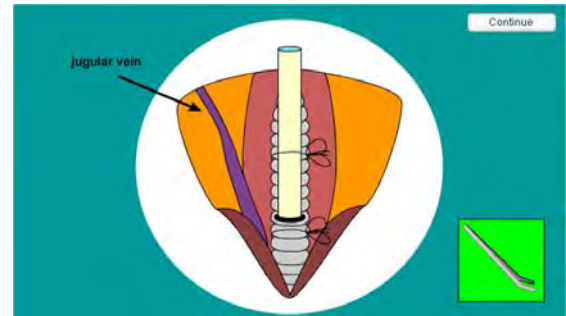
Oprima sobre cada dibujo de abajo para tener más información sobre las posibles venas a canular.



Preparación (viii)

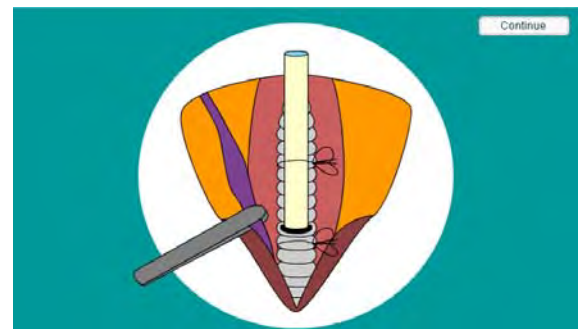
Inicialmente, la vena yugular es disecada cuidadosamente, lejos del músculo y del tejido conectivo que la rodea empleando pinzas finas (a continuación)

Utilice el botón continuar para ver las etapas involucradas en la canulación de la vena yugular.



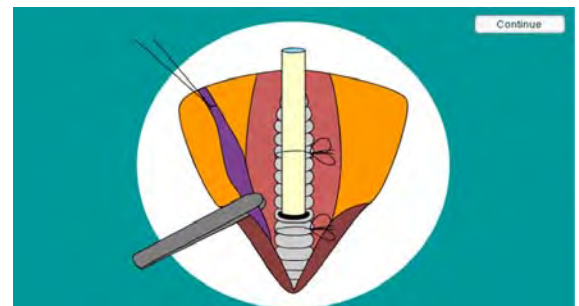
Preparación (viii)

Una longitud adecuada de vena se ha preparado, el flujo sanguíneo se obstruye colocando una pequeña pinza en el extremo más cercano al corazón. La vena debe protegerse de daños colocando un tubo de polietileno delgado sobre los brazos de la pinza.



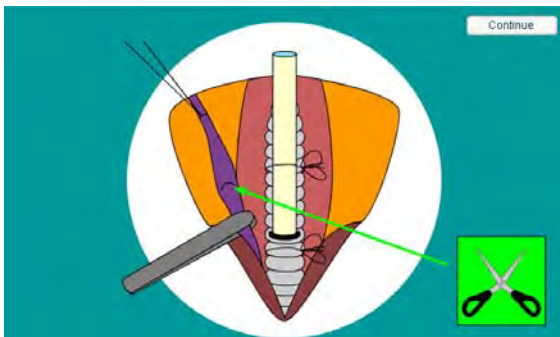
Preparación (viii)

Se ata un hilo firmemente alrededor de la vena por encima de la pinza tan alto como sea posible y se aplica tensión para estirar un poco la vena.

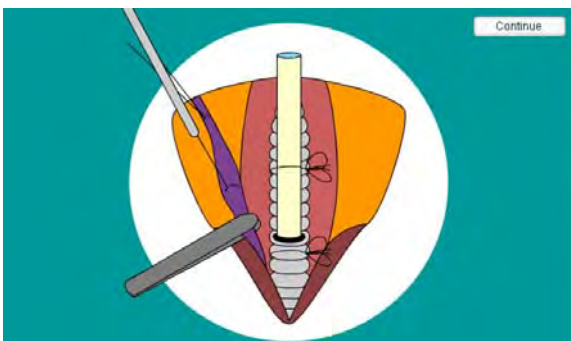


Preparación (viii)

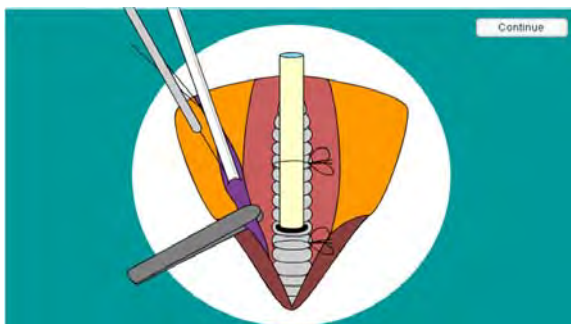
La pared de la vena se corta en un ligero ángulo.

**Preparación (viii)**

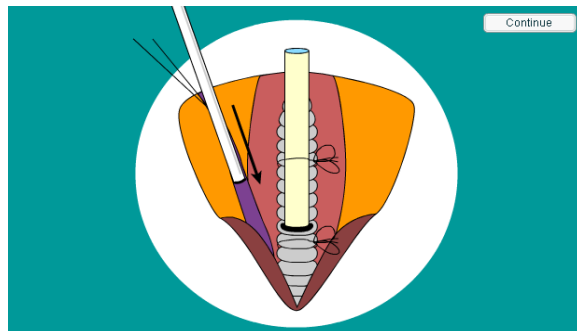
Un fino estilete se introduce para permitir un mejor acceso a la cánula.

**Preparación (viii)**

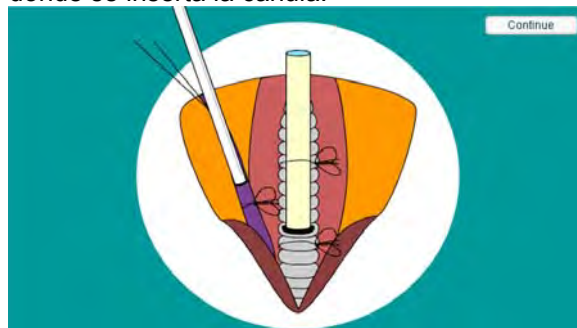
La cánula se inserta en la vena hacia el corazón. La cánula es por lo general un tubo de polietileno fino lleno con 01:04 de heparina para prevenir la coagulación. La cánula puede ser cerrada con un alfiler para evitar el sangrado.

**Preparación (viii)**

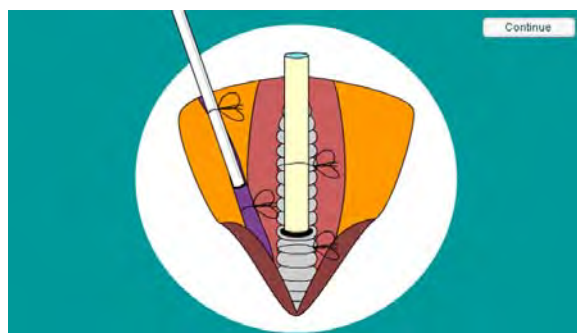
El estilete y la pinza son removidos, y la cánula se empuja más abajo dentro de la vena.

**Preparación (viii)**

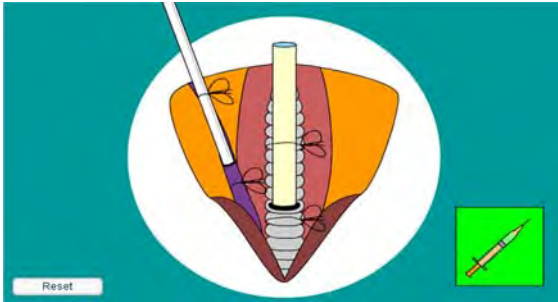
Un segundo hilo se ata alrededor de la vena para asegurarla, justo por debajo del punto donde se inserta la cánula.

**Preparación (viii)**

La tensión en la ligadura superior es liberada, y los cabos sueltos se atan alrededor de la cánula para asegurarla y mantenerla alineada correctamente.

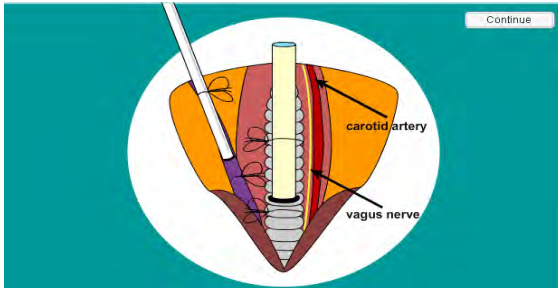
**Preparación (viii)**

Si la pinza no se ha eliminado para permitir la inserción de la cánula, se realiza en este momento. Si es necesario, la cánula intravenosa puede ser utilizada para administrar anestesia adicional, por medio de una jeringa.



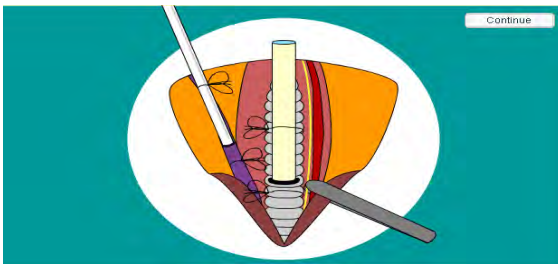
Preparación (ix)

Inicialmente, la arteria carótida se diseca lejos del músculo subyacente de la tráquea (como se observa abajo). Utilice el botón de continuar para ver los pasos involucrados en la canulación de la arteria carótida.



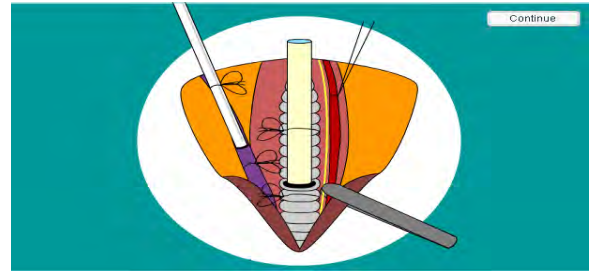
Preparación (ix)

Una vez que la longitud de la arteria ha sido preparada, el flujo sanguíneo se interrumpe, colocando una pequeña pinza en el extremo más cercano al corazón. Para no dañar la arteria se debe proteger colocando un tubo de polietileno delgado sobre los brazos de la pinza.



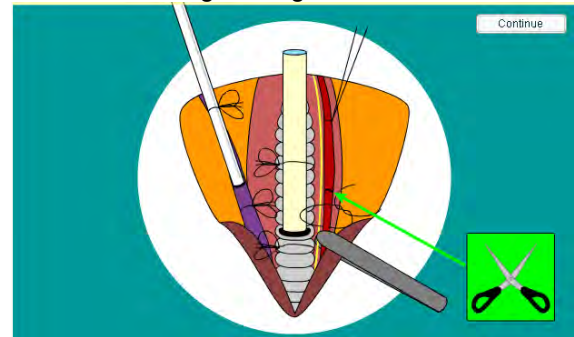
Preparación (ix)

Un hilo se ata firmemente alrededor de la arteria, por encima de la pinza tan alto como sea posible y aplique una tensión apropiada para jalar ligeramente la arteria. Algunos profesores prefieren colocar el hilo antes de colocar la pinza porque la arteria permanece distendida con sangre y es más fácil de cortar.



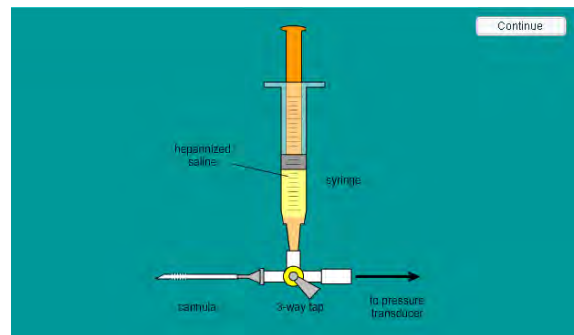
Preparación (ix)

Un hilo se pasa por debajo de la arteria y se prepara un nudo flojo. La ligadura asegurará la cánula y prevendrá la hemorragia cuando la cánula es insertada. La pared de la arteria se corta en un ligero ángulo.



Preparación (ix)

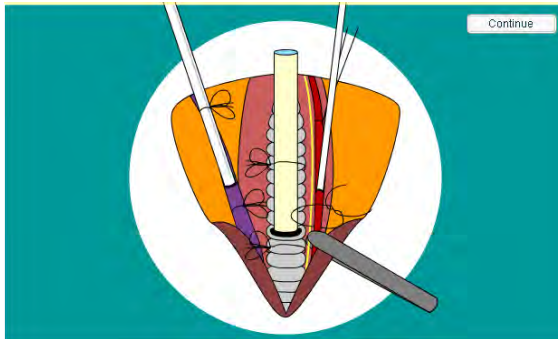
Antes de cortar y abrir la arteria se prepara la cánula arterial de la siguiente manera: La cánula es conectada al transductor de presión a través de una llave de 3 vías. Una jeringa con solución salina heparinizada también es conectada. La cánula es purgada con solución salina y la llave se fija con el fin de cerrar la cánula. La cánula está lista para su inserción en la arteria.



Preparación (ix)

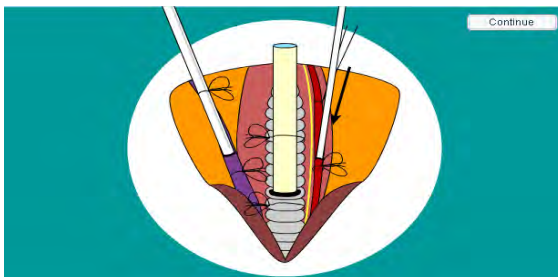
La cánula se inserta en la arteria y la ligadura floja se aprieta para sellar la pared arterial a la cánula. Se debe tener cuidado que el hilo

no quede sobre el bisel de la cánula o de lo contrario puede salirse de la arteria.



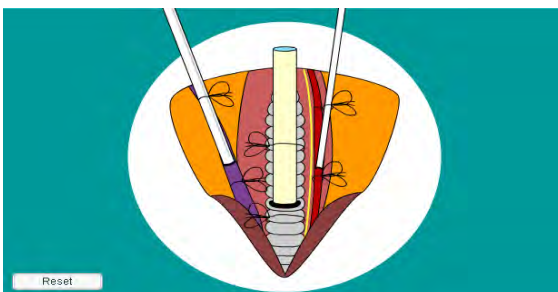
Preparación (ix)

La presión en el transductor se eleva con la jeringa, a la presión sanguínea esperada. La pinza es removida y la cánula puede ser empujada más abajo en la arteria y entonces la llave de tres vías se coloca con el fin de conectar la cánula al transductor.



Preparación (ix)

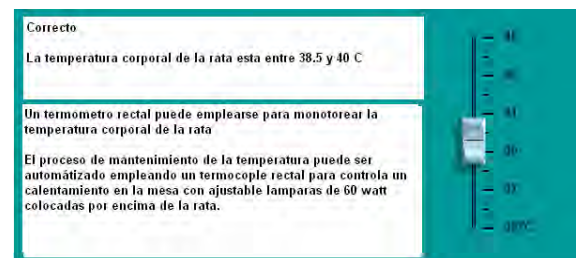
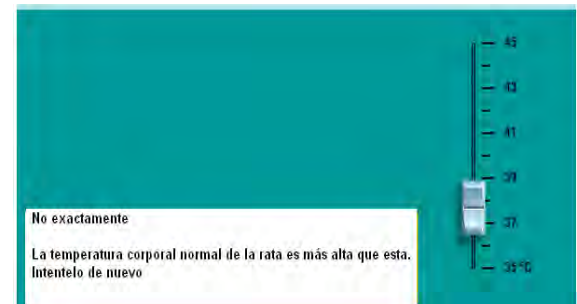
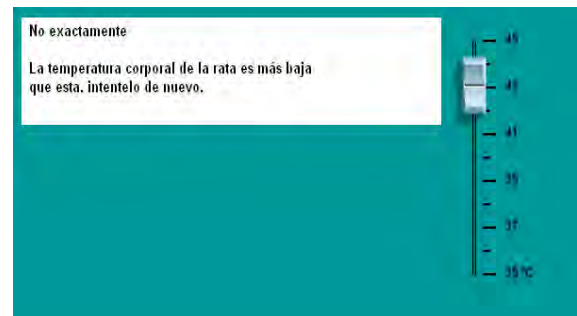
La tensión en la ligadura superior es liberada y los cabos sueltos se atan alrededor de la cánula para asegurarla y mantenerla alineada correctamente. La presión arterial y la frecuencia cardíaca ya pueden registrarse desde la arteria.



Preparación (x)

¿Cuál es la temperatura normal del cuerpo de la rata?

Arrastre y suelte el botón deslizador a la temperatura correcta del termómetro.



Una manta de calentamiento controlado desde un termocople rectal también puede ser utilizada.

Preparación (x)

Si la temperatura corporal de la rata es alta. ¿Cómo podría usted enfriarla?		
Vierta agua fría sobre la rata.		Verter agua fría sobre la rata no es un método recomendado para bajar la temperatura de la rata.
Cubra la rata con hielo.		Cubrir la rata con hielo no es una buena forma de enfriarla.
Flujo de aire frío sobre la rata.		El aire fresco sobre la rata es una buena forma de enfriarla.
Apague el calentador y / o las lámparas.		Esto permitirá que la temperatura del cuerpo de la rata disminuya.
Ponga la rata en un frigorífico.		Esta no es una manera adecuada de enfriamiento de la rata.

III. APARATOS (i)

Si usted trabajo con las secciones de introducción y preparación, usted ha visto cómo preparar una rata para los experimentos que siguen.

Esta sección cubre los aparatos utilizados para registrar la presión sanguínea de las ratas e incluye una sección sobre la calibración del transductor de la presión sanguínea.

Aparato (ii)

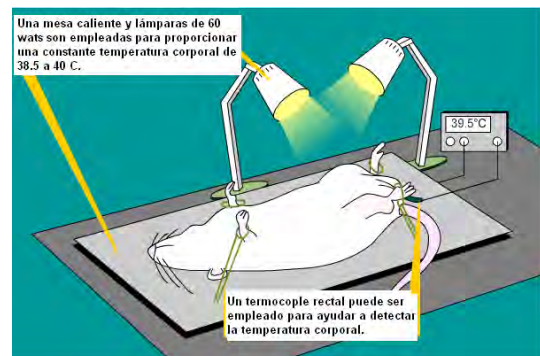
Oprima en el botón continuar para avanzar



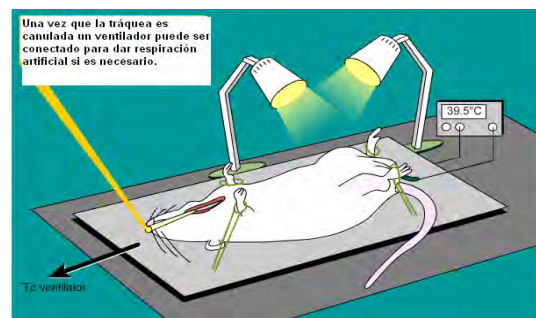
Aparato (ii)



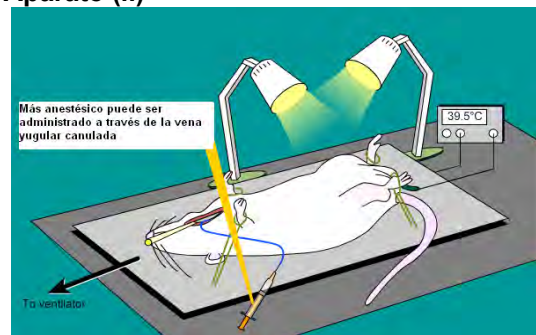
Aparato (ii)



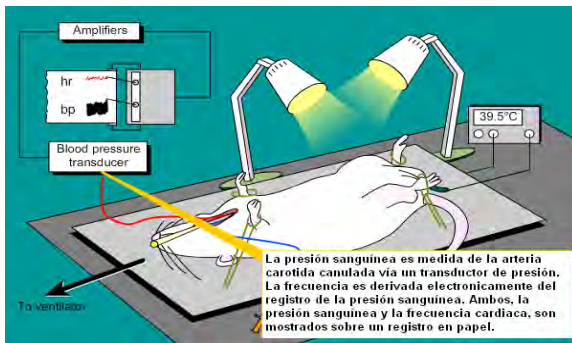
Aparato (ii)



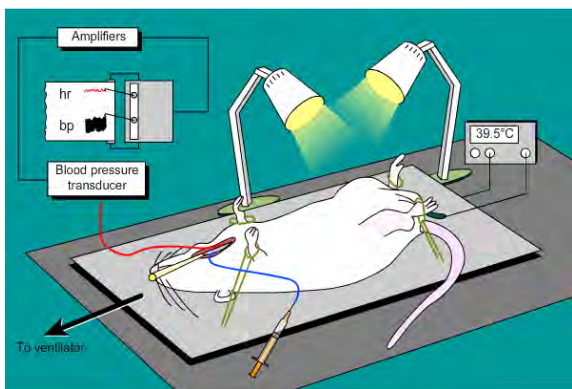
Aparato (ii)



Aparato (ii)



Aparato (ii)

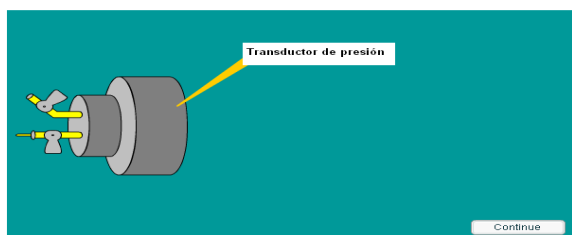


Aparato (iii)

Antes de iniciar el registro debe hacerse la calibración del sistema.

Nosotros veremos ahora como funciona el transductor y entonces, será capaz de simular la calibración para su propio procedimiento.

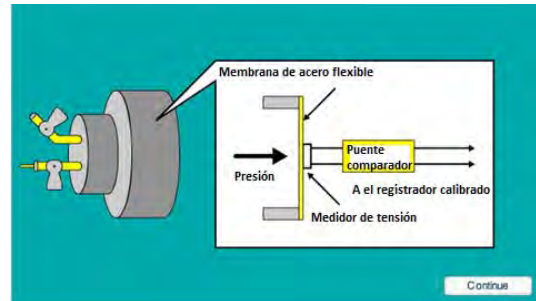
Oprima en el botón de continuar para avanzar



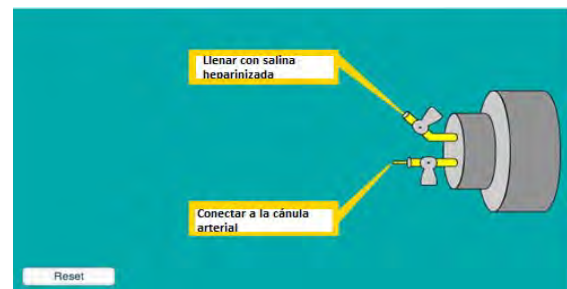
El transductor de presión tiene incorporada una membrana de acero flexible y un medidor de tensión.

Cuando la presión se ejerce sobre la membrana, el alambre del medidor de

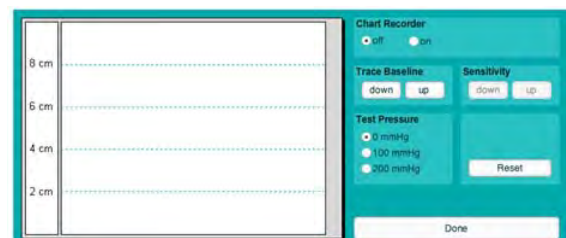
tensión se destuerce. El cambio en la resistencia debida al cambio de la dimensión del medidor, es percibido por el puente comparador. La salida del puente suministra corriente al medidor calibrado sobre el registro y muestra el cambio de la presión sanguínea.



El transductor es llenado con solución salina heparinizada (0,9% NaCl) para trasmitir los cambios de presión sanguínea a la membrana flexible de acero. La solución salina no se requiere estéril pero sí debe estar libre de pirógenos. Una vez que el transductor ha sido llenado, entonces debe conectarse al registrador y calibrarse a 2 cm de deflexión por 100 mm Hg en la presión (como sea conveniente). Después de la calibración, el transductor es conectado a la arteria canulada.



Aparato (iv)

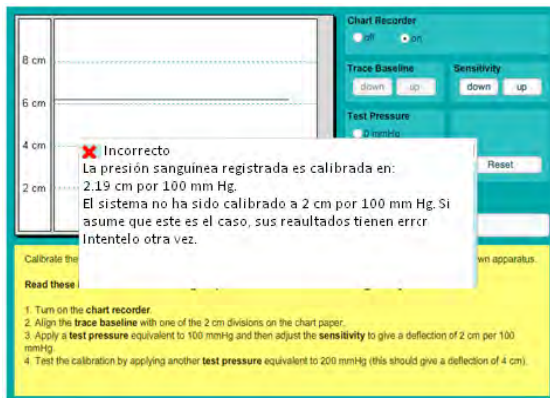


Para este ejercicio calibre el sistema a 2cm por 100 mm Hg, pero puede establecer su

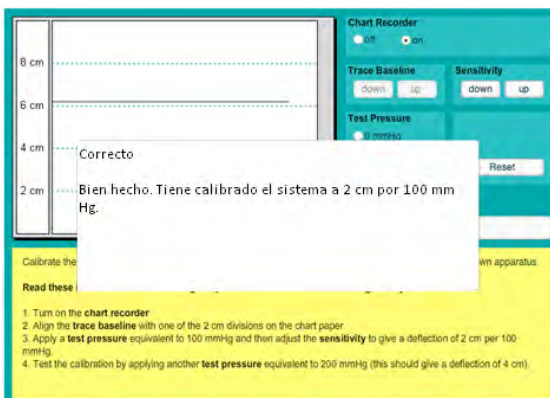
propia calibración cuando utilice su propio aparato.
 Lea estas instrucciones sobre la calibración del transductor de presión y después realícelas.

1. Encienda el registrador.
2. Alínie el trazo basal con una de las divisiones de 2 cm sobre el papel de registro.
3. Aplique la presión de prueba equivalente a 100 mm Hg y luego ajuste la sensibilidad para dar una deflexión de 2 cm por 100 mm Hg.
4. Pruebe la calibración aplicando otra prueba equivalente a 200 mm Hg (esta deberá dar una deflexión de 4 cm).

Aparato (iv)



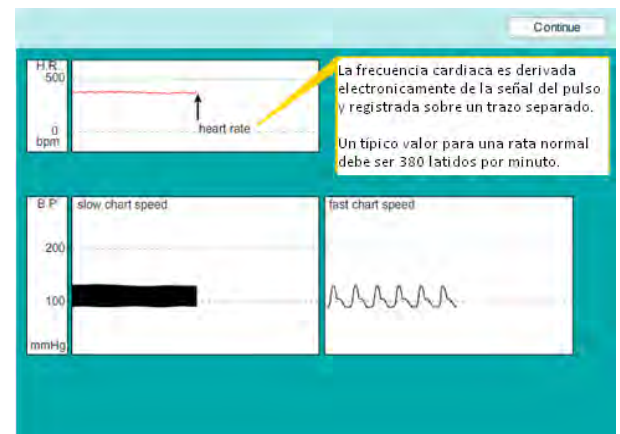
Aparato (iv)



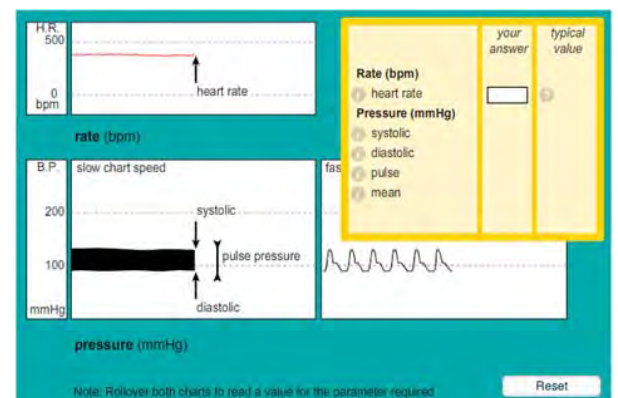
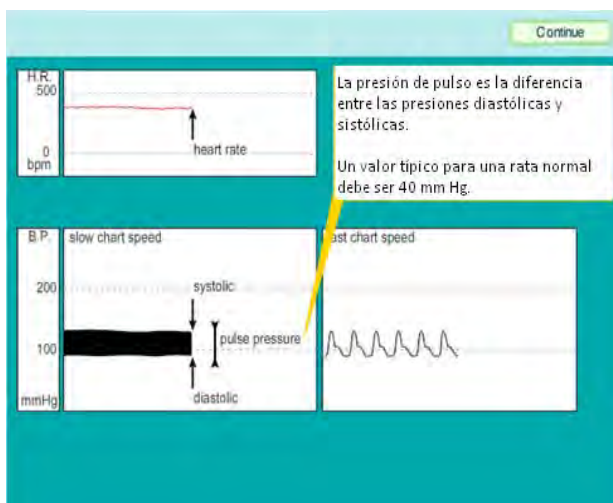
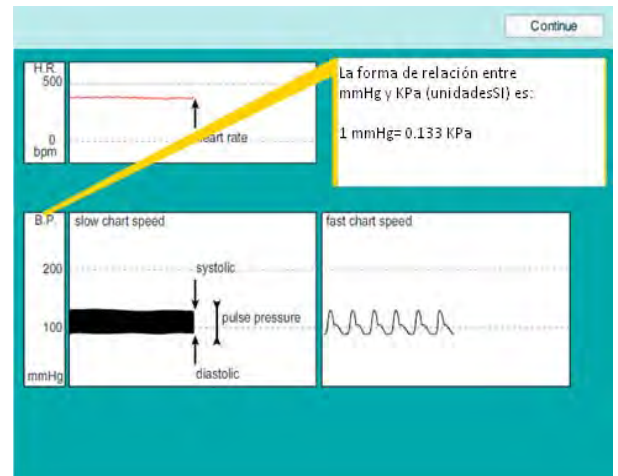
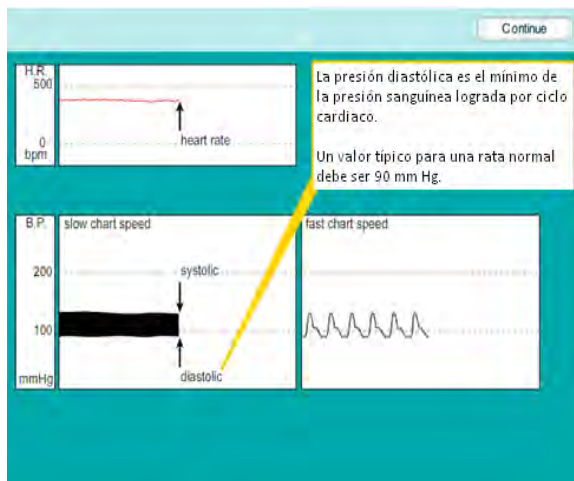
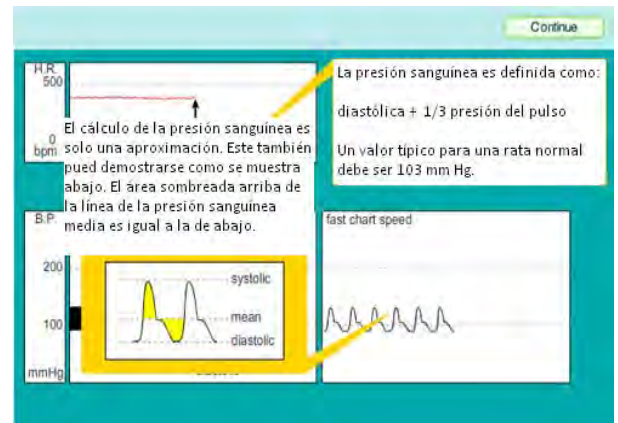
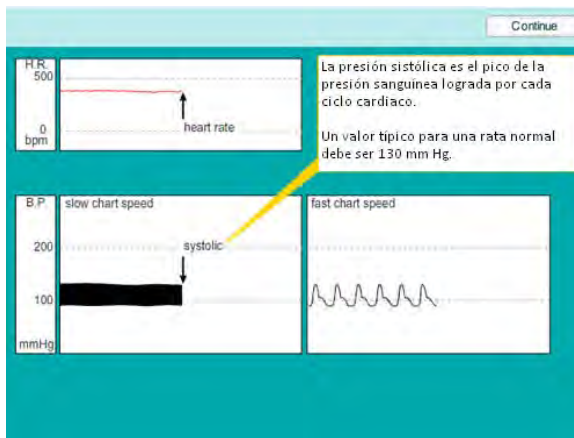
La rata ha sido preparada para el experimento, y el aparato ha sido reiniciado y está listo para iniciar los registros de presión sanguínea y frecuencia cardíaca. Esta sección está relacionada con la medición de estos parámetros que aparecen simulados en el papel de registro. La forma como se presentan, será la misma que se empleará posteriormente en la sección de experimentos. También esta sección cubre los cálculos de la presión sanguínea media y la presión del pulso.

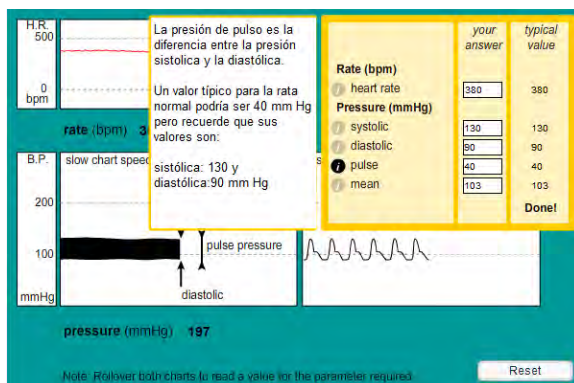
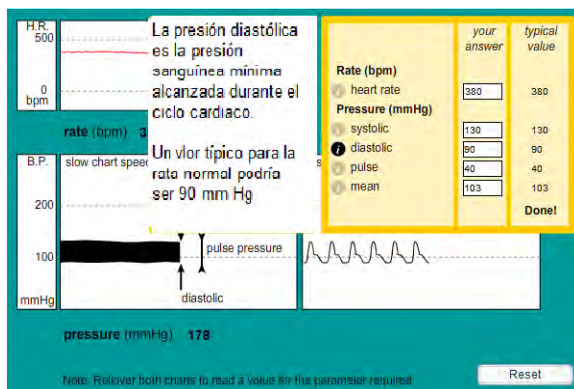
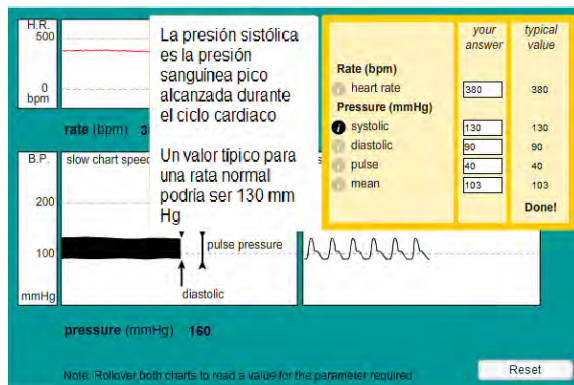
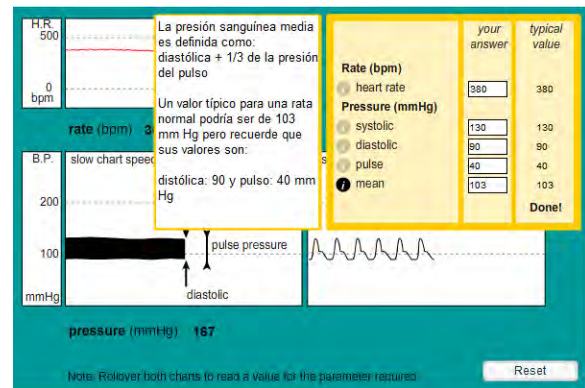
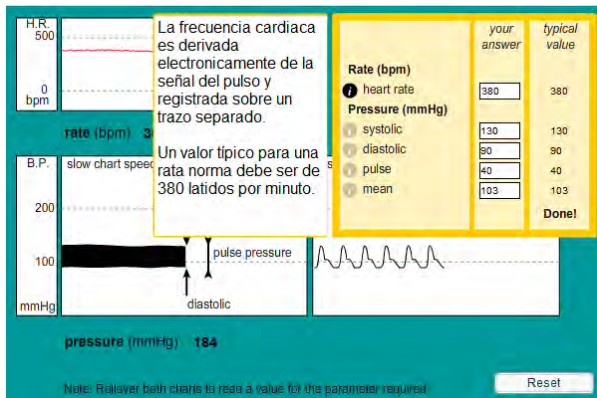
Mediciones (ii)

Oprima en el botón continuar para avanzar.



IV. MEDICIONES (i)





V. EXPERIMENTOS (i)

AQUÍ INICIA LA SESIÓN DE FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Medición y observación

La medición y la observación son la llave del trabajo científico. Cuando observamos la respuesta en estos ejercicios recuerde que el tamaño no es todo, forma y figura, pendiente y curso temporal pueden también ser importantes.

Muchas de las mediciones en farmacología son acerca de cómo los fármacos inducen cambios en ciertos parámetros.

Las mediciones deben ser hechas con una exactitud apropiada.

Reporte escrito

Usted frecuentemente requiere escribir reportes de acuerdo a un formato definido. Su tutor puede proporcionarle instrucciones específicas acerca del estilo de reporte requerido. Si no, los siguientes lineamientos pueden ayudarle.

1.- Estructura 2. Presentación. 3. Ser conciso. 4. Ser consistente. 5. Tener cuidado con los detalles. 6. Ser ordenado y limpio. 7. Recordar siempre el método científico.

Dosis de fármacos

En los siguientes ejercicios note que las dosis son expresadas en nmol/kg más que en mg/kg. Esta medida es mejor porque señala el número de moléculas activas del fármaco en una dosis y es independiente de la sal utilizada. Esto puede hacer completamente una diferencia: 10 mg de clorhidrato de adrenalina (PM= 219) contiene una y media veces más de adrenalina que una dosis de 10 mg de tartrato hidrogenado y dihidratado de adrenalina (PM= 333).

Experimentos-Glosario (i)

Cambios en ciertos parámetros. La frecuencia cardíaca puede aumentar o disminuir o mostrar algunos cambios diferenciales durante el curso del efecto de un fármaco. El ritmo cardíaco puede alterarse por ej. Puede ser irregular sin cambio en el promedio de la frecuencia. La presión sistólica, diastólica o media pueden cambiar independientemente, y la presión del pulso puede también cambiar.

Los cambios pueden ocurrir de diferentes basales, y puede ser importante conocer el tamaño del cambio y el valor del inicio. Los cambios pueden tener una diferencia en la latencia o una diferencia en la duración, no solo se concentre en el tamaño de la respuesta.

Considere que la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea pueden mostrar pequeños cambios espontáneos no relacionados a los efectos de los fármacos administrados. La significancia de un cambio es importante; no la significancia estadística (lo que podría necesitar determinaciones repetidas para ser estimada la significancia estadística), pero la significancia está en relación al tamaño del cambio medido y la estabilidad del sistema. Así un cambio de 2 mm Hg en la respuesta de 50 mm Hg, de un agente presor, debe ser notado pero puede no ser importante.

Experimentos-Glosario (ii)

Exactitud

Las mediciones deben realizarse cuidadosamente teniendo en cuenta:

(i) el propósito para el cuál las mediciones son hechas.

Por ejemplo. Si usted está examinando encontrar cuál fármaco es más potente y hay por lo menos una diferencia de diez veces entonces una medición común es todo lo que se requiere. Si la pregunta es cuanto es más potente entonces una medición más exacta puede ser requerida.

ii) El sistema sobre el cual la medición es hecha. Por ej. Un registro sobre el papel con calibración de 0-200 mm Hg sobre un papel de 10 cm, no hay punto de comparación para medir 0.01 mm Hg. El sistema es simple y no discrimina lo suficiente.

Experimentos-Glosario (iii)

Informe escrito.

1. Estructura

Un informe PRESENTA en palabras los datos obtenidos, su significado y desviaciones de los resultados esperados. Esta presentación es apoyada por datos. El texto debe conducir al lector, a través de los datos presentados, al razonamiento, discusión y conclusiones. No es adecuado simplemente presentar un montón de datos y las conclusiones, dejando al lector juntar las dos partes.

2. Presentación

Exponga su informe claramente. Utilice encabezados (título, introducción, métodos, resultados, cálculos, discusión conclusiones y referencias).

3. Ser conciso

No sobre elabore y confine el informe a lo que se le pide.

4. Ser coherente

Siempre utilice las mismas abreviaturas. Un conjunto de reglas le ayudan, y un excelente conjunto son aquellas proporcionadas por el British Journal of Pharmacology y detallados en un ejemplo Br. J. Pharmac. 114,245-255(1995).

5. Tener cuidado con los detalles

Un informe poco claro y descuidado, sugiere que el escritor es desorganizado y precipitado y no puede tomarse el tiempo y la

molestia para hacer un buen trabajo. La implicación es que los experimentos fueron probablemente hechos con la misma actitud y que los datos no son confiables.

6. Ser limpio y ordenado

Esta es una particularidad importante cuando se presentan gráficas y tablas. Los datos presentados cuidadosamente y con elegancia fueron probablemente recogidos con la misma actitud y son confiables.

7. Recuerden el método científico

Método científico: Hipótesis>>>> predicción>>>> reunir datos experimentales para probar predicción>>> confirma, modifica o rechaza la hipótesis.

Experimentos (menú)

Instrucciones

Antes de iniciar alguno de los experimentos numerados del 1 al 16, deberá examinar los efectos de diferentes dosis de solución salina, ya que esta se empleará para lavar cualquiera de los fármacos aplicados. Esta será utilizada para lavar el fármaco aplicado. Seleccione la opción "Efectos de salina" y ahora registre un control.

- Salvo que se indique en el esquema experimental, los fármacos son administrados en secuencia a la misma rata. El tiempo de administración está indicado por una flecha en cada trazo.
- Utilice el botón de navegación localizado en la parte superior derecha de la página para desplegar cada papel en turno.
- Haga mediciones utilizando apropiadamente las marcas del papel.

Efectos de solución salina

1. Efectos de catecolaminas
2. Efectos de agentes presores
3. Efectos de acetilcolina
4. Efectos de estimulantes ganglionares

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

5. Efectos de bloqueadores de captura 1.
6. Efectos de bloqueadores alfa .
Adrenérgicos.
7. Efectos de bloqueadores beta

Adrenérgicos.

8. Inversión de adrenalina.
9. Efectos de guanetidina.

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

10. Efecto de fármacos sobre estimulación simpática.

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

11. Fármacos depresores.
12. Efectos del bloqueo ganglionar

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

13. Efectos cuantitativos del bloque alfa
14. Efectos cuantitativos del bloqueo beta
15. Efectos de reserpina.

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

16. Efecto de la destrucción de la médula espinal.

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Efectos de salina (registros)

En los experimentos siguientes, los fármacos son disueltos en un pequeño volumen de salina (0.1 mL/ Kg) y administrados i.v. La inyección de este pequeño volumen de líquido a la rata con volumen sanguíneo relativamente pequeño (alrededor de 20 mL) produce pequeños cambios transitorios en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. Estos son artefactos del volumen de inyección y no son efectos farmacológicos. Deberá estar consciente de estos artefactos cuando interprete los resultados experimentales.

Esta sección presenta los resultados de la inyección de tres volúmenes de salina (0.2, 0.4, 0.6 mL/kg). Deberá estudiar estas

respuestas antes de proceder con los otros experimentos. Para dicho propósito siga usted las siguientes recomendaciones:

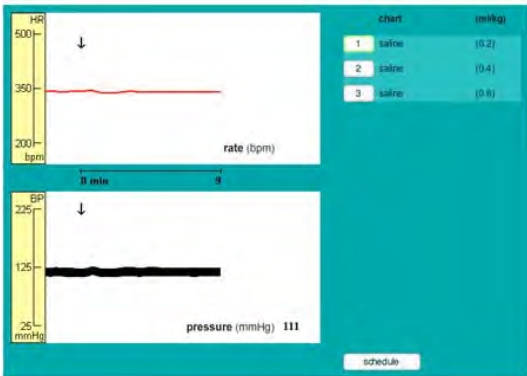
- 1. Administre independientemente (oprima en la caja de las dosis) cada una de la dosis de solución salina, y observe en el registro los cambios de frecuencia cardiaca y de presión sanguínea.
- 2. Determine los valores basales de frecuencia cardiaca y de presión sanguínea, colocando el puntero sobre los respectivos trazos previos a la flecha que indica el momento de administración del tratamiento. Repase la sesión de mediciones, para recordar donde colocar el puntero para

obtener los valores de las variables buscadas.

- 3. Determine los valores de frecuencia cardiaca y las presiones sistólica, diastólica y de pulso, colocando el puntero en los trazos que indican los cambios máximos o mínimos observados en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial, después de la administración del tratamiento (trazo posterior a la flecha).
- 4. Tabule los valores de frecuencia cardiaca y de las presiones sistólica, diastólica y presión de pulso empleando la siguiente Tabla:

Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de diferentes dosis de solución salina.

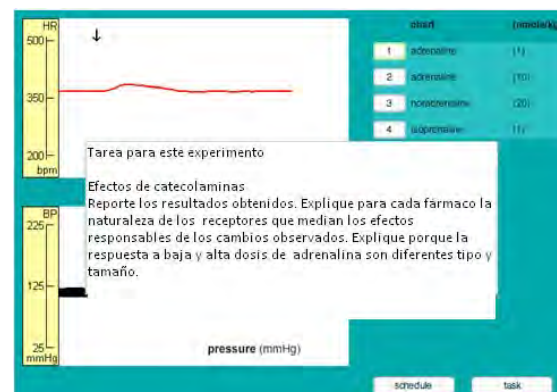
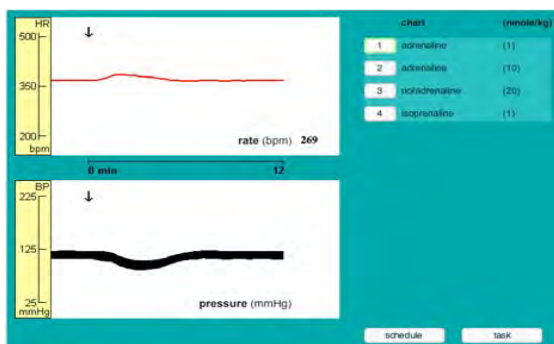
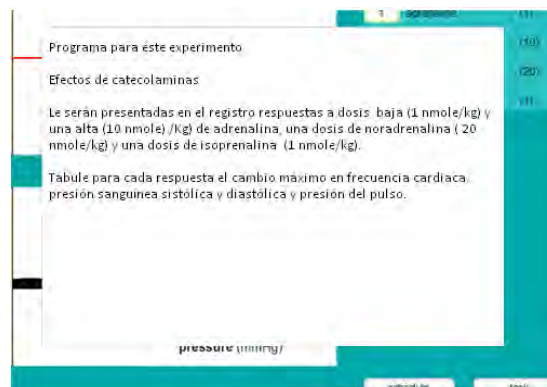
TRATAMIENTO SOLUCIÓN SALINA	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
DOSIS mL/kg Basal	LATIDOS/min	mm Hg		
0.2				
0.4				
0.6				



Efectos de catecolaminas (programa)

Registrará respuestas con una dosis baja de adrenalina (1nmol/kg) y con una dosis alta (10 nmol/kg), una dosis de 20 nmol/kg de noradrenalina y una dosis de isoprenalina (1 nmol/kg).

Tabule para cada respuesta el cambio máximo en la frecuencia cardiaca, presión sanguínea sistólica y diastólica y presión del pulso.



En Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de dos dosis de adrenalina, una dosis de noradrenalina y una de isoprenalina

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Adrenalina	1				
Adrenalina	10				
Noradrenalina	20				
Isoprenalina	1				

CONTESTE LAS PREGUNTAS DE LAS SIGUIENTES CON FALSO O VERDADERO

Pregunta 1	
Adrenalina...	
es un efectivo agonista en todo tipo de adreno receptores	

incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima de la umbral	
se encuentra en las terminaciones de los nervios simpáticos	
incrementa la presión sanguínea sistólica en todas las dosis por encima del umbral	

La adrenalina se encuentra en la médula suprarrenal (producida de noradrenalina por la feniletanolamina-N-metiltransferasa). La frecuencia y fuerza cardiaca son aumentadas a través de adrenoreceptores β_1 (acoplados a proteínas G y adenilato ciclase). A bajas dosis los adrenoreceptores β_2 dilatan los vasos de resistencia por ej. En músculo estriado y reduce la resistencia periférica total. Por lo tanto cae la presión diastólica. En altas dosis son activados los receptores α_1 por ej. Vasos de Piel e intestino se produce vasoconstricción con aumento de la resistencia periférica total y aumento de presión sistólica.

Pregunta 2	
Noradrenalina...	
incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la presión sanguínea sistólica en todas las dosis por encima del umbral	
es un efectivo agonista en todo tipo de adreno receptores	
se encuentra en las terminaciones de los nervios simpáticos	

La noradrenalina es el principal neurotransmisor simpático en la mayoría de los sitios neuronales. La frecuencia y fuerza cardiaca son aumentadas a través de adreno receptores β_1 , acoplados a proteínas G de adenilato ciclase. β_2 adrenoreceptores son poco afectados y por lo tanto la dilatación arteriolar no ocurre y la presión diastólica no baja. Los adreno receptores α_1 de piel e intestino causan vasoconstricción que aumenta la resistencia periférica total y la presión sistólica es aumentada.

Pregunta 3	
Isoprenalina...	
incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima de la umbral	
es un efectivo agonista en todo tipo de adreno receptores	
incrementa la presión sanguínea sistólica en todas las dosis por encima del umbral	
se encuentra naturalmente en el cuerpo	
incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima de la umbral	

La isoprenalina es un fármaco sintético con un grupo isopropilo sobre el nitrógeno de la noradrenalina. La frecuencia y fuerza de contracción cardiaca son aumentadas a través de adreno receptores β_1 (acoplados a proteína G y a adenilato ciclase). Adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia por ej. Músculo estriado y reducen la resistencia periférica total; y por lo tanto baja la presión

diastólica. Los adreno receptores α_1 son poco afectados y por lo tanto la constricción arteriolar no se produce y la presión sistólica no aumenta.

Pregunta 4	
En el pico de la respuesta presora a noradrenalina la frecuencia cardiaca podría disminuir...	
porque los receptores β_2 son activados	
descienden los niveles en el sueño	
porque la acetilcolina es liberada	
porque incrementa la actividad vagal	
por reflejos compensatorios debidos a la activación de barorreceptores	

Los barorreceptores sienten la elevación de la presión sanguínea y activan reflejos cardiovasculares compensatorios los cuales operan aumentando la actividad en las fibras vagales al corazón, liberando acetilcolina y lentifica la frecuencia cardiaca a través de receptores M_2 muscarínicos del nodo sino atrial.

Pregunta 5 (última pregunta)	
Los siguientes efectos de la adrenalina son bloqueados por bloqueadores β_1 adrenérgicos...	
constricción de vasos sanguíneos	
dilatación de vasos sanguíneos	
incrementa la frecuencia cardiaca	
incrementa la presión sanguínea sistólica	
incrementa la fuerza de contracción cardiaca	

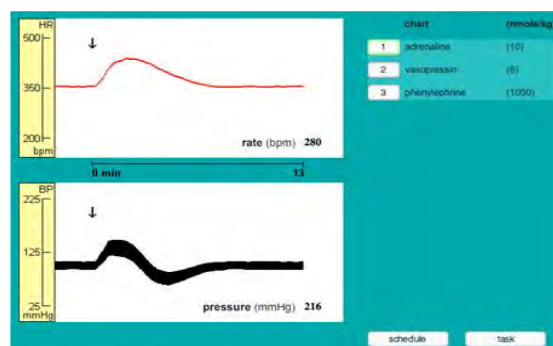
La fuerza y frecuencia cardiaca son aumentadas a través de adreno receptores β_1 acoplados a proteínas G a adenilato ciclasa. Adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia en músculo estriado y reducen la resistencia periférica total; y por tanto baja la presión diastólica. Adreno receptores α_1 median la contracción arteriolar la cual incrementa la presión sanguínea sistólica.

Efectos de agentes presores (programa)

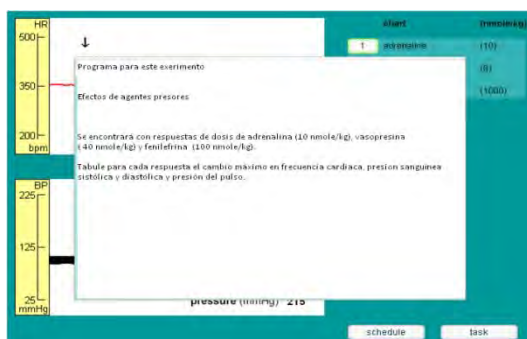
Se encontrará con respuestas de dosis de adrenalina (10 nmol/kg), vasopresina (40 nmol/kg) y fenilefrina (100 nmol/kg).

Tabule para cada respuesta el cambio máximo en frecuencia cardiaca, presión sanguínea sistólica y diastólica y presión del pulso.

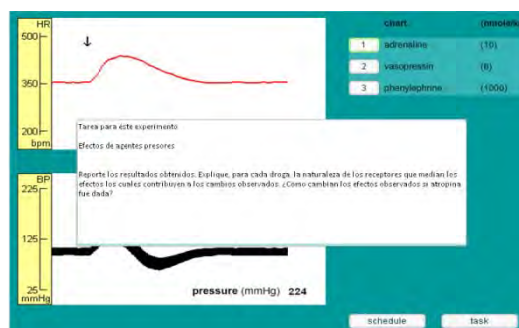
Efectos de agentes presores (programa)



Efectos de agentes presores (programa)



Efectos de agentes presores (programa)



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de los agentes presores adrenalina, vasopresina y fenilefrina

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Adrenalina	10				
Vasopresina	8				
Fenilefrina	1000				

Pregunta 1

Adrenalina...

incrementa la presión sanguínea en todas las dosis por encima del umbral

incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima de la umbral

produce un efecto difásico sobre la presión sanguínea

se encuentra en la medula adrenal

incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima de la umbral

La adrenalina es producida en la médula suprarrenal a partir de noradrenalina por la feniletanolamina-N-metiltransferasa. A bajas concentraciones los adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia en el músculo estriado y reducen la resistencia periférica total: la presión diastólica y media bajan. La frecuencia y fuerza de contracción cardiaca aumentan a través de adreno receptores β_1 acoplados a proteínas G y adenilato ciclase. En altas concentraciones plasmáticas de adrenalina, los adreno receptores α_1 en vasos sanguíneos de piel e intestino causan vasoconstricción, los que sobrepasan el efecto β y aumentan la resistencia periférica total así como también la presión sanguínea sistólica, diastólica y media. Después de la inyección, la concentración plasmática inicial disminuye y se observa el efecto difásico de la presión arterial.

Pregunta 2	
Vasopresina...	
incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la presión sanguínea sistólica en todas las dosis por encima del umbral	
es un efectivo agonista en algunos tipos de adreno receptores	
se encuentra en las terminaciones nerviosos simpáticas	

La vasopresina es liberada de la neurohipófisis como hormona antidiurética, pero también actúa sobre receptores a vasopresina, no relacionados a los adreno receptores, causan vasoconstricción en las arteriolas. La resistencia periférica total aumenta y la presión sanguínea sistólica y diastólica también aumenta. La fuerza y frecuencia cardiaca no se afectan Excepto que se puede inducir una respuesta refleja del baroreceptor que produce disminución de la frecuencia cardiaca mediada a través del vago y se puede producir aumento importante de la presión sanguínea.

Pregunta 3	
Fenilefrina...	
es un agonista efectivo en todos los tipos de adreno receptores	
se encuentra naturalmente en el cuerpo	
incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la presión del pulso en todas las dosis por encima de la umbral	
incrementa la presión sistólica en todas las dosis por encima de la umbral	

La fenilefrina es un fármaco sintético; muy parecido a la noradrenalina pero el grupo 3-hidroxi del grupo 3,4-dihidroxi (catecol) en noradrenalina está ausente. La fenilefrina estimula principalmente adreno receptores α_1 . La fuerza y la frecuencia cardiaca no son afectadas directamente pero podrían reducirse por acciones reflejas mediadas por cambios inducidos en los baroreceptores en actividad vagal. Los adreno receptores α_1 causan constricción arterial y elevación de la presión sanguínea media, diastólica y sistólica.

Pregunta 4	
En el pico de la respuesta presora a vasopresina la frecuencia cardiaca puede disminuir...	
porque son activados los adreno receptores β_2	
descienden los niveles en el sueño	
por activación del baroreceptor por reflejos compensatorios	
porque incrementa la actividad vagal	
porque acetilcolina es liberada	

Los baroreceptores sensibles se activan y aumenta la presión sanguínea y a su vez activan reflejos cardiovasculares compensatorio; los cuales operan aumentando la actividad de las fibras vagales del corazón, liberan acetilcolina y lentifican la frecuencia cardiaca través de receptores muscarínicos M_2 sobre el nodo sino-auricular. La atropina es un bloqueador de receptor muscarínico M_2 , podría prevenir el efecto reflejo.

Pregunta 5 (última pregunta)	
Los siguientes efectos pueden ser reducidos por un bloqueador de adrenoreceptores α_1 ...	
constricción de vasos sanguíneos por fenilefrina	
incremento de la presión sanguínea sistólica por vasopresina	
incremento de la fuerza de contracción cardiaca por adrenalina	
incremento de la presión sanguínea sistólica por fenilefrina	
la respuesta presora a ambos adrenalina y fenilefrina	

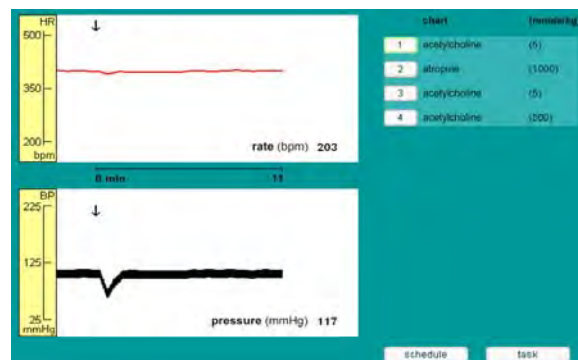
La vasopresina no afecta a los receptores adrenérgicos α . La fenilefrina es un agonista adreno receptor α_1 selectivo. Los adreno receptores α_1 median la constricción arteriolar la que aumenta la presión sanguínea sistólica, estos efectos de adrenalina y fenilefrina son reducidos por bloqueadores α_1 adreno receptores. La frecuencia cardiaca es aumentada por adreno receptores β_1 y por lo tanto no es afectada por el bloqueador α_1 .

Efectos de acetilcolina (programa)

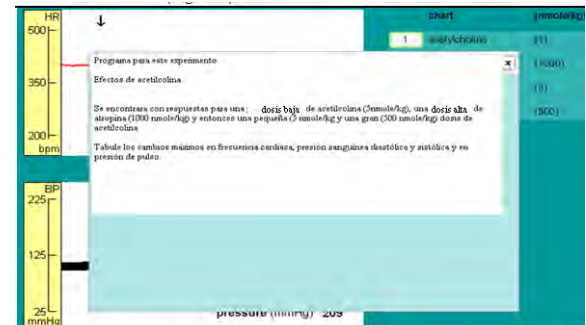
Se encontrará con respuestas de dosis baja de acetilcolina (5 nmol/kg), una dosis alta de atropina (1000 nmol/kg) y entonces una pequeña (5 nmol/kg) y gran dosis (500 nmol/kg) de acetilcolina.

Tabule para cada respuesta el cambio máximo en frecuencia cardiaca, presión sanguínea sistólica y diastólica y presión del pulso.

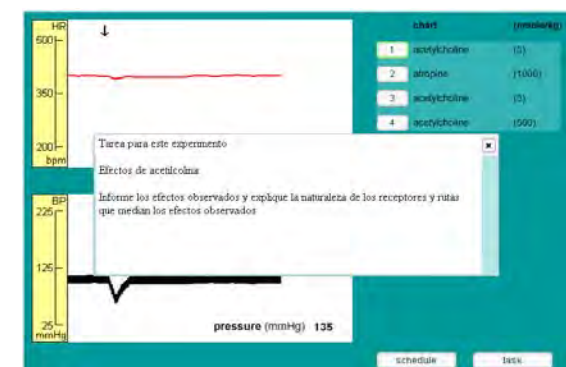
Efectos de acetilcolina (registros)



Efectos de acetilcolina (registros)



Efectos de acetilcolina (registros).



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de los agentes acetilcolina, atropina

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Acetilcolina	10				
Atropina	5				
Basal	1000				
Acetilcolina	5				
Acetilcolina	500				

Pregunta 1

La acetilcolina administrada sola...

reduce la presión sanguínea sistólica	
incrementa la actividad vagal	
reduce la presión sanguínea diastólica	
incrementa la resistencia periférica total	
lentifica la frecuencia cardiaca	

Acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos en el nodo sino auricular para reducir frecuencia cardiaca. Esta también actúa sobre receptores muscarínicos en vasos para liberar óxido nítrico del endotelio y causar vasodilatación. Resistencia periférica total al igual que la presión diastólica y sistólica, descienden. La acetilcolina es liberada del vago en respuesta a impulsos nerviosos pero no causa liberación de acetilcolina cuando se coloca en las terminaciones nerviosas del vago.

Pregunta 2

En grandes dosis después de atropina la acetilcolina...

incrementa la presión sanguínea sistólica	
causa una liberación de adrenalina	
incrementa la presión sanguínea diastólica	
causa una liberación de adrenalina	
incrementa la frecuencia cardiaca	

En altas dosis de acetilcolina activa a receptores muscarínicos y nicotínicos pero después que los receptores muscarínicos son bloqueados por atropina solos los efectos de la activación de receptores nicotínicos son vistos; Los ganglios simpáticos son estimulados llevando a una liberación de

noradrenalina de los nervios posganglionares; receptores nicotínicos en la médula adrenal son estimulados causando liberación de adrenalina. Los ganglios parasimpáticos son estimulados pero la liberación de ACh de los nervios posganglionares tiene modesto efecto ya que estos receptores están ya bloqueados por atropina. La adrenalina y noradrenalina liberada actúan sobre los adrenoreceptores β y α para causar las respuestas observadas.

Pregunta 3	
En ausencia de atropina una alta dosis de acetilcolina puede...	
causar contracción del intestino	
parar el corazón	
disminuir la presión sanguínea	
liberar adrenalina	
matar al animal	

En grandes dosis la acetilcolina activa receptores muscarínicos y nicotínicos pero los receptores muscarínicos son más sensibles y sus efectos anulan las modestas acciones sobre receptores nicotínicos. Los receptores muscarínicos en el nodo sino-atrial reducen la frecuencia cardíaca y pueden parar el corazón; en vasos ellos causan la liberación de óxido nítrico del endotelio lo cual causa vasodilatación. La resistencia total periférica desciende al igual que la presión diastólica y sistólica. La acción de acetilcolina es parcialmente breve porque esta es hidrolizada rápidamente por colinesterasas en el plasma. Receptores muscarínicos también se encuentran en el tracto gastrointestinal. La activación de los receptores nicotínicos en la medula adrenal causa liberación de adrenalina.

Pregunta 4	
Una curva dosis $\log_{10}$ -respuesta para el efecto depresor de acetilcolina puede...	
ser significativamente alterada por una dosis de atropina de 0.1 nmol	
tener la pendiente de la curva reducida por atropina	
ser desviada a la derecha por atropina	
tener la máxima respuesta reducida por atropina	
ser desplazada a la izquierda por atropina	

Atropina es un antagonista competitivo en los receptores muscarínicos los cuales median el efecto depresor de acetilcolina. La curva muestra desplazamiento paralelo a la derecha sin cambios en el efecto máximo. Ya que el desplazamiento es paralelo la pendiente no cambia. El pA_2 (una medida de la afinidad de atropina; $pA_2 = -\log K_d$) es cerca de 9.0; un pequeño efecto puede ser producido si la concentración de atropina en los receptores alcanza 1.0 nmol/l: a diferencia de si la dosis es solo 0.1 nmol (a menos que tenga un rata muy pequeña).

Pregunta 5 (última pregunta)	
Los efectos de una baja dosis de acetilcolina para dilatar las arteriolas puede reducirse por ...	
inhibidores de la sintasa de óxido nítrico	
algún fármaco el cual bloquea los efectos de la estimulación vagal	
d-arginina	
una anticolinesterasa	
l-arginina	

La acetilcolina es destruida por acetilcolinesterasa; inhibidores de esta enzima pueden incrementar sus efectos. Por estimulación vagal se libera acetilcolina pero los bloqueadores ganglionares y la toxina botulínica bloquean los efectos de estimulación vagal sin afectar respuestas a la acetilcolina inyectada. Acetilcolina libera óxido nítrico (factor relajante dependiente del endotelio; EDRF) el cual es sintetizado por sintasa de óxido nítrico principalmente de L-arginina. Inhibidores de esta enzima previenen esta acción de la acetilcolina y los efectos de inhibidores es revertido por proveer exceso de sustrato L-arginina pero no D-arginina ya que la reacción es estereoespecífica.

Efectos de estimulantes ganglionares (programa)

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Efecto de bloqueadores de captura 1 (Programa)

Se encontrará con respuestas a una dosis de noradrenalina (5 nmol/kg), fenilefrina (30 nmol/Kg) y tiramina (5000 nmol/kg). Entonces se encontrará con la respuesta a una dosis de cocaína (1000 nmol/kg) y luego más dosis de noradrenalina (5 nmol/kg), fenilefrina (30 nmol/Kg) y tiramina (5000 nmol/kg).

Tabule los cambios máximos en la frecuencia cardíaca, presión sanguínea sistólica y

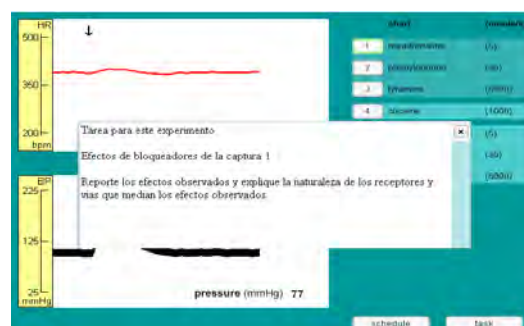
diastólica y presión del pulso. Presente los datos en la forma de una gráfica de barras mostrando el tamaño de la respuesta en mm de Hg.

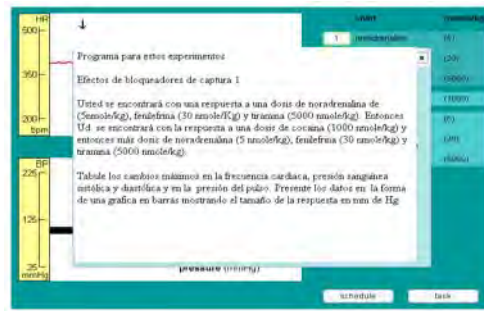
Efecto del bloqueo de la captura 1 (registros)



Efectos del Bloqueo de la captura 1 (registro)

Efecto del bloqueo de la captura 1 (registros)





Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de bloqueadores de la captura 1

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Noradrenalina	5				
Fenilefrina	30				
Tiramina	5000				
Cocaína	1000				
Noradrenalina	5				
Fenilefrina	30				
Tiramina	5000				

Pregunta 1	
Noradrenalina...	
incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima del umbral	
es potenciado por cocaína	
incrementa la presión sanguínea sistólica en todas las dosis por encima del umbral	
Se produce en la médula suprarrenal	
incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima del umbral	

Noradrenalina se produce en la medula adrenal (convertida a adrenalina por feniletanolamina N-metiltransferasa) pero la adrenalina es la principal catecolamina. La frecuencia cardiaca y la fuerza son incrementadas a través de adreno receptores β_1 y α_1 en ejemplo piel e intestino causa constricción de vasos lo cual incrementa la resistencia periférica total y la presión sistólica es incrementada. El principal destino de la noradrenalina liberada por los nervios simpáticos es la recaptura, el regreso a las vesículas neuronales a través de los sistemas de captura₁ localizados en

las membranas nerviosas. El bloqueo de este sistema por cocaína potencia los efectos de noradrenalina.

Pregunta 2	
Fenilefrina...	
incrementa la frecuencia cardiaca en todas las dosis por encima del umbral	
es potenciada por cocaína	
incrementa la presión sanguínea sistólica en todas las dosis por encima del umbral	
incrementa la presión de pulso en todas las dosis por encima del umbral	
es una catecolamina	

Fenilefrina difiere de noradrenalina en que el grupo 3-hidroxi del grupo 3,4-dihidroxi (catecol) en noradrenalina está ausente. Fenilefrina estimula principalmente adreno receptores α_1 . La frecuencia cardiaca y la fuerza no son afectadas directamente pero pueden reducirse por acción refleja mediada por baroreceptores que inducen cambios en la actividad vagal. Los adreno receptores α_1 causan contracción arterial y aumento de la presión sanguínea media, diastólica y sistólica. La fenilefrina no es un sustrato del transportador involucrado en el proceso de captura₁ y por lo tanto no es potenciada por cocaína.

Pregunta 3	
Tiramina...	
incrementa la frecuencia cardiaca	
actúa directamente sobre adreno receptores β	
incrementa la presión sanguínea sistólica	
actúa directamente sobre los adreno receptores α	
es potenciada por cocaína	

Tiramina está clasificada como un simpaticomimético de acción indirecta ya que actúa casi enteramente causando liberación de adrenalina y noradrenalina. Con el fin de realizar esto debe alcanzar las varicosidades nerviosas o almacenarse en los gránulos de la médula adrenal lo cual lo hace por utilizar el proceso de captura₁. El bloqueo de este proceso reduce los efectos de tiramina mediante la reducción de su acceso a los almacenes de catecolaminas que las liberan.

Pregunta 4 (última pregunta)	
Cocaína potenciará los efectos de...	
fenilefrina	
adrenalina	
tiramina	
noradrenalina	
isoprenalina	

Cocaína bloquea el sistema de captura 1 el cual remueve sustratos adecuados de la hendidura sináptica. La concentración de adrenalina y noradrenalina inyectada que llega a los receptores en la sinapsis es por lo tanto más alta y sus efectos son potenciados. El acceso de tiramina a los almacenes de catecolaminas es reducida por bloqueadores de la captura 1 y sus efectos son disminuidos. Ni fenilefrina como tampoco isoprenalina son sustratos de la captura 1 y no son afectados.

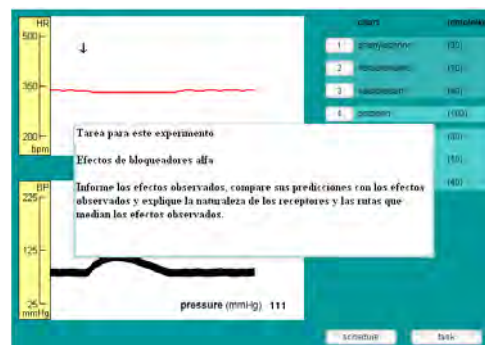
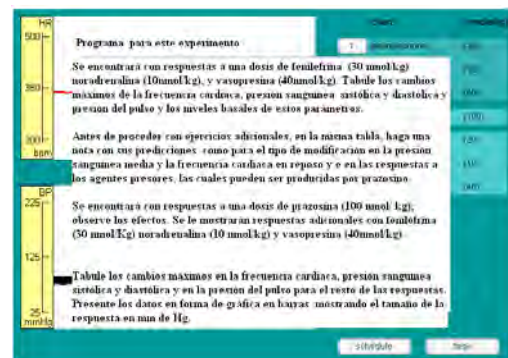
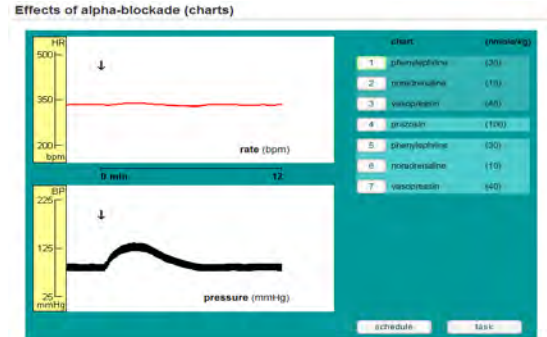
Efectos de bloqueadores alfa (programa)

Se encontrará con respuestas a una dosis de fenilefrina (30 nmol/kg) noradrenalina (10 nmol/kg), y vasopresina (40 nmol/kg). Tabule los cambios máximos de la frecuencia cardiaca, presión sanguínea sistólica y diastólica y presión del pulso y los niveles basales de estos parámetros.

Antes de proceder con ejercicios adicionales, en la misma tabla, haga una nota con sus predicciones como para el tipo de modificación en la presión sanguínea media y la frecuencia cardiaca en reposo y en las respuestas a los agentes presores, las cuales pueden ser producidas por prazosina.

Se encontrará con respuestas a una dosis de prazosina (100 nmol/kg); observe los efectos. Se le mostrarán respuestas adicionales con fenilefrina (30 nmol/kg) noradrenalina (10 nmol/kg) y vasopresina (40 nmol/kg).

Tabule los cambios máximos en la frecuencia cardiaca, presión sanguínea sistólica y diastólica y en la presión del pulso para el resto de las respuestas. Presente los datos en forma de gráfica en barras mostrando el tamaño de la respuesta en mm de Hg.



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de bloqueadores alfa

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Fenilefrina	30				
Noradrenalina	10				
Vasopresina	40				
Prazosino	100				
Fenilefrina	30				
Noradrenalina	10				
Vasopresina	40				

Pregunta 1

La prazosina...

reduce la frecuencia cardíaca

reduce la presión de pulso

reduce la presión sistólica

produce un efecto inotrópico negativo

reduce la presión diastólica

La prazosina es un agente bloqueador de adreno receptores α_1 por lo que bloqueará los efectos de la noradrenalina liberada de las terminaciones nerviosas simpáticas actuando sobre los adreno receptores α_1 , los cuales mantienen el tono arteriolar por lo que tanto la resistencia periférica y la presión arterial caen. No afecta los adreno receptores β , por lo que la frecuencia cardíaca y la fuerza son muy poco afectadas.

Pregunta 2

La prazosina reduce los efectos de...

fenilefrina sobre la presión arterial

noradrenalina sobre la presión arterial

noradrenalina sobre la frecuencia cardíaca

vasopresina sobre la presión diastólica

vasopresina sobre la presión sistólica

Los efectos mediados a través de los adreno receptores α_1 son bloqueados. Vasopresina actúa sobre sus receptores que no son afectados. La acción de noradrenalina sobre frecuencia cardíaca está mediada por adreno receptores β_1 y no es reducida.

Pregunta 3	
La prazosina se espera que reduzca los efectos de...	
isoprenalina sobre presión arterial	
tiramina sobre frecuencia cardíaca	
adrenalina sobre la fuerza de contracción	
acetilcolina sobre presión arterial	
tiramina sobre la presión arterial	

La tiramina libera adrenalina y noradrenalina las cuales incrementan la presión arterial por constricción arteriolar a través de adreno receptores α_1 . Los efectos sobre la frecuencia cardíaca que ocurren a través de adreno receptores β_1 no se afectan. Los efectos de isoprenalina y acetilcolina ocurren a través de receptores β y muscarínicos, respectivamente y no deben ser alterados. Sin embargo, es posible que la prazosina al reducir la presión arterial a un nivel tan bajo que no haya lugar para una respuesta de tamaño normal producida por estos agentes depresores y se observe en el efecto una aparente reducción.

Efectos de bloqueadores beta (programa)

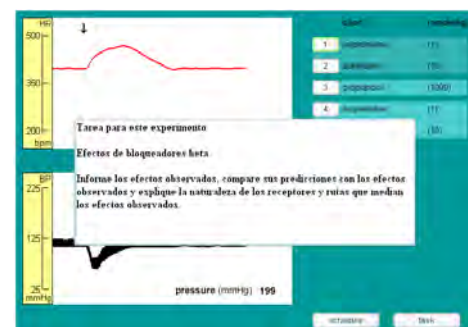
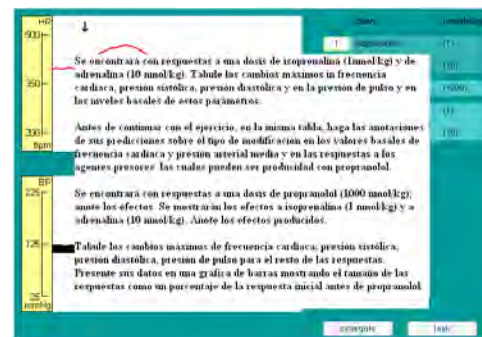
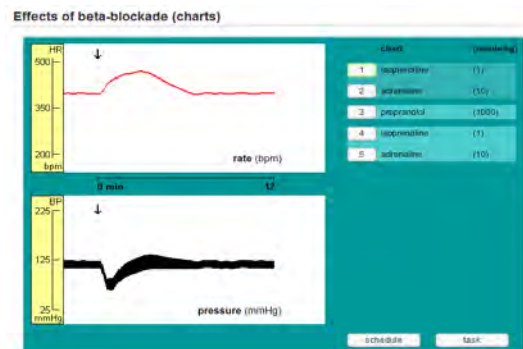
Se encontrará con respuestas a una dosis de isoprenalina (1 nmol/kg) y de adrenalina (10 nmol/kg). Tabule los cambios máximos in frecuencia cardíaca, presión sistólica, presión diastólica y en la presión de pulso y en los niveles basales de estos parámetros.

Antes de continuar con el ejercicio, en la misma tabla, haga las anotaciones de sus predicciones sobre el tipo de modificación en los valores basales de frecuencia cardíaca y presión arterial media y en las respuestas a los agentes presores las cuales pueden ser producida con propranolol.

Se encontrará con respuestas a una dosis de propranolol (1000 nmol/kg); anote los efectos. Se mostrarán los efectos a isoprenalina (1 nmol/kg) y a adrenalina (10 nmol/kg). Anote los efectos producidos.

Tabule los cambios máximos de frecuencia cardíaca, presión sistólica, presión diastólica, presión de pulso para el resto de las

respuestas. Presente sus datos en una gráfica de barras mostrando el tamaño de las respuestas como un porcentaje de la respuesta inicial antes de propranolol.



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de bloqueadores beta

TRATAMIENT O	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Isoprenalina	1				
Adrenalina	10				
Propranolol	1000				
Basal	---				
Isoprenalina	1				
Adrenalina	10				

Pregunta 1

Propranolol...	
produce un efecto cronotrópico negativo	
reduce la resistencia periférica	
reduce presión diastólica	
reduce la presión sistólica	
reduce la frecuencia cardíaca	

El propranolol es un agente bloqueador de los adreno receptores β_1 y β_2 que bloquea los efectos de la noradrenalina liberada de los nervios simpáticos sobre los adreno receptores β , los cuales mantienen la frecuencia cardíaca en la rata. Hay un efecto cronotrópico negativo. La constricción arteriolar se mantiene por adreno receptores α ; los adreno receptores β_2 pueden dilatar algunos vasos y su bloqueo tiende a incrementar la presión arterial en vez de reducirla. Note que estos son los efectos agudos del propranolol; cuando se utiliza en forma crónica en humanos hipertensos, la presión arterial se reduce.

Pregunta 2	
El propranolol reduce los efectos de...	
isoprenalina sobre la presión arterial	
disminución de la presión arterial con adrenalina	
adrenalina sobre frecuencia cardíaca	
incremento de la presión arterial con adrenalina	
isoprenalina sobre la frecuencia cardíaca	

Los efectos mediados a través de adreno receptores β_1 o β_2 son boqueados. Los efectos presores de adrenalina son principalmente debidos a la activación de adreno receptores α_1 y no son reducidos.

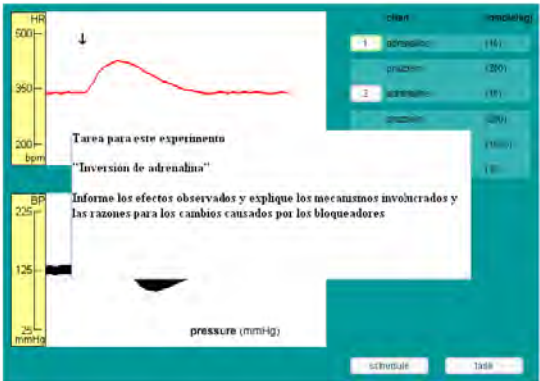
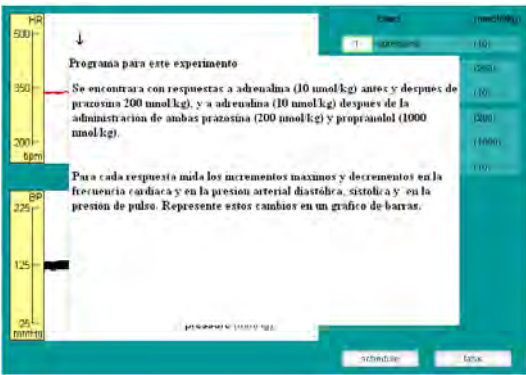
Pregunta 3	
Se espera que el propranolol reduzca los efectos de...	
noradrenalina sobre la fuerza de contracción cardíaca	
tiramina sobre frecuencia cardíaca	
tiramina sobre la presión arterial	
fenilefrina sobre la presión arterial	
acetilcolina sobre la presión arterial	

La tiramina libera adrenalina y noradrenalina las cuales incrementa la presión arterial por constricción arteriolar a través de adreno receptores α_1 . Los efectos sobre el corazón son través de adreno receptores β_1 y son reducidos. Los efectos de fenilefrina y acetilcolina ocurren a través de adreno receptores α_1 y muscarínicos, respectivamente y no deben ser alterados.

Reversión de la adrenalina

Se encontrara con respuestas a adrenalina (10 nmol/kg) antes y después de prazosina 200 nmol/kg, y a adrenalina (10 nmol/kg) después de la administración de ambas prazosina (200 nmol/kg) y propranolol (1000 nmol/kg).

Para cada respuesta mida los incrementos máximos y decrementos en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial diastólica, sistólica y en la presión de pulso. Represente estos cambios en un gráfico de barras.



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la inversión del efecto de adrenalina

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Adrenalina	10				
Basal Prazosina	200				
Adrenalina	10				
Basal Prazosina Propranolol	200, 10000				
Adrenalina	10				

Pregunta 1	
La adrenalina en ésta dosis...	
incrementa la frecuencia cardíaca	
tiene un efecto bifásico sobre la presión arterial	
tiene efectos similares sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial	
incrementa la presión de pulso	
es un agente presor	

La frecuencia cardíaca y la fuerza se incrementan a través de adreno receptores β_1 , y a concentraciones plasmáticas mayores los adreno receptores α_1 , en ejemplo piel e intestinos causa vasoconstricción, lo cual incrementa la resistencia periférica total y la presión arterial media y diastólica están incrementadas. En concentraciones menores los adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia por ejemplo en el músculo y reducen la resistencia periférica total; la presión arterial media y diastólica caen. Después de una inyección, conforme las concentraciones plasmáticas elevadas iniciales caen, se observa el efecto bifásico.

Pregunta 2	
La prazosina afecta la acción de adrenalina sobre...	
presión de pulso	
presión diastólica	
frecuencia cardíaca	
presión arterial media	
presión sistólica	

Los efectos que son mediados a través de adreno receptores α_1 son bloqueados. La vasopresina actúa sobre sus receptores y no se afectan. La acción de noradrenalina sobre frecuencia cardíaca es mediada a través de adreno receptores β_1 y no es reducida.

Pregunta 3	
El propranolol reduce la habilidad de adrenalina para...	
incrementar la presión de pulso	
incrementar la presión sistólica	
incrementar la presión diastólica	
incrementar la frecuencia cardíaca	
disminuirla presión diastólica	

Los efectos mediados a través de adreno receptores β_1 o β_2 son bloqueados. Los efectos presores de adrenalina son debidos principalmente a la activación de adreno receptores α_1 y no son reducidos.

Pregunta 4 (última pregunta)	
El pre-tratamiento con propranolol y prazosina reducirán la habilidad de adrenalina para...	
incrementar frecuencia cardíaca	
incrementar presión diastólica	
incrementar presión sistólica	
incrementar presión de pulso	
disminuir presión diastólica	

Los efectos mediados a través de adreno receptores β_1 o β_2 son bloqueados por propranolol y aquellos efectos mediados a través de adreno receptores α_1 son bloqueados con prazosina.

Efecto de la guanetidina (Programa)

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

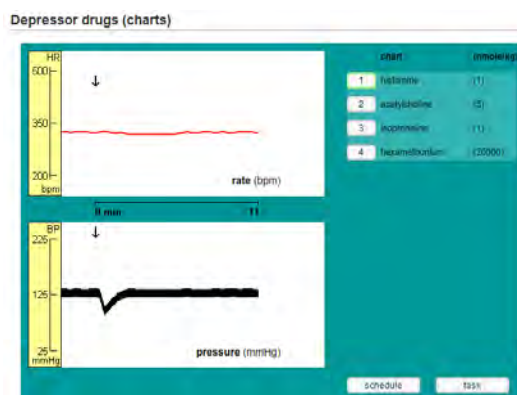
Efecto de fármacos sobre la estimulación simpática (Programa)

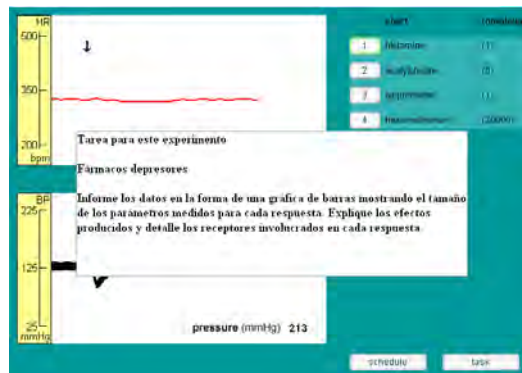
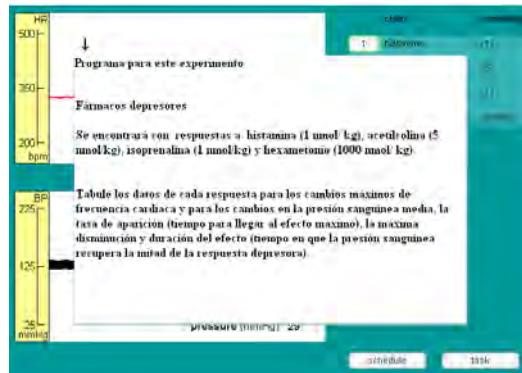
ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Fármacos depresores (Programa)

Se encontrará con respuestas a histamina (1 nmol/ kg), acetilcolina (5 nmol/kg), isoprenalina (1 nmol/kg) y hexametonio (1000 nmol/ kg).

Tabule los datos de cada respuesta para los cambios máximos de frecuencia cardiaca y para los cambios en la presión sanguínea media, la tasa de aparición (tiempo para llegar al efecto máximo), la máxima disminución y duración del efecto (tiempo en que la presión sanguínea recupera la mitad de la respuesta depresora).





Cuadro para anotar los resultados obtenidos con los efectos de fármacos depresores

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Histamina	1				
Acetilcolina	5				
Isoprenalina	1				
Hexametonio	20000				

Pregunta 1	
La histamina...	
incrementa la presión de pulso	
es un agonista efectivo de todos los tipos de adreno receptores	
disminuye la presión sistólica	
incrementa la frecuencia cardíaca	
se encuentra naturalmente en el organismo	

La histamina se encuentra en grandes cantidades en los mastocitos y es liberada con consecuencias dramáticas y quizás fatales durante la respuesta alérgica. La frecuencia y fuerza cardíaca se incrementan a través de los receptores de histamina H_2 , que están acoplados a proteína G y adenilato ciclasa, y como una respuesta refleja cuando la presión arterial baja. La activación de los receptores H_1 generalmente produce vasodilatación, reduce la resistencia periférica total y altera la permeabilidad de los capilares. Los adreno receptores no son afectados directamente aunque pueden participar en la respuesta refleja al caer la presión arterial.

Pregunta 2	
la isoprenalina...	
incrementa la frecuencia cardíaca	
se encuentra naturalmente en el organismo	
incrementa la presión de pulso	
disminuye la presión sistólica	
es un agonista efectivo el todos los tipos de adreno receptores	

La isoprenalina es un fármaco sintético con un grupo isopropilo sustituido en la amina de la cadena lateral de la noradrenalina. La frecuencia y la fuerza cardíaca se incrementan a través de adreno receptores β_1 , que están acoplados a proteínas G y adenilato ciclasa. Los adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia, por ejemplo en el músculo estriado, y reducen la resistencia periférica total; y por lo tanto la presión diastólica cae. Los adreno receptores α_2 son poco afectados y no se observa constricción arteriolar por lo que la presión arterial no aumenta.

Pregunta 3	
La acetilcolina...	
lentificará la frecuencia cardíaca	
reducirá la presión sanguínea sistólica	
incrementará la resistencia periférica total	
incrementará la actividad vagal	
reducirá la presión sanguínea diastólica	

La acetilcolina actúa sobre receptores muscarínicos en el nodo sino auricular para reducir la frecuencia cardíaca. Esta también actúa en receptores muscarínicos en vasos para liberar óxido nítrico del endotelio y causar vasodilatación. La resistencia periférica total desciende así como la presión sistólica y diastólica. Acetilcolina es liberada del vago en respuesta a impulsos nerviosos pero por si misma no causa liberación de acetilcolina cuando se aplica en las terminaciones nerviosas del vago.

Pregunta 4	
El hexametonio...	
reduce la frecuencia cardíaca	
afecta a todo tipo de receptores nicotínicos	

produce efectos directos y mediados por reflejos	
afecta tanto las vías parasimpáticas y simpáticas	
reduce la presión sanguínea sistólica	

Al bloquear los ganglios, el hexametonio elimina la influencia controladora normal del sistema nervioso simpático; la frecuencia cardíaca baja, las arteriolas ya no se contraen y la resistencia periférica total cae, igual que la presión arterial. Los reflejos compensatorios mediados por los ganglios no pueden operar debido a que los ganglios están bloqueados. Efectivamente, todo el control autonómico es retirado. Son los receptores ganglionares nicotínicos los que quedan bloqueados, receptores nicotínicos en la placa neuromuscular no están afectados en dosis normales.

Pregunta 5 (última pregunta)	
La terminación de la acción de los siguientes fármacos es producida de la siguiente manera...	
hexametonio; destrucción enzimática	
acetilcolina; destrucción enzimática	
histamina; captura dentro de los gránulos de almacenamiento y destrucción enzimática	
isoprenalina; captura dentro de los gránulos de almacenamiento y destrucción enzimática	
acetilcolina; captura dentro de los gránulos de almacenamiento neuronal	

La isoprenalina es destruida por la catecol-O-metiltransferasa y removida por la captura 2 (captura extraneuronal no dentro de los nervios). Histamina es almacenada dentro de los gránulos de los mastocitos y destruida por la monoaminoxidasas, diaminooxidasa y acetilasa de histamina. Acetilcolina es hidrolizada por acetilcolinesterasa. La colina es tomada en la neurona, acetilada y almacenada como acetilcolina. Hexametonio es un compuesto de amono cuaternario excretado sin cambios en la orina. Distribución fuera del plasma y dilución en el fluido extracelular puede contribuir para terminar con los efectos de algunos de estos fármacos debido a que ellos son administrados intravenosamente en esta preparación.

Efectos del bloqueo ganglionar

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

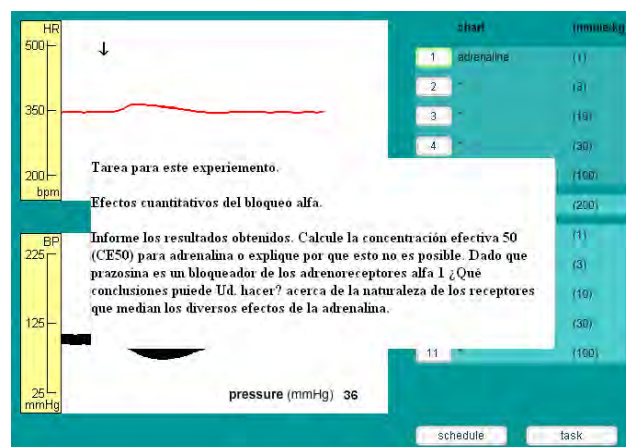
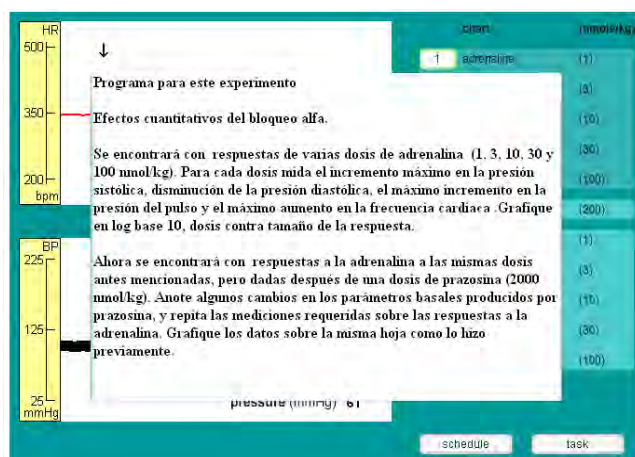
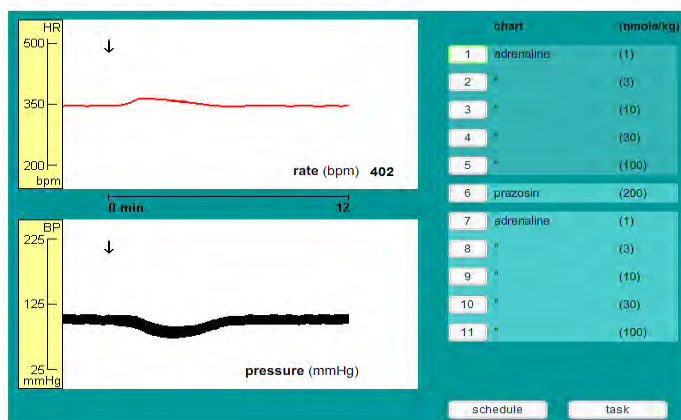
Efectos cuantitativos del bloqueo alfa (programa)

Se encontrará con respuestas de varias dosis de adrenalina (1, 3, 10, 30 y 100 nmol/kg). Para cada dosis mida el incremento máximo en la presión sistólica, disminución de la presión diastólica, el máximo incremento en la presión del pulso y el máximo aumento en la frecuencia cardíaca. Grafique en log base 10, dosis contra tamaño de la respuesta.

Ahora se encontrará con respuestas a la adrenalina a las mismas dosis antes mencionadas, pero dadas después de una dosis de prazosina (2000 nmol/kg). Anote algunos cambios en los parámetros

basales producidos por prazosina, y repita las mediciones requeridas sobre las respuestas a la adrenalina. Grafique los datos sobre la misma hoja como lo hizo previamente.

Quantitative effects of alpha-blockade (charts)



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con los efectos cuantitativos del bloqueo alfa

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Adrenalina	1				
Adrenalina	3				
Adrenalina	10				
Adrenalina	30				
Adrenalina a	100				
Prazosina	200				
Basal					
Adrenalina	1				
Adrenalina	3				
Adrenalina	10				
Adrenalina	30				
Adrenalina a	100				

Pregunta 1

La adrenalina a la dosis de 10 nmol/kg...

incrementa la frecuencia cardíaca

es un agente presor

incrementa la presión de pulso

tiene un efecto bifásico sobre la presión arterial

tiene efectos similares sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial

La frecuencia y la fuerza cardíaca se incrementan a través de adreno receptores β_1 en bajas concentraciones de adrenalina mientras que los adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia, por ejemplo en el músculo estriado, y reducen la resistencia periférica total; las presión diastólica y presión arterial media caen. A concentraciones plasmáticas mayores de adrenalina, los adreno receptores α_1 , por ejemplo en la piel e intestinos, producen vasoconstricción por lo que incrementa la resistencia periférica total sobrepasando los efectos β y las presión sistólica, presión diastólica y presión arterial media se incrementan. Después de la inyección, como la concentración plasmática alta inicial cae a niveles bajos se observa el efecto bifásico.

Pregunta 2	
la prazosina reduce...	
el efecto de la adrenalina sobre la presión de pulso	
la presión arterial basal	
los efectos cronotrópicos de adrenalina	
el efecto presor de adrenalina sobre presión sistólica	
el efecto depresor de adrenalina sobre la presión diastólica	

Al bloquear los adreno receptores α_1 la prazosina elimina la influencia controladora normal del sistema nervioso simpático sobre el estado contráctil de las arterias, por lo que disminuye la resistencia periférica total y la presión arterial. Los efectos de adrenalina mediados a través de adreno receptores α_1 se reducen, como lo muestra el desplazamiento a la derecha de la curva dosis respuesta del log10. La prazosina no afecta los adreno receptores β , por lo que la taquicardia, mediada por β_1 , y el efecto depresor sobre la presión diastólica, mediado por β_2 , no son reducidos.

Pregunta 3 (última pregunta)	
Una curva dosis-respuesta de log10 para el efecto presor de la adrenalina...	
sería desplazada a la izquierda por prazosina	
tendría una respuesta máxima reducida por propranolol	
sería desplazada a la derecha por propranolol	
tendría una pendiente aumentada con prazosina	
Mostraría una DE50 aumentada en presencia de prazosina	

La prazosina es un antagonista de los adreno receptores α_1 , los cuales median los efectos presores de adrenalina. La curva muestra un desplazamiento a la derecha. No hay cambios en la pendiente; si se aplicaran dosis elevadas, la pendiente se reduciría. La DE_{50} se refiere a la dosis que produce el 50% de la máxima respuestas y estaría aumentada.

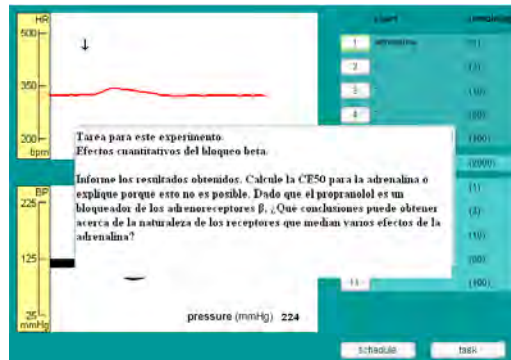
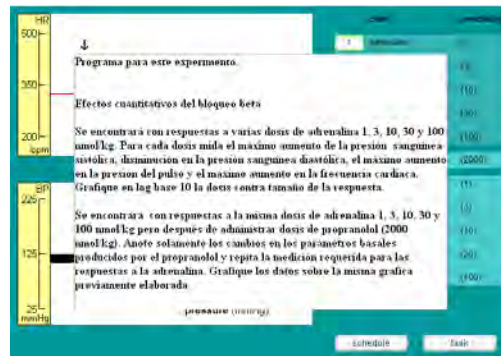
Efectos cuantitativos de bloqueo beta

Se encontrará con respuestas a varias dosis de adrenalina 1, 3, 10, 30 y 100 nmol/kg. Para cada dosis mida el máximo aumento de la presión sanguínea sistólica, disminución en la presión sanguínea diastólica, el máximo aumento en la presión del pulso y el máximo aumento en la frecuencia cardíaca. Grafique en log base 10 la dosis contra tamaño de la respuesta.

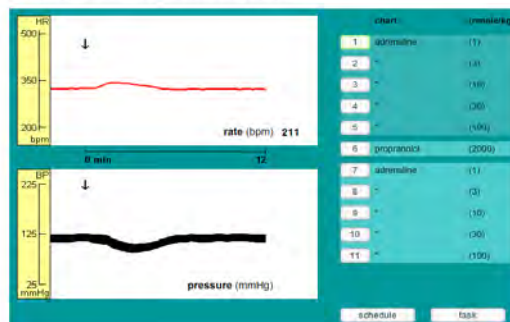
Se encontrará con respuestas a las mismas dosis de adrenalina 1, 3, 10, 30 y 100 nmol/kg pero después de administrar dosis de propranolol (2000 nmol/kg). Anote solamente los cambios en los parámetros basales producidos por el propranolol y repita la medición requerida para las respuestas a la adrenalina. Grafique los datos sobre la misma grafica previamente elaborada.

Informe los resultados obtenidos. Calcule la CE_{50} para la adrenalina o explique porqué esto no es posible. Dado que el propranolol es un bloqueador de los adreno receptores β , qué conclusiones puede obtener acerca de la naturaleza de los receptores que median varios efectos de la adrenalina.

Efectos cuantitativos del bloqueo beta (Programa)



Quantitative effects of beta-blockade (charts)



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con los efectos cuantitativos del bloqueo beta

TRATAMIENTO	DOSIS	FRECUENCIA CARDIACA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	PRESIÓN DE PULSO
	nmol/kg	Latidos/min	mm Hg		
Basal	---				
Adrenalina	1				
Adrenalina	3				
Adrenalina	10				
Adrenalina	30				
Adrenalina a	100				
Propranolol	2000				
Basal					
Adrenalina	1				
Adrenalina	3				
Adrenalina	10				
Adrenalina	30				
Adrenalina a	100				

Pregunta 1	
La adrenalina a dosis altas....	
es un agente presor	
aumenta la frecuencia cardiaca	
tiene efectos similares sobre la presión sanguínea y frecuencia cardiaca	
aumenta la presión del pulso	
tiene un efecto difásico sobre la presión sanguínea	

A concentraciones bajas de adrenalina la frecuencia y fuerza de contracción cardiaca aumentan a través de adreno receptores β_1 , y los adreno receptores β_2 dilatan los vasos de resistencia por ejemplo: En el músculo estriado, y reducen la resistencia periférica total; cae la presión media y diastólica. En altas concentraciones plasmáticas los adreno receptores α_1 por ejemplo en piel e intestino causan vasoconstricción con aumento de la resistencia periférica total sobrepasando los efectos β y la presión sanguínea media y diastólica son aumentadas. Después de la inyección, la presión sanguínea inicial cae a niveles por debajo de la basal y un efecto bifásico es observado.

Pregunta 2	
El propranolol reduce...	
los efectos cronotrópicos de la adrenalina	
los efectos presores de la adrenalina sobre la presión sanguínea sistólica	
el efecto de la adrenalina sobre la presión del pulso	
el efecto depresor de adrenalina sobre la presión sanguínea diastólica	
la frecuencia cardíaca basal	

Por bloqueo de los adreno receptores β el propranolol reduce el control normal de la influencia del sistema nervioso simpático sobre la frecuencia cardíaca, la cual disminuye. Los efectos de la adrenalina mediados por adrenoreceptores β son reducidos como lo refleja la desviación a la derecha en la gráfica de la curva dosis respuesta para la frecuencia cardíaca. El propranolol no afecta los adreno receptores α y por lo tanto el efecto presor de la adrenalina no se reduce.

Pregunta 3 (última pregunta)	
Una curva dosis respuesta Log 10 para el efecto cronotrópico de la adrenalina ...	
tendría la pendiente de la curva aumentada por el propranolol	
sería desplazada a la izquierda por el propranolol	
mostraría una respuesta máxima reducida después del propranolol	
proporcionaría una concentración CE_{50} para adrenalina de alrededor de 20 nmolar de acuerdo a los datos obtenidos.	
sería desplazada a la derecha por el propranolol	

El propranolol es un antagonista competitivo de receptores β adrenérgicos que media el efecto cronotrópico de la adrenalina. La curva es desplazada a la derecha. Ya que el antagonismo es competitivo no cambia la pendiente así como tampoco el efecto máximo. El pA_2 (una medida de la afinidad del propranolol: $pA_2 = -\log K_d$) es alrededor de 8.3; un efecto pequeño sería producido si la concentración de propranolol en los receptores se alcanza alrededor de 5 nmol/L. Con respecto a la CE_{50} hay dos problemas: La CE_{50} se refiere a la concentración solamente si la dosis es conocida, la CE_{50} se refiere al 50% de la respuesta máxima de la cual la preparación es capaz de responder al fármaco. Esto no se puede saber de los datos disponibles.

Efecto de la reserpina (Programa)

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Efecto de la desmedulación (programa)

ESTA SECCIÓN OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Preguntas de Falso o Verdadero

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 1	
La noradrenalina estimulará...	
receptores β	
receptores δ	
receptores nicotínicos	
receptores α	
todos los receptores	

Los receptores nicotínicos son estimulados por la acetilcolina no por la noradrenalina. No hay evidencia de que existan receptores δ para catecolaminas. Receptores δ son conocidos para opioides, sin embargo se conocen también μ , κ y λ . Ya que la noradrenalina es el trasmisor simpático no es sorprendente que todos los adreno receptores son estimulados, aunque no a las mismas concentraciones.

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 2	
La adrenalina...	
disminuirá la frecuencia cardíaca	
estimula solamente receptores alfa	
se encuentra en las terminales del sistema nervioso simpático	
se encuentra en el sistema nervioso central	
se encuentra en la corteza adrenal	

La feniletanolamina N- metil transferasa se localiza en las terminales nerviosas y así puede sintetizar adrenalina en el sistema nervioso central y en la médula suprarrenal. Esta no se encuentra en la corteza adrenal como tampoco en las terminaciones nerviosas. La adrenalina, estimula receptores β aumentando la frecuencia cardíaca. La adrenalina puede tener el papel de neurotransmisor en el sistema nervioso central aunque la evidencia no está clara.

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Omítala en clase. Los interesados pueden revisarla posteriormente

Pregunta 3	
La liberación de noradrenalina de los nervios en respuesta a la estimulación eléctrica preganglionar puede reducirse por...	
prazosina	
hexametonio	
guanetidina	
alfametilparatirosina	
reserpina	

La guanetidina es un bloqueador de neurona adrenérgica. La reserpina depleta catecolaminas. La alfa metilparatirosina reduce la síntesis de noradrenalina por inhibición de la tirosina hidroxilasa. El hexametonio es un bloqueador ganglionar. Prazosina bloquea receptores α_1 .

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 4	
La noradrenalina es destruida por...	
monoaminooxidasa	
acetilación	
catecolesterasa	
dopamino beta oxidasa	
catecol metil transferasa	

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 5	
Los receptores alfa están localizados principalmente en...	
el músculo radial del iris	
los ventrículos cardíacos	
las arteriolas	
las aurículas	
los bronquiolos	

En bronquiolos, aurículas y ventrículos predominan receptores β .

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 6	
Los receptores β son los principales adrenoreceptores localizados en....	
arteriolas	
bronquiolos	
el músculo radial del iris	
ventrículos cardíacos	
aurículas	

En muchas arteriolas y el músculo del iris predominan receptores α adrenérgicos.

Sistema noradrenérgico (Fácil)**OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE**

Pregunta 7	
Tanto la guanetidina como el hexametonio ...	
son bien absorbidos del tracto gastrointestinal	
son bloqueadores ganglionares	
bloquean los efectos de la estimulación del nervio vago	
producen un efecto antihipertensivo	
bloquean la transmisión simpática	

La guanetidina es un bloqueador de neurona adrenérgica y el hexametonio un bloqueador ganglionar; así ambos bloquean el sistema nervioso simpático y reducen la presión sanguínea. El nervio vago es colinérgico y la guanetidina no lo afecta. El hexametonio es un compuesto de amonio cuaternario ionizado muy poco absorbido.

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 8	
La noradrenalina...	
libera noradrenalina de nervios noradrenérgicos	
es tomada por recaptura 1	
bloquea receptores α	
actúa directamente sobre receptores α y β	
estimula directamente receptores β	

La noradrenalina tiene acciones directas sobre receptores α y β y es removida por recaptura. La noradrenalina no libera endógenamente noradrenalina de nervios y podría inhibir el impulso nervioso a través de la acción sobre receptores α presinápticos.

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 9	
La adrenalina...	
bloquea receptores α	
es tomada por recaptura 1	
estimula receptores β directamente	
libera noradrenalina de nervios noradrenérgicos	
actúa directamente sobre ambos receptores α y β adrenérgicos.	

La adrenalina es un estimulante directo que actúa sobre receptores α y β , y es tomada por recaptura₁. La recaptura₁ transportará noradrenalina al interior de los nervios pero no es completamente

específica, y también transportará adrenalina, guanetidina, metaraminol, 6 hidroxidopamina, bretilium etc.

Sistema noradrenérgico (Fácil)

Pregunta 10 (última pregunta)	
Los adrenoreceptores pueden...	
alterar la actividad de la adenilato ciclasa	
cruzar la membrana celular	
abrir canales iónicos	
acoplar a proteínas G	
consisten de una cadena de péptidos	

Los receptores β adrenérgicos están constituidos por una cadena de péptidos de alrededor de 450 residuos largos que atraviesan a la membrana celular siete veces. La tercera asa citoplásmica se acopla con una proteína G la que activará a la adenilato ciclasa y aumentará los niveles intracelulares de 5-AMPc. Los receptores alfa forman parte de un canal iónico (receptor operado por ligando).

Sistema noradrenérgico (Promedio)

Pregunta 1	
Propranolol...	
es antagonista selectivo para receptores β	
tiene propiedades antidisrítmicas	
abre canales iónicos puede producir caída de la presión arterial	
puede estar contraindicado en pacientes con asma	
puede ser usado en tratamiento de angina de pecho	

Bloqueadores no selectivos β_1 Y β_2 pueden causar broncoconstricción por evitar el efecto broncodilatador beta de la adrenalina circulante. La angina es prevenida por reducción de ejercicio y la taquicardia inducida (reducción del trabajo cardíaco), es muy efectivo como un antihipertensivo con pocos efectos colaterales.

Sistema noradrenérgico (promedio)

Pregunta 2	
En el hombre la adrenalina producirá...	
aumento del lactato sanguíneo	
aumento de ácidos grasos libres en la sangre	
aumento del glicerol sanguíneo	
aumento de la glucogenólisis	
aumento de la gluconeogénesis	

Estos son los efectos metabólicos clásicos de la adrenalina y son mediados a través de la estimulación de la adenilato ciclasa, aumento de los niveles de CAMP (5 AMPc) en las células y aumento de la proteincinasa y activación de otra variedad de enzimas.

Sistema noradrenérgico (promedio)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 3	
Guanetidina...	
actúa directamente sobre receptores alfa y beta	
estimula directamente receptores beta	
libera noradrenalina de los nervios noradrenérgicos	
es tomada por recaptura	
bloquea competitivamente receptores alfa	

Los bloqueadores de neurona adrenérgica pueden pasar al interior del nervio por recaptura, antes producen su efecto. antihipertensivo.

Sistema noradrenérgico (promedio)

Pregunta 4	
La cocaína produce vasoconstricción después de inyección subcutánea porque....	
activa receptores nicotínicos	
Impide la recaptura de noradrenalina	
activa directamente receptores alfa adrenérgicos	
activa receptores muscarínicos	
activa directamente receptores beta adrenérgicos	

La cocaína es un bloqueador de recaptura y así conserva la adrenalina endógena. No afecta al colino receptor.

Sistema noradrenérgico (promedio)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 5	
Los siguientes fármacos bloquean la respuesta del órgano efector a la estimulación preganglionar de nervios noradrenérgicos...	
bretilium	
guanetidina	
tetraetilamonio	
clonidina	
hexametonio	

Hexametonio y tetraetil amonio son bloqueadores ganglionares (cuaternarios), guanetidina y bretilium son bloqueadores de neurona adrenérgica, clonidina es un α estimulante presináptico.

Sistema noradrenérgico (promedio)

Pregunta 6	
La infusión intravenosa lenta de adrenalina a nivel de dosis normales en el hombre producirá...	
aumento de la presión diastólica	
aumento de la frecuencia cardiaca	
aumento de la glucosa sanguínea	
aumento en la presión sistólica	
aumento en la presión media	

A dosis bajas de adrenalina, la concentración plasmática que media el efecto β , favorece la dilatación del lecho vascular muscular con reducción de la resistencia periférica total y caída de la presión diastólica. La fuerza, frecuencia, trabajo del corazón y la presión sanguínea sistólica, aumentan el efecto metabólico. En contraste, los efectos de un bolo intravenoso de una dosis suficiente en pocos segundos la frecuencia cardiaca, la presión sistólica, media y la diastólica, así como la resistencia periférica total aumentan.

Sistema noradrenérgico (promedio)

Pregunta 7	
La fenilefrina es....	
un vasoconstrictor	
no es catecolamina	
un cicloplégico	
un midriático	
un antiadrenérgico	

La fenilefrina es un fármaco no catecolamina que actúa estimulando receptores α_1 adrenérgicos que dilata la pupila porque contrae el músculo radial del iris, pero no afecta a la acomodación la que es producida por la innervación colinérgica y no involucra adreno receptores.

Sistema noradrenérgico (promedio)

Pregunta 8	
La cocaína....	
potencia a la adrenalina	
potencia a la isoprenalina	
bloquea a la reserpina	
inhibe la recaptura	
depleta los almacenes de catecolaminas	

La reserpina y la adrenalina son tomados por recaptura en las terminaciones nerviosas, la que es bloqueada por la cocaína. La síntesis se mantiene a niveles bajos pero la utilización es muy alta. La isoprenalina no es tomada por recaptura 1 pero si por recaptura.

Sistema noradrenérgico (promedio)

Pregunta 9	
Las siguientes respuestas pueden ser mediadas por receptores beta....	
relajación bronquiolar	
efecto inotrópico positivo en el corazón	
vasoconstricción de los vasos sanguíneos del hígado	
efecto cronotrópico positivo sobre el corazón	
contracción de la vejiga urinaria	

Los efectos β sobre el músculo liso son generalmente inhibitorios excepto en el corazón. Los efectos α son generalmente excitatorios excepto en el intestino.

Pregunta 10	
La respuesta en la presión sanguínea a la administración intravenosa de una dosis bolo de adrenalina ...	
no muestra taquifilaxia	
es parcialmente debido a estimulación cardíaca	
es reducida por la fentolamina	
aumenta rápidamente	
aumenta más la sistólica que la presión media.	

Ya que la presión del pulso aumenta, la presión sistólica puede aumentarse más que la presión media. La estimulación miocárdica contribuye pero el principal factor es el aumento de la resistencia periférica total (vasoconstricción arteriolar α) lo cual es entonces bloqueado por la fentolamina (inversión del efecto de la adrenalina).

Una dosis en bolo es la que se inyecta intravenosamente durante un periodo de pocos segundos. El otro extremo es una infusión intravenosa por la cual se pueden administrar fármacos durante un periodo de horas. La taquifilaxia es el desarrollo rápido de tolerancia que aparece en pocos minutos y no ocurre con la adrenalina.

Preguntas de Falso o Verdadero

Sistema noradrenérgico (difícil)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 1	
El aumento de la presión sanguínea producido por una dosis de noradrenalina en un animal anestesiado se potenciará por....	
cocaína administrada agudamente	
iproniazida administrada agudamente	
guanetidina administrada crónicamente	
espinalización del animal	
hexametonio administrado agudamente	

Sistema noradrenérgico (difícil)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 1	
El aumento de la presión sanguínea producido por una dosis de noradrenalina en un animal anestesiado se potenciará por....	
cocaína administrada agudamente	
iproniazida administrada agudamente	
guanetidina administrada crónicamente	
espinalización del animal	
hexametonio administrado agudamente	

La recaptación o difusión, pero no la MAO, es la principal vía de remover noradrenalina de la hendidura sináptica. La abolición de reflejos compensatorios y la disminución de la presión sanguínea, ambas son producidas por hexametonio, guanetidina y pueden producir supersensibilidad a la desnervación.

Sistema noradrenérgico (difícil)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 2	
El almacenamiento de la noradrenalina en las vesículas....	
se encuentra solamente en las varicosidades de los nervios	
son depletadas por su contenido de NA por la 6 hidroxidopamina	
es modificado por reserpina	
son depletadas por tiramina	
son transportadas a la terminal nerviosa desde el cuerpo celular	

Las vesículas se encuentran en los axones así como en varicosidades, pero parecen ser insuficientes para ser transportadas desde el cuerpo celular en una cantidad para el número de terminales nerviosas. No son depletadas por tiramina, la cual libera noradrenalina de su acumulación citoplasmática no vesicular. Son tomadas por la reserpina la cual afecta el almacén de noradrenalina en la vesícula y así depleta el contenido de la noradrenalina vesicular. La 6 hidroxidopamina destruye las terminales y por eso depleta el contenido de neurotransmisor.

Sistema noradrenérgico (difícil)

Pregunta 3	
Las vesículas que almacenan noradrenalina contienen...	
cromogranina	
dopa descarboxilasa	
ATP	
iones calcio	
dopamina beta oxidasa.	

Observe que la dopa descarboxilasa es citoplásmica no vesicular y que todos los otros materiales son liberados por procesos exocitóticos. El ATP tiene un papel funcional como cotransmisor.

Sistema noradrenérgico (difícil)

Pregunta 4	
La estimulación eléctrica del nervio simpático cervical intacto en una rata anestesiada causará...	
un efecto cronotrope positivo en el corazón	
dilatación de la pupila	
contracción del párpado inferior	
vasodilatación periférica	
piloerección sobre el tórax	

El simpático cervical contiene fibras que van hacia arriba al ojo, y hacia abajo al corazón. La estimulación producirá efectos en ambas direcciones. El músculo radial del iris se contraerá efecto α , y

la pupila se dilatará. La piloerección es producida simpáticamente pero el tórax no es innervado por el simpático cervical.

Sistema noradrenérgico (difícil)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 5	
Una inyección intravenosa de guanetidina en una rata anestesiada...	
causará un efecto presor prolongado	
reducirá los efectos de la estimulación eléctrica del nervio vago eferente	
puede abolir la respuesta cardiovascular a la metoxamina	
es efectiva si la cocaína es administrada previamente	
iniciará una disminución de la frecuencia cardíaca	

La liberación de noradrenalina por guanetidina después de la recaptura 1, aumentará la presión sanguínea. La cocaína bloquea la recaptura 1 impedirá el acceso, y de esta manera bloqueará a la neurona adrenérgica. El vago es colinérgico y la metoxamina actúa directamente sobre el receptor α y no será afectada.

Sistema noradrenérgico (difícil)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 6	
La fuerza de contracción del corazón aumentará por...	
administración de dibutil-AMPc	
administración de noradrenalina en presencia de teofilina	
estimulación eléctrica del nervio simpático central y cervical en rata y ratón	
administración de AMPc	
estimulación eléctrica de los nervios espláncnicos	

El AMPc no penetra a las células mientras que el dibutil-AMPc sí. La teofilina potenciará la respuesta a la noradrenalina por inhibición de la fosfodiesterasa conservando el AMPc producido en respuesta a la noradrenalina. La estimulación del simpático cervical o el cabo central del vago cortado aumentará la fuerza cardíaca por vías centrales. La estimulación esplácnica libera adrenalina de la médula suprarrenal.

Sistema noradrenérgico (difícil)

Pregunta 7 (última pregunta)	
Un fármaco que reduce los efectos de la estimulación vagal en aurícula aislada pero altera la frecuencia cardiaca basal, podría ser una conclusión razonable que el fármaco....	
no fue un bloqueador de receptores beta	
podría afectar el nervio frénico en la preparación de diafragma	
no fue estimulante de receptor alfa	
fue bloqueador ganglionar	
podría bloquear la respuesta a la adición de acetilcolina	

El fármaco claramente afecta el sistema parasimpático pero la conclusión puede ser dada como aquí. Ya que el vago es autonómico con ganglio y el frénico es motor no puede asumirse de que responderá en forma similar. El receptor pos sináptico será diferente. Probablemente la conclusión que puede ser dada es que no es β_1 , o un estimulante muscarínico el que podría tener un aumento o disminución de la frecuencia cardiaca en reposo.

Ya que el efecto observado podría ser debido a la prevención en la liberación de acetilcolina, no se puede asumir que la inyección exógena de acetilcolina podría ser antagonizada.

Farmacología cardiovascular (fácil)

Pregunta 1	
Los agentes beta bloqueadores...	
Podrían tener actividad semejante a quinidina	
Generalmente producen estimulación miocárdica vía beta bloqueadores	
Son inhibidores no competitivos de receptores beta	
No atraviesan la barrera hematoencefálica	
Pueden tener actividad simpaticomimética intrínseca	

Los β bloqueadores son competitivos y pueden ser agonistas parciales (tienen actividad simpaticomimética intrínseca) pueden ser selectivos (β_1 y β_2) y pueden tener propiedades anestésicas (actividad semejante a quinidina).

Farmacología cardiovascular (fácil)

Pregunta 2	
Sobre el corazón la adrenalina..	
incrementará la eficiencia cardiaca	
hará más poderosa la sístole	
incrementará el gasto cardiaco	
disminuirá el consumo de oxígeno	
hará la sístole más larga en duración	

La adrenalina estimula los receptores β_1 cardiacos produciendo incremento de la frecuencia cardiaca, de la fuerza de contracción y del gasto cardiaco. El consumo de oxígeno incrementa más que el trabajo cardiaco y la eficiencia cardiaca es lo que disminuye.

Farmacología cardiovascular (fácil)

Pregunta 3	
La respuesta presora a la administración i.v. de adrenalina...	
se debe a la estimulación de ambos adrenoreceptores α y β_1	
generalmente no produce taquifilaxia	
es parcialmente debida a un incremento en la frecuencia cardiaca	
es parcialmente debida a estimulación del miocardio	
es más grande para la sístole que para la presión arterial media	

El incremento en la presión sanguínea después de la administración i.v. de adrenalina es debido a vasoconstricción periférica (α) y a incremento del gasto cardiaco (β_1) como un resultado de los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos. Taquifilaxia (rápida tolerancia) no es vista. La presión de pulso incrementa la presión sanguínea tanto sistólica que debe aumentar más que la diastólica.

Farmacología cardiovascular (fácil)

Pregunta 4	
Una infusión i.v. lenta de adrenalina en niveles de dosis clínicas normales en el hombre producirá una	
aumento en la presión sanguínea diastólica	
aumento en la resistencia periférica total	
aumento en la presión sanguínea sistólica	
aumento en la azúcar de la sangre	
aumento en la frecuencia cardiaca	

Aumento en el gasto cardiaco β y vasoconstricción α ; β vasodilatación en algunos lechos vasculares reduce la presión diastólica.

El balance de dilatación y vasoconstricción da disminución en la resistencia periférica.

Farmacología cardiovascular (promedio)

Pregunta 1	
El aumento en la presión sanguínea producida por una dosis dada de noradrenalina en un animal anestesiado será potenciado por...	
cocaína dada agudamente	
espinalización del animal	
iproniazida dada agudamente	
hexametonio dada agudamente	
guanetidina	

Cocaína y guanetidina bloquea la captación de noradrenalina y por lo tanto potencia. Iproniazida inhibe MAO pero este no es un sitio principal de pérdida de noradrenalina (es la captura). Hexametonio (bloqueador ganglionar) y la espinalización destruyen los reflejos compensatorios que normalmente contrarrestan algún gran aumento en presión sanguínea. Por lo que ellos potencian efectos presores.

Farmacología cardiovascular (promedio)

Pregunta 2	
La acción de la adrenalina en el sistema cardiovascular humano incluye...	
constricción de algunas venas	
un incremento en la presión auricular derecha	
una disminución en la resistencia periférica en bajas dosis	
un incremento en el gasto cardiaco en bajas dosis	
ambos constricción y dilatación de arteriolas	

Los vasos sanguíneos son contraídos (α) o dilatados (β) por adrenalina. Los receptores β son activados a bajas dosis.

La vasoconstricción resultará en un incremento en la presión auricular derecha.

Farmacología cardiovascular (promedio)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 3	
Guanetidina...	
previene la liberación de noradrenalina de nervios adrenérgico	
no muestra efectos acumulativos	
es menos efectiva como antihipertensivo en la presencia de amfetamina	
tiene pocos y menores efectos colaterales	
entra a la neurona adrenérgica por el mismo mecanismo de captura que emplea la noradrenalina	

Captación neuronal de guanetidina es bloqueada por amfetamina. Mayores efectos colaterales son hipotensión arterial (inhibición simpática) y diarrea (predominio parasimpático). Observe que la amfetamina revertirá así como prevendrá el efecto de guanetidina. Por lo tanto el efecto no puede ser simplificado debido al bloqueo de la captación de guanetidina. El mecanismo es desconocido al menos en parte porque el mecanismo por el cual el bloqueo de la neurona adrenérgica es producida, también no es claro.

Farmacología cardiovascular (promedio)

OMITALA DURANTE EL DESARROLLO DE LA SESIÓN. REVISELA FUERA DE CLASE

Pregunta 4	
Los agentes bloqueadores ganglionares clásicos...	
producen hipotensión postural	
bloquean los ganglios simpáticos y parasimpáticos	
previenen la liberación de acetilcolina de los nervios preganglionares	
no modifican la conducción del impulso en las fibras preganglionares y posganglionares	
ocupan receptores sobre la membrana pos sináptica	

El bloqueo de los receptores nicotínicos ganglionares disminuye el tráfico (pero no la conducción axonal) de los impulsos en las fibras posganglionares.

La hipertensión postural es producida por impedir la vasoconstricción refleja simpática.

Farmacología cardiovascular (promedio)

Pregunta 5	
Fenilefrina...	
reducirá el apetito	
difiere químicamente de la adrenalina solo en que carece de un OH en la posición 4 del anillo del benceno	
debe la mayor parte de su actividad a la liberación de catecolaminas	
es un poderoso estimulante del receptor beta con solo débiles efectos alfa	
tiene una prominente acción estimulante en el CNS	

Una fuerte estimulación directa α con una muy débil actividad beta. No atraviesa la barrera hematoencefálica.

Farmacología cardiovascular (promedio).

Pregunta 6 (última pregunta)	
Los efectos de bajas dosis de la infusión de adrenalina y noradrenalina en el hombre tienen...	
un efecto mucho más prolongado sobre la presión sanguínea por adrenalina	
una disminución en la presión sanguínea diastólica después de noradrenalina	
un más grande aumento en la presión sanguínea arterial media después de noradrenalina	
no cambian por adrenalina en la presión sanguínea diastólica después de fentolamina	
un más grande aumento en la frecuencia cardíaca después de adrenalina	

Infusión de bajas dosis de adrenalina podría tener poco efecto aunque la presión sanguínea diastólica media descenderá (dilatación β_2) y la presión sanguínea sistólica aumentará (α , constricción; beta estimulación del corazón). Noradrenalina tiene poca actividad β_2 . Fentolamina (bloqueo α_1 y α_2) producirá "inversión de adrenalina".

VI. REFERENCIAS

Brunton L L, Chabner B A, Knollman B C, Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12a ed. Mc Graw-Hill, 2011.

Bousquet P, Monassier L, Feldman J. Autonomic nervous system as a target for cardiovascular drugs. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25:446-8.

Silbernagl S, Despopoulus A. Color Atlas of Physiology. 6th edition Thieme, Cardiovascular System pag 188-223.

FARMACOLOGÍA CARDIACA

Título original: Langendorff preparation. David Dewhurst y Malachy Doherty. Software produced with financial support Lord Dowding Fund (NAVS). Sheffield de Biociencias Prograams (MM)



*Traducción y adaptación: Marte Lorenzana Jiménez, Gil Alfonso Magos Guerrero.

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina UNAM.2010

I. OBJETIVO DE LA SESIÓN

1. Comprender los efectos de diferentes fármacos sobre la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción (inotropismo), el flujo sanguíneo y la presión diastólica final del corazón aislado de cobayo.

II. COMPETENCIAS

1. Identifica y clasifica fármacos con efectos sobre el corazón aislado de cobayo como adrenérgicos, colinérgicos, glucósidos cardíacos y vasodilatadores coronarios.

2. Describe y analiza los efectos producidos por diversos fármacos agonistas, antagonistas y “potenciadores” sobre la frecuencia cardíaca (cronotropismo), la fuerza de contracción (inotropismo), el flujo sanguíneo y la presión diastólica final del corazón aislado de cobayo.

El corazón aislado y perfundido de mamífero

El corazón aislado perfundido es una preparación útil para la enseñanza de la fisiología y farmacología. Tiene la ventaja de que algunos parámetros cardiovasculares pueden ser monitoreados simultáneamente, por ejemplo:

1. Flujo coronario
2. Fuerza cardíaca
3. Frecuencia cardíaca
4. Ley de Starling

La preparación de Langendorff, primero descrita por Langendorff en 1895 y después modificada y mejorada por otros profesores, es la más ampliamente utilizada para estudiar esos parámetros cardiovasculares.

Este programa usa datos derivados de experimentos reales de enseñanza e

investigación relacionados con el efecto farmacológico de una amplia gama de iones y fármacos sobre la citada preparación. También puede ser empleada para ilustrar los efectos de la precarga sobre la fuerza ventricular (Ley de Starling del corazón).

i. Métodos

La Preparación de Langendorff.

La preparación de Langendorff puede utilizar el corazón de rata, de cobayo, de conejo o de gato; sin embargo, las preparaciones en conejo o cobayo suelen ser las más frecuentemente utilizadas en enseñanza. Esta sección trata un número de aspectos del método. Haga clic sobre cada botón de abajo para descubrir más.

ii. Métodos

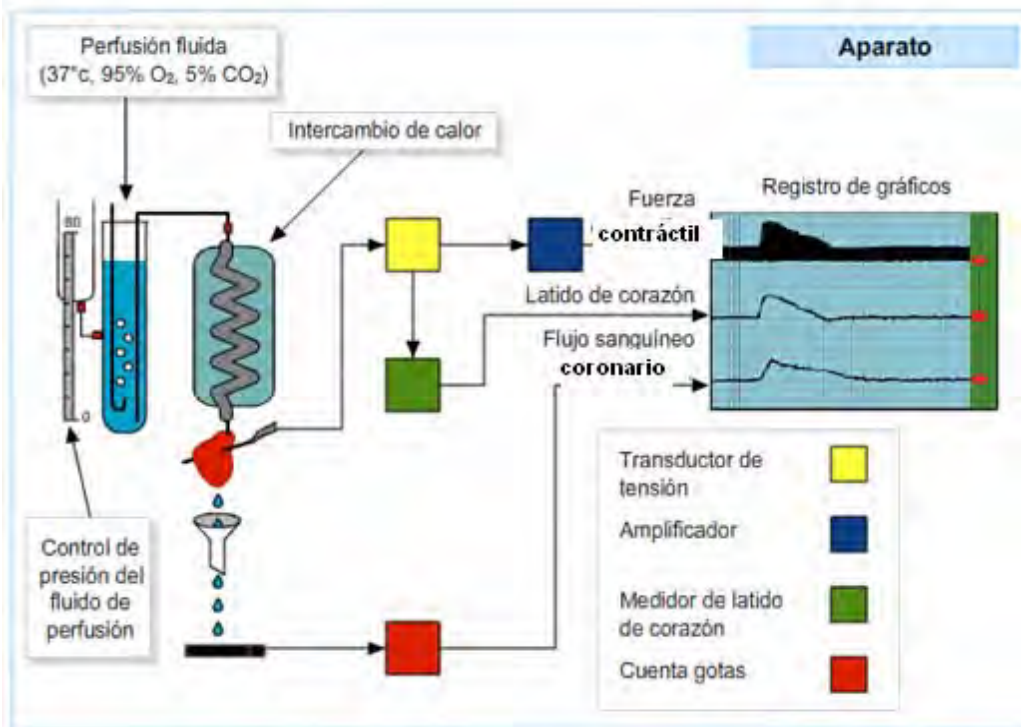
Preparación del animal

El animal es pretratado con el anticoagulante heparina, anestesiado, y una cánula traqueal insertada para ventilación. Se abre el tórax, se remueve el pericardio y la aorta ascendente se libera del tejido conectivo que la rodea. Se inserta una cánula en la aorta y se inicia la perfusión coronaria. Se pinza la vena cava inferior y se corta la vena pulmonar. La perfusión retrógrada cierra la valva aórtica y la solución perfundida entra a los vasos coronarios y sale por vía del seno coronario y vena cava inferior.

Las cámaras del corazón están vacías durante todo el experimento. El músculo cardíaco realiza muy poco trabajo y no hay un gasto cardíaco real. Finalmente, el corazón unido a la cánula, se extrae del animal y se transfiere a un aparato de presión perfusión constante. Deberá entonces dejarse de 15 a 30 minutos para ajustar las condiciones *in vitro*. Se han utilizado diversos líquidos de perfusión; por ejemplo, soluciones salinas de Krebs–Henseleit, Tyrode y Locke, y solución McEwen’s Ringer. El líquido de perfusión se oxigena, se filtra y se equilibra a pH 7.4. Este método reduce enormemente la posibilidad de daño miocárdico debido a isquemia, y es preferible extraer el corazón de un animal sacrificado recientemente.

Métodos (iii)

Aparato



iv. Métodos

Realizando mediciones

Fuerza contráctil

Cualquiera de los dos casos

Inserte un pequeño gancho o fije una pinza al ventrículo y conecte a una palanca isotónica balanceada (transductor de tensión). O bien, introduzca un balón pequeño, fijado a la punta del catéter, lleno con agua, dentro del ventrículo por una vía de la vena pulmonar, la aurícula izquierda y la valva mitral. Una el final del catéter a un transductor de presión. Optimice la precarga ventricular por expansión del balón.

v. Métodos

Realizando mediciones

Frecuencia cardíaca

De inmediato, se cuantifica la frecuencia cardíaca por medio de un medidor de frecuencia o un tacógrafo acoplado al transductor de tensión.

vi. Métodos

Realizando mediciones

Flujo sanguíneo coronario (FSC)

Sí el corazón está perfundido a una presión constante (normalmente a 50-60 mm Hg en cobayo) el volumen medio del líquido de perfusión que drena del corazón es una medida del flujo sanguíneo coronario. Este puede ser colectado por unidad de tiempo, o puede contarse, utilizando un contador eléctrico de gotas, el número de gotas de la solución que salen del corazón. En el cobayo, el flujo sanguíneo coronario normal es de 10 mL/min; en conejos es aproximadamente 20mL/min.

Sí se adiciona un fármaco vasoconstrictor los vasos coronarios se contraen y el flujo sanguíneo se reduce; de la misma manera, un vasodilatador coronario aumentará el FSC. Deberá recordarse que el flujo sanguíneo medido directamente en los vasos coronarios es normalmente fásico siendo más alto durante la diástole y muy reducido durante la sístole. Los fármacos que afectan la fuerza de contracción y/o la frecuencia

cardiaca, afectan el FSC, no obstante que pueden tener un efecto indirecto sobre los vasos coronarios. Además, se presentará la autorregulación biogénica del sistema vascular coronario en respuesta a un aumento o reducción del FSC.

vii. Métodos

Realizando un experimento

Los fármacos pueden adicionarse a la preparación, ya sean solos o en combinación con un antagonista o un potenciador (sinergista). En muchos experimentos el fármaco (s) se inyecta a la cánula insertada en la aorta de tal manera que se lava rápidamente por medio del líquido de perfusión. La dosis de cada fármaco es

preseleccionada para lograr el efecto farmacológico esperado.

NOTA: Al finalizar cada experimento los alumnos tabularán los resultados experimentales construyendo tablas y figuras.

También deberán discutirlos resultados y describir sus conclusiones.

Preparación de corazón de Langendorff

Experimentos

Fármacos iones

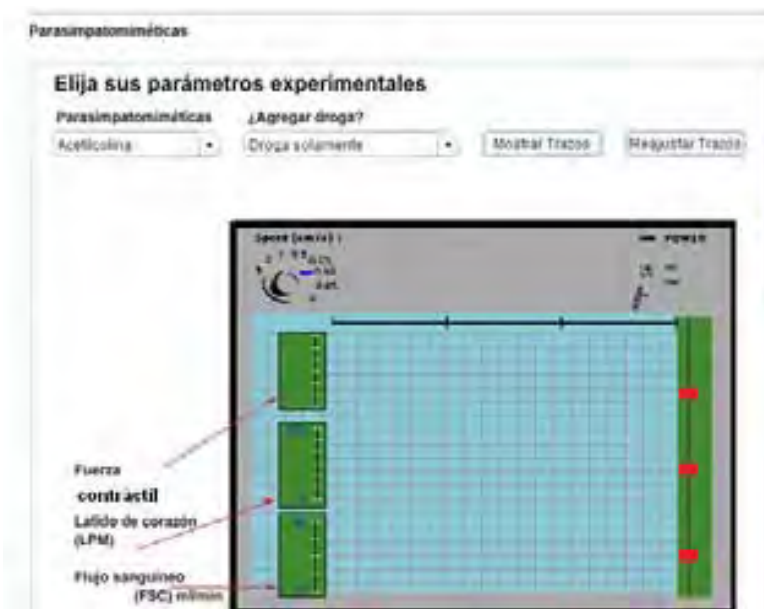
i. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos simpaticomiméticos.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
ADRENALINA (ADRE)			
ADRE + PROPRANOLOL			
ADRE + YOHIMBINA			
ADRE + ATENOLOL			
ADRE + PRAZOSINA			
ADRE + BUTOXAMINA			
ADRE + FENTOLAMINA			
ADRE + COCAINA			
NORADRENALINA (NADRE)			
NADRE + PROPRANOLOL			
NADRE + YOHIMBINA			
NADRE + ATENOLOL			
NADRE + PRAZOSINA			
NADRE + BUTOXAMINA			
NADRE + FENTOLAMINA			
NADRE + COCAINA			
SALBUTAMOL (SAL)			
SAL + PROPRANOLOL			
SAL + YOHIMBINA			
SAL + ATENOLOL			
SAL + PRAZOSINA			
SAL + BUTOXAMINA			
SAL + FENTOLAMINA			
SAL + COCAINA			
CLONIDINA (CLO)			
CLO + PROPRANOLOL			
CLO + YOHIMBINA			
CLO + ATENOLOL			
CLO + PRAZOSINA			
CLO + BUTOXAMINA			
CLO + FENTOLAMINA			
CLO + COCAINA			
FENILEFRINA(FEN)			
FEN + PROPRANOLOL			
FEN + YOHIMBINA			
FEN + ATENOLOL			
FEN + PRAZOSINA			
FEN + BUTOXAMINA			
FEN + FENTOLAMINA			
FEN + COCAINA			
DOBUTAMINA (DOB)			
DOB + PROPRANOLOL			
DOB + YOHIMBINA			
DOB + ATENOLOL			
DOB + PRAZOSINA			
DOB + BUTOXAMINA			
DOB + FENTOLAMINA			
DOB + COCAINA			

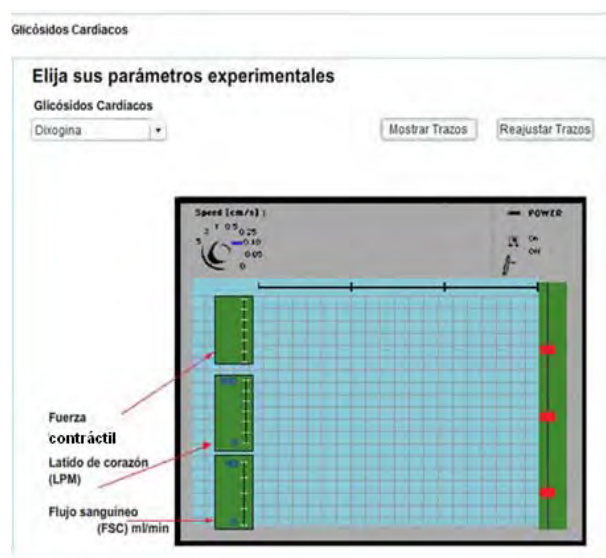
ii. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos parasimpaticomiméticos.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
PARASIMPATICOMIMÉTICOS	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
ACETILCOLINA (ACH)			
ACH + ATROPINA			
ACH + AMITRIPTILINA			
ACH + HEXAMETONIO			
ACH + NEOSTIGMINA			
CARBACOL (CBC)			
CBC + ATROPINA			
CBC + AMITRIPTILINA			
CBC + HEXAMETONIO			
CBC + NEOSTIGMINA			
METACOLINA (MET)			
MET + ATROPINA			
MET+ AMITRIPTILINA			
MET+ HEXAMETONIO			
MET+ NEOSTIGMINA			
NICOTINA (NIC)			
NIC + ATROPINA			
NIC+ AMITRIPTILINA			
NIC+ HEXAMETONIO			
NIC+ NEOSTIGMINA			

iii. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos glucósidos cardiacos.

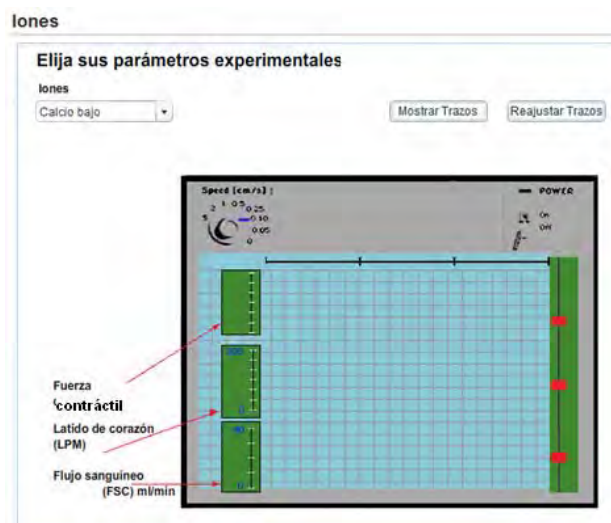
FÁRMACOS	PARÁMETROS		
GLUCÓSIDOS CARDIACOS	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
DIGOXINA			
OUBAINA			

iv. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos vasodilatadores coronarios.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
VASODILATADORES CORONARIOS	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
NITROGLICERINA			
ADENOSINA SOLAMENTE			
ADENOSINA + TEOFILINA			
ADENOSINA + DIPIRIDAMOL			
HISTAMINA SOLA			
HISTAMINA + CIMETIDINA			
HISTAMINA + MEPIRAMINA			
VERAPAMILO			



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de iones.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
IONES	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
CALCIO BAJO			
CALCIO ALTO			
POTASIO BAJO			
POTASIO ALTO			
SODIO ALTO			
SODIO BAJO			

Ley de Starling: Introducción

Este concepto, que fue originalmente descrito por Frank y Starling, establece que dentro límites fisiológicos la fuerza de contracción es grande si el músculo es estirado previamente. Para el corazón la longitud de

las fibras musculares ventriculares (precarga) es proporcional a la presión /volumen al final de la diástole y la fuerza de contracción es proporcional al volumen ventricular.

En esta preparación la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo puede

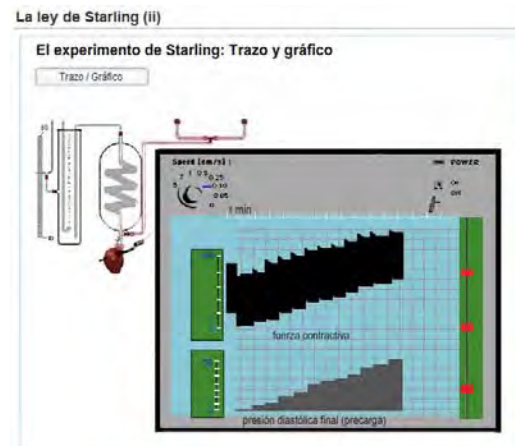
aumentarse por el inflado del balón insertado dentro del ventrículo, por una de las venas pulmonares, y la fuerza de contracción se mide por el balón pegado a un transductor de presión.

En el experimento mostrado aquí, la presión diastólica final puede aumentarse o disminuirse en pasos de aproximadamente 5 mm Hg. La fuerza de contracción es entonces dada por la presión diastólica y sistólica.

Aunque no se muestran cambios en la frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo limitados durante este experimento.

El incremento de la fuerza de contracción dependiente del llenado ventricular es importante, ya que permite al corazón adaptarse a los cambios del retorno venoso y asegurar que el gasto cardíaco de los dos ventrículos sea adecuado.

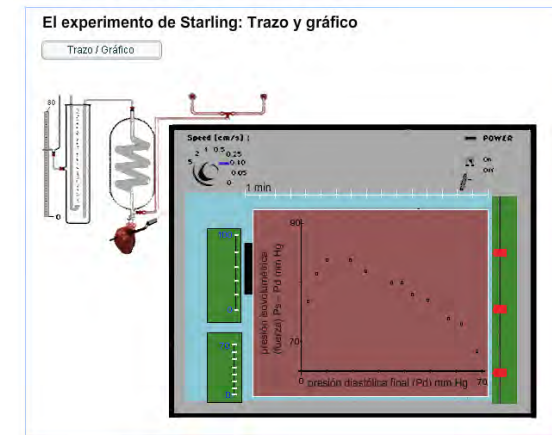
Trazo



Gráfico

Preparación Langendorff del corazón

La ley de Starling (ii)



III. REFERENCIAS

Langendorff, O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflügers Arch 1985; 61:291–332.

Zimmer H.G. *The isolated perfused heart and its pioneers*. News Physiol Sci 1998;13:203–10.

Perry W.L.M: Pharmacological experiments on isolated preparations. Department of pharmacology, University of Edimburgo. E & S Livingston, London, 1970;116–117.

Silbernagl S. Despopoulos A. Color Atlas of Physiology. 6th Edition Thieme, Cardiovascular System pag 188–223.

FARMACOLOGÍA CARDIACA

Título original: Langendorff preparation. David Dewhurst y Malachy Doherty. Software produced with financial support Lord Dowding Fund (NAVS). Sheffield de Biociencias Prograams (MM)



*Traducción y adaptación: Marte Lorenzana Jiménez, Gil Alfonso Magos Guerrero.

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina UNAM.2012

I. OBJETIVO DE LA SESIÓN

1. Comprender los efectos de diferentes fármacos sobre la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción (inotropismo), el flujo sanguíneo y la presión diastólica final del corazón aislado de cobayo.

II. COMPETENCIAS

1. Identifica y clasifica fármacos con efectos sobre el corazón aislado de cobayo como adrenérgicos, colinérgicos, glucósidos cardíacos y vasodilatadores coronarios.

2. Describe y analiza los efectos producidos por diversos fármacos agonistas, antagonistas y “potenciadores” sobre la frecuencia cardíaca (cronotropismo), la fuerza de contracción (inotropismo), el flujo sanguíneo y la presión diastólica final del corazón aislado de cobayo.

El corazón aislado y perfundido de mamífero

El corazón aislado perfundido es una preparación útil para la enseñanza de la fisiología y farmacología. Tiene la ventaja de que algunos parámetros cardiovasculares pueden ser monitoreados simultáneamente, por ejemplo:

1. Flujo coronario
2. Fuerza cardíaca
3. Frecuencia cardíaca
4. Ley de Starling

La preparación de Langendorff, primero descrita por Langendorff en 1895 y después modificada y mejorada por otros profesores, es la más ampliamente utilizada para estudiar esos parámetros cardiovasculares.

Este programa usa datos derivados de experimentos reales de enseñanza e

investigación relacionados con el efecto farmacológico de una amplia gama de iones y fármacos sobre la citada preparación. También puede ser empleada para ilustrar los efectos de la precarga sobre la fuerza ventricular (Ley de Starling del corazón).

i. Métodos

La Preparación de Langendorff.

La preparación de Langendorff puede utilizar el corazón de rata, de cobayo, de conejo o de gato; sin embargo, las preparaciones en conejo o cobayo suelen ser las más frecuentemente utilizadas en enseñanza. Esta sección trata un número de aspectos del método. Haga clic sobre cada botón de abajo para descubrir más.

ii. Métodos

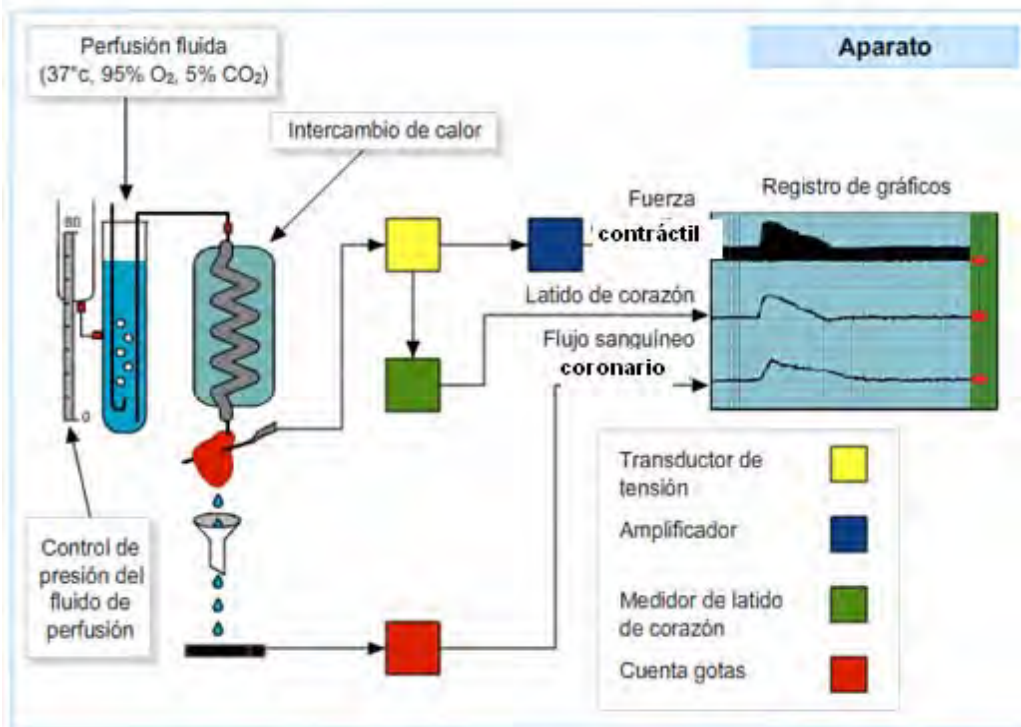
Preparación del animal

El animal es pretratado con el anticoagulante heparina, anestesiado, y una cánula traqueal insertada para ventilación. Se abre el tórax, se remueve el pericardio y la aorta ascendente se libera del tejido conectivo que la rodea. Se inserta una cánula en la aorta y se inicia la perfusión coronaria. Se pinza la vena cava inferior y se corta la vena pulmonar. La perfusión retrógrada cierra la valva aórtica y la solución perfundida entra a los vasos coronarios y sale por vía del seno coronario y vena cava inferior.

Las cámaras del corazón están vacías durante todo el experimento. El músculo cardíaco realiza muy poco trabajo y no hay un gasto cardíaco real. Finalmente, el corazón unido a la cánula, se extrae del animal y se transfiere a un aparato de presión perfusión constante. Deberá entonces dejarse de 15 a 30 minutos para ajustar las condiciones *in vitro*. Se han utilizado diversos líquidos de perfusión; por ejemplo, soluciones salinas de Krebs–Henseleit, Tyrode y Locke, y solución McEwen’s Ringer. El líquido de perfusión se oxigena, se filtra y se equilibra a pH 7.4. Este método reduce enormemente la posibilidad de daño miocárdico debido a isquemia, y es preferible extraer el corazón de un animal sacrificado recientemente.

Métodos (iii)

Aparato



iv. Métodos

Realizando mediciones

Fuerza contráctil

Cualquiera de los dos casos

Inserte un pequeño gancho o fije una pinza al ventrículo y conecte a una palanca isotónica balanceada (transductor de tensión). O bien, introduzca un balón pequeño, fijado a la punta del catéter, lleno con agua, dentro del ventrículo por una vía de la vena pulmonar, la aurícula izquierda y la valva mitral. Una el final del catéter a un transductor de presión. Optimice la precarga ventricular por expansión del balón.

v. Métodos

Realizando mediciones

Frecuencia cardíaca

De inmediato, se cuantifica la frecuencia cardíaca por medio de un medidor de frecuencia o un tacógrafo acoplado al transductor de tensión.

vi. Métodos

Realizando mediciones

Flujo sanguíneo coronario (FSC)

Sí el corazón está perfundido a una presión constante (normalmente a 50-60 mm Hg en cobayo) el volumen medio del líquido de perfusión que drena del corazón es una medida del flujo sanguíneo coronario. Este puede ser colectado por unidad de tiempo, o puede contarse, utilizando un contador eléctrico de gotas, el número de gotas de la solución que salen del corazón. En el cobayo, el flujo sanguíneo coronario normal es de 10 mL/min; en conejos es aproximadamente 20mL/min.

Sí se adiciona un fármaco vasoconstrictor los vasos coronarios se contraen y el flujo sanguíneo se reduce; de la misma manera, un vasodilatador coronario aumentará el FSC. Deberá recordarse que el flujo sanguíneo medido directamente en los vasos coronarios es normalmente fásico siendo más alto durante la diástole y muy reducido durante la sístole. Los fármacos que afectan la fuerza de contracción y/o la frecuencia

cardiaca, afectan el FSC, no obstante que pueden tener un efecto indirecto sobre los vasos coronarios. Además, se presentará la autorregulación biogénica del sistema vascular coronario en respuesta a un aumento o reducción del FSC.

vii. Métodos

Realizando un experimento

Los fármacos pueden adicionarse a la preparación, ya sean solos o en combinación con un antagonista o un potenciador (sinergista). En muchos experimentos el fármaco (s) se inyecta a la cánula insertada en la aorta de tal manera que se lava rápidamente por medio del líquido de perfusión. La dosis de cada fármaco es

preseleccionada para lograr el efecto farmacológico esperado.

NOTA: Al finalizar cada experimento los alumnos tabularán los resultados experimentales construyendo tablas y figuras.

También deberán discutirlos resultados y describir sus conclusiones.

Preparación de corazón de Langendorff

Experimentos

Fármacos iones

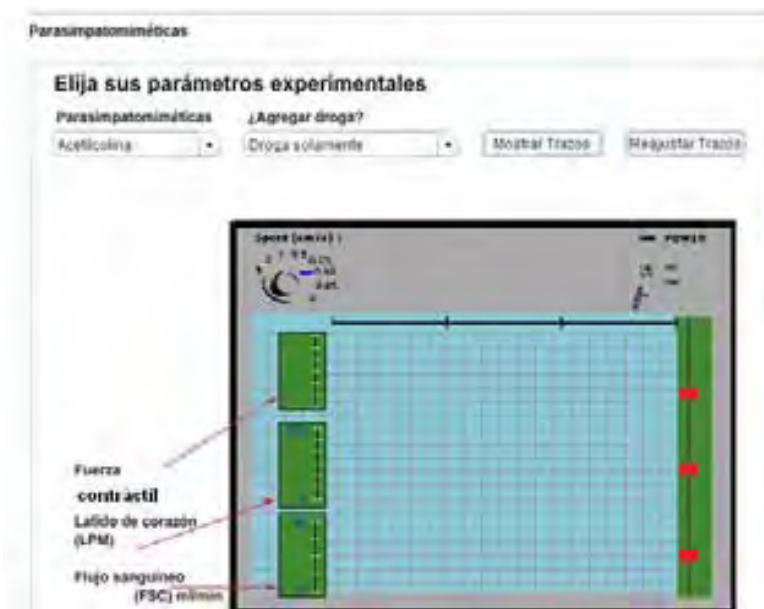
i. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos simpaticomiméticos.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
ADRENALINA (ADRE)			
ADRE + PROPRANOLOL			
ADRE + YOHIMBINA			
ADRE + ATENOLOL			
ADRE + PRAZOSINA			
ADRE + BUTOXAMINA			
ADRE + FENTOLAMINA			
ADRE + COCAINA			
NORADRENALINA (NADRE)			
NADRE + PROPRANOLOL			
NADRE + YOHIMBINA			
NADRE + ATENOLOL			
NADRE + PRAZOSINA			
NADRE + BUTOXAMINA			
NADRE + FENTOLAMINA			
NADRE + COCAINA			
SALBUTAMOL (SAL)			
SAL + PROPRANOLOL			
SAL + YOHIMBINA			
SAL + ATENOLOL			
SAL + PRAZOSINA			
SAL + BUTOXAMINA			
SAL + FENTOLAMINA			
SAL + COCAINA			
CLONIDINA (CLO)			
CLO + PROPRANOLOL			
CLO + YOHIMBINA			
CLO + ATENOLOL			
CLO + PRAZOSINA			
CLO + BUTOXAMINA			
CLO + FENTOLAMINA			
CLO + COCAINA			
FENILEFRINA(FEN)			
FEN + PROPRANOLOL			
FEN + YOHIMBINA			
FEN + ATENOLOL			
FEN + PRAZOSINA			
FEN + BUTOXAMINA			
FEN + FENTOLAMINA			
FEN + COCAINA			
DOBUTAMINA (DOB)			
DOB + PROPRANOLOL			
DOB + YOHIMBINA			
DOB + ATENOLOL			
DOB + PRAZOSINA			
DOB + BUTOXAMINA			
DOB + FENTOLAMINA			
DOB + COCAINA			

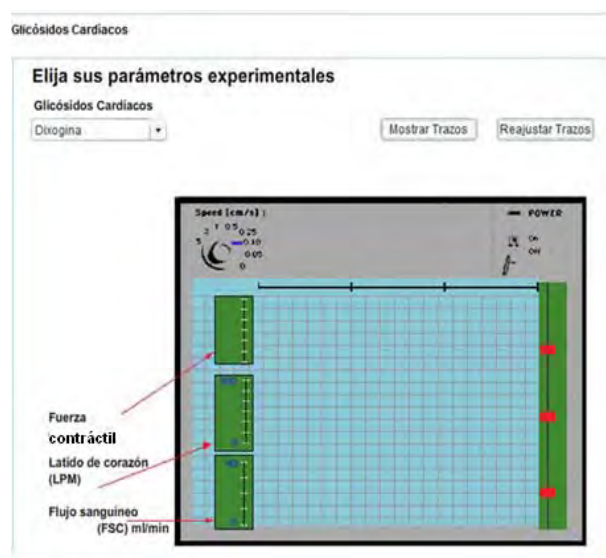
ii. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos parasimpaticomiméticos.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
PARASIMPATICOMIMÉTICOS	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
ACETILCOLINA (ACH)			
ACH + ATROPINA			
ACH + AMITRIPTILINA			
ACH + HEXAMETONIO			
ACH + NEOSTIGMINA			
CARBACOL (CBC)			
CBC + ATROPINA			
CBC + AMITRIPTILINA			
CBC + HEXAMETONIO			
CBC + NEOSTIGMINA			
METACOLINA (MET)			
MET + ATROPINA			
MET+ AMITRIPTILINA			
MET+ HEXAMETONIO			
MET+ NEOSTIGMINA			
NICOTINA (NIC)			
NIC + ATROPINA			
NIC+ AMITRIPTILINA			
NIC+ HEXAMETONIO			
NIC+ NEOSTIGMINA			

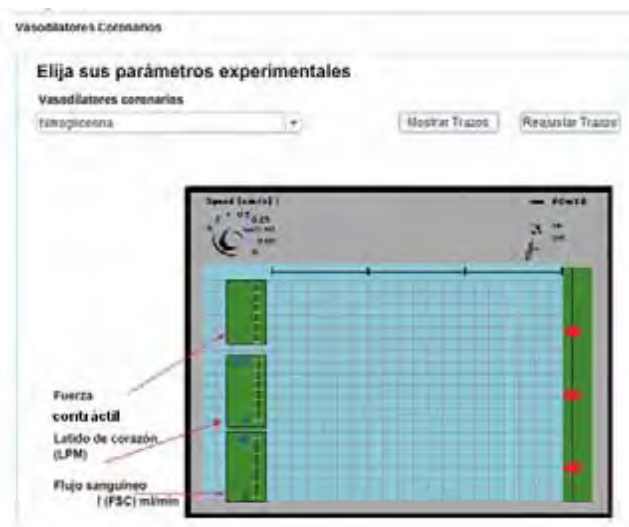
iii. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos glucósidos cardiacos.

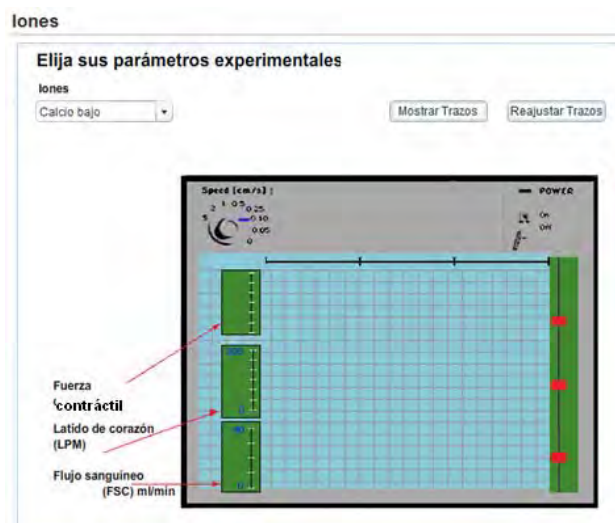
FÁRMACOS	PARÁMETROS		
GLUCÓSIDOS CARDIACOS	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
DIGOXINA			
OUBAINA			

iv. Fármacos



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de fármacos vasodilatadores coronarios.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
VASODILATADORES CORONARIOS	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
NITROGLICERINA			
ADENOSINA SOLAMENTE			
ADENOSINA + TEOFILINA			
ADENOSINA + DIPIRIDAMOL			
HISTAMINA SOLA			
HISTAMINA + CIMETIDINA			
HISTAMINA + MEPIRAMINA			
VERAPAMILO			



Cuadro para anotar los resultados obtenidos con la administración de iones.

FÁRMACOS	PARÁMETROS		
IONES	FUERZA DE CONTRACCIÓN	FRECUENCIA CARDIACA Lat/min	FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO mL/min
CALCIO BAJO			
CALCIO ALTO			
POTASIO BAJO			
POTASIO ALTO			
SODIO ALTO			
SODIO BAJO			

Ley de Starling: Introducción

Este concepto, que fue originalmente descrito por Frank y Starling, establece que dentro límites fisiológicos la fuerza de contracción es grande si el músculo es estirado previamente. Para el corazón la longitud de

las fibras musculares ventriculares (precarga) es proporcional a la presión /volumen al final de la diástole y la fuerza de contracción es proporcional al volumen ventricular.

En esta preparación la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo puede

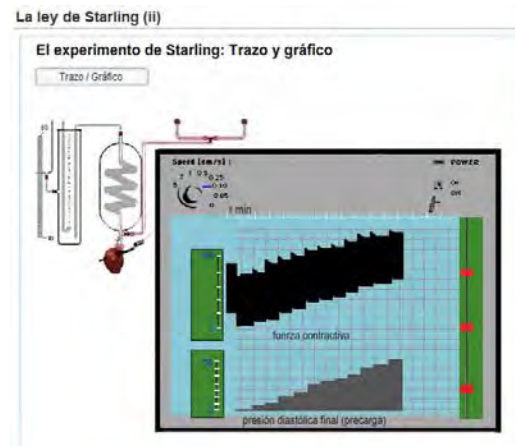
aumentarse por el inflado del balón insertado dentro del ventrículo, por una de las venas pulmonares, y la fuerza de contracción se mide por el balón pegado a un transductor de presión.

En el experimento mostrado aquí, la presión diastólica final puede aumentarse o disminuirse en pasos de aproximadamente 5 mm Hg. La fuerza de contracción es entonces dada por la presión diastólica y sistólica.

Aunque no se muestran cambios en la frecuencia cardíaca y flujo sanguíneo limitados durante este experimento.

El incremento de la fuerza de contracción dependiente del llenado ventricular es importante, ya que permite al corazón adaptarse a los cambios del retorno venoso y asegurar que el gasto cardíaco de los dos ventrículos sea adecuado.

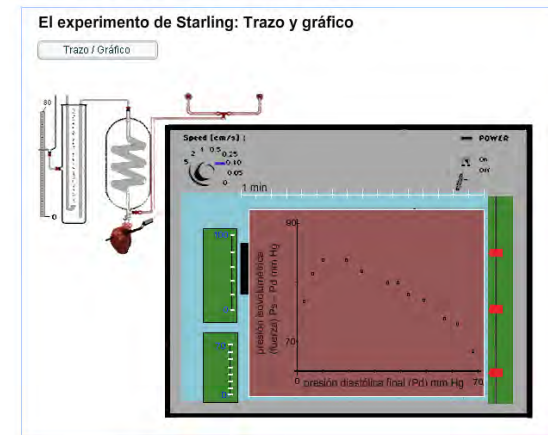
Trazo



Gráfico

Preparación Langendorff del corazón

La ley de Starling (ii)



III. REFERENCIAS

Langendorff, O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflügers Arch 1985; 61:291–332.

Zimmer H.G. *The isolated perfused heart and its pioneers*. News Physiol Sci 1998;13:203–10.

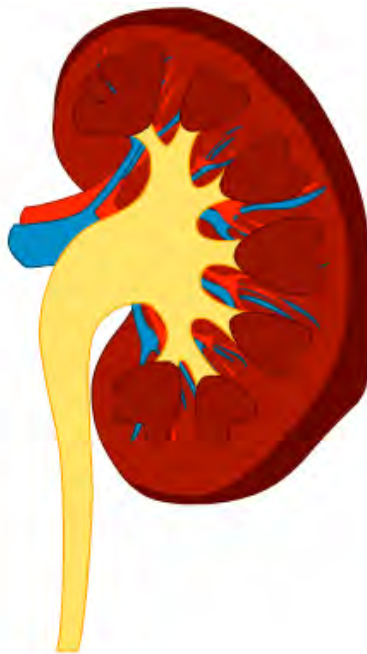
Perry W.L.M: Pharmacological experiments on isolated preparations. Department of pharmacology, University of Edimburgo. E & S Livingston, London, 1970;116-117.

Silbernagl S. Despopoulos A. Color Atlas of Physiology. 6th Edition Thieme, Cardiovascular System pag 188-223.

FARMACOLOGÍA RENAL

SIMULACIÓN COMPUTARIZADA DE EXPERIMENTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL EN HUMANOS

Título original: Renal function in humans. David Dewhurst, John Atherton and Stewart Cromar.*
Programming: Yusuf Bulbulia and Imran Shafiaq. Copyright© 2010 College of Medicine and Veterinary
Medicin. The University of Edinburg. All rights reserved



*Traducción y adaptación: Fausto Alejandro Jiménez Orozco, María Juana García Mondragón

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Se sabe que al ingerir grandes cantidades de líquidos, se producen cambios homeostáticos en la producción de agua y electrolitos en la orina para mantener esencialmente constantes el volumen y la composición de los fluidos corporales.

Esta regulación puede ocurrir a través de cambios en:

- Índice de filtración glomerular (IFG o GFR, por sus siglas en inglés *glomerular filtration rate*).
- Cantidad reabsorbida.

El programa aquí descrito proporciona datos para realizar una serie de experimentos en los que ocurren cambios en la orina eliminada, como resultado de cambios en la reabsorción en diferentes partes de la nefrona.

Información adicional.

GFR: es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo (ml/min) desde los capilares glomerulares hacia el interior de la cápsula glomerular (cápsula de Bowman).

Nefrona: es la unidad funcional del riñón y se compone de túbulos urinarios y pequeños vasos sanguíneos asociados entre ellos.

Los componentes tubulares son: cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle y el túbulo contorneado distal.

El filtrado glomerular se modifica por la reabsorción y secreción y pasa a lo largo de los túbulos. El filtrado eliminado en el túbulo contorneado distal es la orina. Cada riñón contiene más de un millón de nefronas.

ii. Introducción.

Los experimentos elegidos son:

- Control (sin ingesta de agua).
- Ingesta de agua.

- Ingesta de agua más la administración de un diurético.

Objetivos:

- Obtener y analizar los datos de eliminación de agua y de electrolitos en la orina en los seres humanos bajo condiciones de control (sin ingesta de agua).
- Investigar los efectos de la ingesta de agua sobre las concentraciones de electrolitos en plasma, así como la eliminación de agua y electrolitos en orina.
- Investigar el efecto de 4 diuréticos.

i. Métodos

En este programa se presentarán los datos para humanos siguiendo protocolos específicos. Los protocolos para cada experimento son diferentes y serán descritos cuando se seleccione el experimento correspondiente. Sin embargo, cada experimento tiene cosas en común.

a. Se toman muestras de sangre. Se mide:

- Concentración plasmática de Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , y creatinina.
- Osmolaridad plasmática.

b. Se toman muestras de orina. Se mide:

- Volumen urinario.
- Osmolaridad de orina.
- Concentración en orina de Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , creatinina y solutos totales.

c. Ingesta de agua:

- Para mantener el balance de líquidos (control experimental).
- Ingesta de agua (agua tomada y diurético experimental).

d. En algunos experimentos se administra un diurético.

- Bumetanida
- Acetazolamida
- Hidroclorotiazida
- Amilorida

ii. Métodos

1. Volumen urinario

	Método	Unidades
Volumen	Cantidad eliminada Medición en probeta graduada	ml
Flujo urinario	Volumen ml/min	ml/min

2. Plasma y osmolaridad urinaria

	Método	Unidades
Osmolaridad	Disminución del punto de congelación	$\mu\text{osmol/g H}_2\text{O}$

iii. Métodos.

3. Medición de la concentración de plasma y orina.

SUSTANCIA	MÉTODO	UNIDADES
Na^+, K^+	Fotometría de flama	$\mu\text{mol/ ml}$
Cl^-	Electrométrico	$\mu\text{mol/ml}$
HCO_3^-	Curso temporal de CO_2	$\mu\text{mol/ml}$
Creatinina	Colorimétrico	$\mu\text{mol/l}$

Nota:

Producción de orina de $X = [(x) \text{ orina}]$ (flujo de orina)		
$\mu\text{mol/min}$	$\mu\text{mol/ml}$	ml/min

Total de salida de soluto = $[\text{osmolaridad}] \text{ orina} \times \text{flujo urinario}$		
$\mu\text{osmde/min}$	$\mu\text{osmole / gH}_2\text{O}$	ml / min

II. EXPERIMENTOS (menú)

El propósito del experimento es ilustrar los cambios en la función renal en diferentes condiciones experimentales. Los datos presentados son valores medios de un grupo ($n=10$) de voluntarios sanos de estudiantes (masculinos y femeninos). Las barras de error estándar han sido omitidas para mayor claridad.

Seleccionar una de las siguientes secciones:

- Experimento de control.
- Ingesta de agua.
- Efectos de los diuréticos: Bumetanida
- Efectos de los diuréticos: Acetazolamida
- Efectos de los diuréticos: Hidroclorotiazida
- Efectos de los diuréticos: Amilorida.

i. Experimento control

Meta:

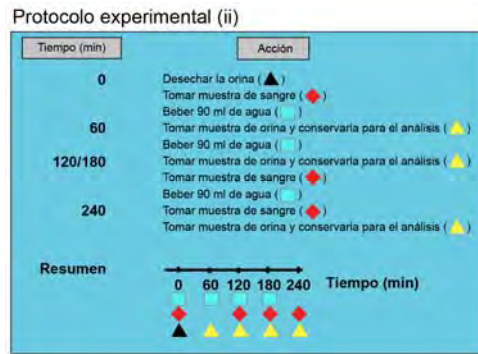
Presentar los datos de las concentraciones de electrolitos plasmáticos y de la eliminación urinaria de agua y electrolitos en humanos en condiciones fisiológicas normales (control sin ingesta de agua).

Objetivos:

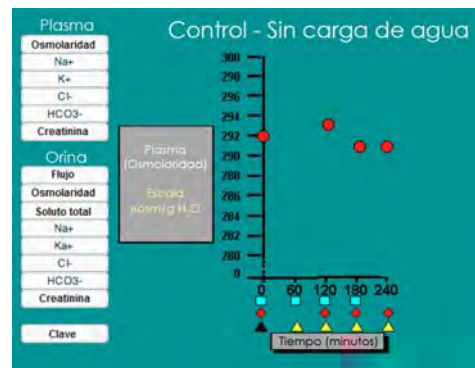
Al término de este programa el alumno debe ser capaz de:

- Describir las concentraciones de electrolitos en el plasma y la eliminación urinaria de agua y electrolitos en condiciones fisiológicas.
- Sugerir como la nefrona modifica la orina tubular para mantener la homeostasis de líquidos corporales.
- Calcular el índice de filtrado glomerular.
- Calcular la reabsorción fraccionada de agua y electrolitos.

ii. Experimento control



iii. Experimento control



Presionar en la pestaña indicada para obtener los valores correspondiente

iv. Experimento control

A las personas del experimento control se les pidió tomar 90 ml de agua cada hora.

En el siguiente cuadro marque cuál es la respuesta correcta.

Sacia la sed	CIERTO	FALSO
Aumenta el flujo de orina	CIERTO	FALSO
Reemplaza la perdida urinaria de agua	CIERTO	FALSO
Cambia la osmolaridad del plasma	CIERTO	FALSO
Cambia la liberación de ADH	CIERTO	FALSO

v. Experimento control

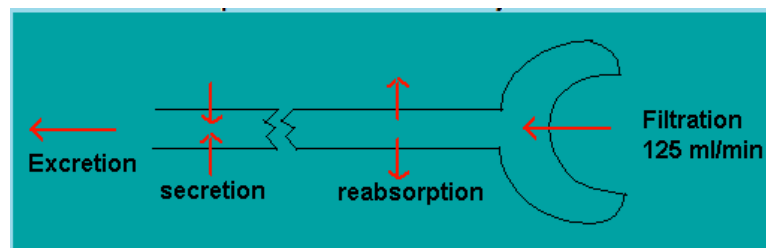
Aclaramiento es un término frecuentemente utilizado para describir como maneja el riñón las diferentes sustancias. Acerca de este término piense y seleccione una definición de la lista de abajo.

Aclaramiento es:

- A) La eliminación de productos de desecho del cuerpo por los riñones.
- B) La cantidad de sustancia excretada por los riñones.
- C) El volumen de plasma del cual una sustancia es completamente removida por minuto, para ser excretada.
- D) Volumen de orina excretada por minuto.

vi. Experimento control

Los procesos involucrados en la depuración renal se muestran abajo.



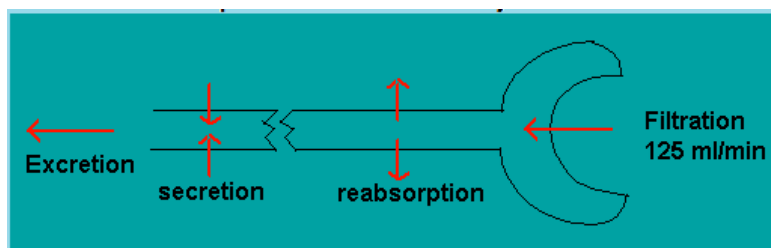
Considere el siguiente escenario y seleccione la respuesta correcta:

Si una sustancia es filtrada pero no es reabsorbida ni secretada, el aclaramiento será:

- A) 125 ml/min
- B) 0 ml/min
- C) 1.25ml/min

vii. Experimento control

Los procesos de filtración glomerular involucrados en el aclaramiento de sustancias plasmáticas se muestran abajo.

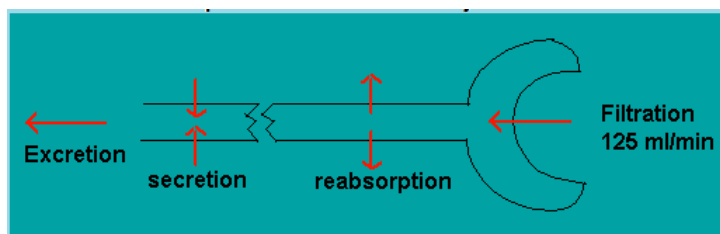


Considera el siguiente escenario y selecciona la respuesta correcta:

Si una sustancia es filtrada, el 99% es reabsorbida pero no secretada, el aclaramiento será:

- A) 125 ml/min
- B) 1.25 ml/min
- C) 123.75 ml/min

viii. Experimento control



Los procesos involucrados en el aclaramiento de sustancias plasmáticas se muestran abajo.

Considere el siguiente escenario y elija la respuesta que considere más adecuada:

Si una sustancia es filtrada, el 60% es reabsorbida pero no secretada el aclaramiento será:

- A) 50 ml/min
- B) 125 ml/min
- C) 75 ml/min

ix. Experimento control

La velocidad de filtración glomerular es una medida clínica para la función renal. Se puede obtener una medida del GFR calculando la depuración plasmática de una sustancia del plasma. Piense acerca de las propiedades de dicha sustancia y contesta la pregunta.

La sustancia debe:

Ser filtrada	CIERTO	FALSO
Ser medible	CIERTO	FALSO
Ser completamente reabsorbido	CIERTO	FALSO
No ser reabsorbido	CIERTO	FALSO
Ser secretada	CIERTO	FALSO

x. Experimento control

¿Cuál de las siguientes sustancias puede ser la apropiada para calcular el GFR?

Urea	CIERTO	FALSO
Inulina	CIERTO	FALSO
Albumina	CIERTO	FALSO
Glucosa	CIERTO	FALSO
Creatinina	CIERTO	FALSO

xi. Experimento control

El GFR se calcula por la medida de la concentración plasmática de una sustancia y de su concentración en orina, la cual es filtrada pero no se reabsorbe ni se excreta; dicha sustancia es la inulina.

La inulina es un monosacárido de la fructuosa, no es una sustancia endógena, es producida por ciertas plantas. Cuando se administra en el torrente sanguíneo es completamente filtrada en el glomérulo y no se reabsorbe ni se excreta.

Los valores son:

- [Inulina] plasmática: 0.5 mg/ml (P).
- [Inulina] urinaria: 30mg/ml (U).
- Flujo de orina: 2 ml/min (V).

Use estos valores para el cálculo de GFR y conteste la respuesta que crea es la correcta

- A) 60 ml/min
- B) 120 ml/min
- C) 30 ml/min

xii. Experimento control

Al ingresar al experimento control, se pueden obtener los datos de solutos en plasma y orina. A través de los datos ahí reportados realice los cálculos (xiii- xvi), que dan información acerca de la función renal.

Calcule el GFR (use valores de creatinina en el periodo de 180-240 min) con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento control abriendo una nueva ventana.

xiii. Experimento control

Calcule el total de agua reabsorbida en el periodo de 180-240 min, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

xiv. Experimento control

Calcule el porcentaje de reabsorción de agua (total de reabsorción expresado como un porcentaje de GFR) con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

xv. Experimento control

Calcule el total de reabsorción de sodio ($\mu\text{mol/ml}$) en el periodo 180-240 min (el número entero más cercano).

Respuesta

Ver el experimento.

xvi. Experimento control

Calcule el porcentaje de reabsorción de Na^+ (ejemplo: el total de reabsorción expresada como porcentaje de Na^+ filtrado) con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

xvii. Experimento control

Resumen.

Usted ha visto como se calcula el GFR y el agua total y fraccionada, así como la reabsorción de Na^+ . No es necesario que el cálculo de estos valores se realice para todos los solutos. Estos valores para el experimento control se indican en el siguiente cuadro.

Experimento control – Resumen de resultados del período de 180 a 240 min		
GFR (aclaramiento de creatinina)		
Total de reabsorción de agua		
Porcentaje de reabsorción de agua		
Solutos	Total de reabsorción ($\mu\text{mol/min}$)	% de reabsorción como fracción de la ingesta filtrada
Na^+		
K^+		
Cl^-		
HCO_3^-		

i. Experimento con ingesta de agua

Meta:

Presentar los datos que demuestran los efectos de la ingesta de agua; por una parte sobre la concentración de electrolitos en plasma y, por la otra, sobre la producción de volumen de orina y la concentración de electrolitos en la misma.

Objetivos:

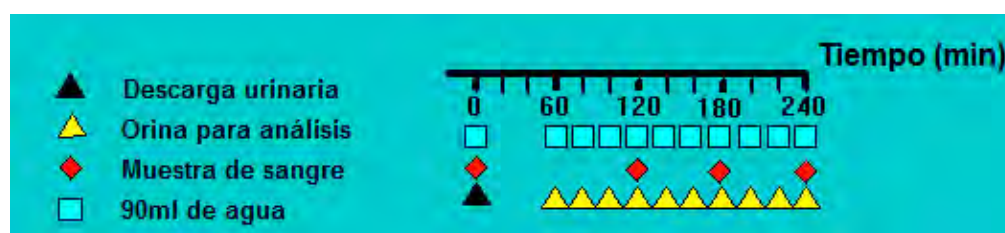
Al finalizar esta sección del programa usted debe ser capaz de:

- I. Demostrar como el riñón modifica la dilución de los líquidos que induce la ingesta de agua.
- II. Describir como la concentración de electrolitos del riñón y la producción de orina (volumen de agua y concentración de electrolitos) difieren de los valores del control cuando a un sujeto se le da agua.
- III. Examinar los mecanismos para la corrección mediante el cálculo del GFR y la reabsorción fraccional de agua y Na^+ .

ii. Ingesta de agua

Protocolo experimental y resumen

En el experimento de ingesta de agua, el sujeto recibe al inicio un litro de agua. La vejiga se vacía a los 60 minutos y la orina se guarda para el análisis. El sujeto toma un volumen de agua equivalente al volumen de orina para mantener la ingesta de agua. Las muestras de orina se toman cada 20 minutos y las pérdidas urinarias son reemplazadas por volúmenes equivalentes a la pérdida de agua. Las muestras de sangre se toman a los 0, 120, 180, 240 min.



iii. Ingesta de agua: Resultados experimentales

iv. Ingesta de agua

Durante el experimento de ingesta de agua, los sujetos deben beber un volumen de agua equivalente al volumen de orina recogida en cada periodo de 20 minutos. ¿Para qué?

Para prevenir la sed.	CIERTO	FALSO
Para mantener el volumen de líquido corporal constante	CIERTO	FALSO
Para reducir la osmolaridad del plasma	CIERTO	FALSO

v. Ingesta de agua

Ya ha visto los datos de plasma y orina para agua y solutos en el experimento de ingesta de agua. Hay varios cálculos que puede realizar, lo que le dará información útil sobre la función renal.

Calcule el GFR (use los valores de creatinina en el periodo de 180-240 min) con un solo decimal.

La creatinina es un producto de desecho de la creatinina muscular. Se filtra, no se reabsorbe, pero pequeñas cantidades se secretan por los túbulos renales. Su aclaramiento se utiliza

clínicamente como un indicador de la función renal puesto que es secretada, su depuración puede ser ligeramente superior al GFR.

Respuesta

Ver el experimento (abra una nueva ventana).

vi. Ingesta de agua

Calcule el total de agua reabsorbida en un periodo de 180-240 min, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

vii. Ingesta de agua

Calcule el porcentaje de reabsorción de agua como una fracción de GFR, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

viii. Ingesta de agua

Calcule el total de reabsorción de Na^+ ($\mu\text{mol}/\text{min}$) en el periodo 180-240 min, el número entero más cercano.

Respuesta

Ver el experimento.

ix. Ingesta de agua

Calcule el porcentaje de la reabsorción de Na^+ como fracción del total de Na^+ filtrado, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

x. Ingesta de agua

Resumen

Ya ha visto como calcular el GFR y el agua total y fraccionada, así como la reabsorción de solutos. No es necesario calcular estos valores para todos los solutos.

Aquí están los valores para el experimento de ingesta de agua (los valores control en blanco).

Experimento de ingesta de agua – Resumen de resultados del período de 180 a 240 min				
	Para ingesta de agua		Para control experimental	
GFR (aclaramiento de creatinina)				
Total de reabsorción de agua				
% de reabsorción de agua				
Solutos	Total de reabsorción ($\mu\text{osm}/\text{min}$)		% de reabsorción como fracción de la ingesta filtrada	
	Ingesta de agua	Control experimental	Ingesta de agua	Control experimental
Na^+				
K^+				
Cl^-				
HCO_3^-				

xi. Ingesta de agua

Ya ha visto los datos del experimento control y del experimento de ingesta de agua. Trate de responder las siguientes preguntas, con el fin de saber si se dio cuenta de las diferencias importantes.

En comparación con el experimento de control, la ingesta de agua produce:

Un incremento del GFR	Cierto	Falso
Una disminución en la reabsorción de agua total	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción de electrolitos Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-	Cierto	Falso
Una disminución de la osmolaridad urinaria	Cierto	Falso
Una disminución de la osmolaridad plasmática	Cierto	Falso

i. Efecto de los diuréticos. Bumetanida

Meta:

Presentar los datos que demuestran los efectos del diurético bumetanida en la concentración plasmática de los electrolitos y eliminación urinaria de electrolitos y agua en los sujetos con ingesta de agua.

Objetivos:

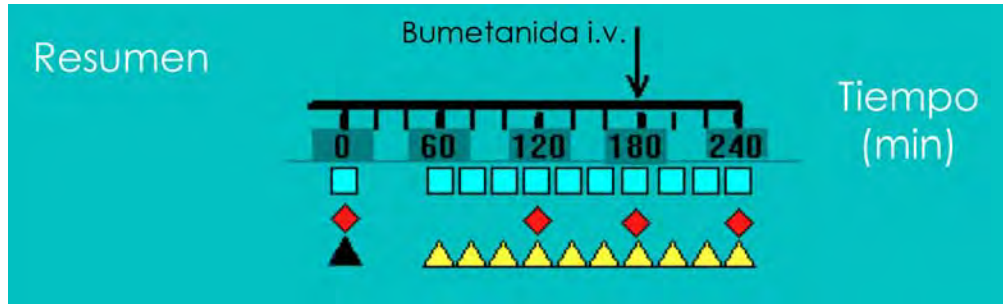
Al final de esta sección del programa, usted será capaz de:

- Describir cómo cambian los valores de las concentraciones de electrólitos en plasma, la eliminación de electrolitos y agua por la orina, tanto en un sujeto que toma agua, como en otro que toma agua más bumetanida.
- Sugerir un mecanismo para la acción diurética de la bumetanida.

ii. Bumetanida

Protocolo experimental. Resumen

En este experimento con bumetanida, el protocolo es idéntico al experimento de ingesta de agua. Al comienzo del experimento el sujeto toma un litro de agua como ingesta de agua. A los 60 minutos se toma una muestra de orina para su análisis y toma nuevamente un volumen equivalente de agua para mantener el volumen de agua. Las muestras de orina son tomadas cada 20 minutos y las pérdidas urinarias son nuevamente repuestas por un volumen equivalente de agua. Se toman muestras de sangre a los 0, 120, 180 y 240 min. Se administra bumetanida *iv* (dosis, $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal) a los 180 min.



iii. Bumetanida. Resultados experimentales

iv. Bumetanida

Ya observó los datos de plasma y de orina para agua y solutos. Hay varios cálculos que se pueden realizar y que proporcionan información útil acerca de la función renal.

Calcule el GFR (utilice el valor promedio de creatinina del periodo de 180 a 240 min).

Escriba su valor calculado con un decimal.

La creatinina es un producto de desecho de la creatinina muscular. Se filtra, no se reabsorbe, pero cantidades pequeñas son secretadas por los túbulos renales. Su aclaramiento es utilizado clínicamente como un indicador de la función renal, puesto que es secretada, su depuración puede ser ligeramente superior del GFR.

Respuesta

Ver el experimento (abra una nueva ventana).

v. Bumetanida

Calcule el agua total de reabsorción en el periodo 180-240 min., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

vi. Bumetanida

Calcule el porcentaje de reabsorción de agua como fracción de GFR.

Respuesta

Ver el experimento.

vii. Bumetanida

Calcule la reabsorción total de Na^+ ($\mu\text{moles/min}$) en el periodo de 180-240 min., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

viii. Bumetanida

Calcule el porcentaje de reabsorción de Na^+ como una fracción del total de Na^+ filtrado con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

ix. Bumetanida

Resumen

Ya ha visto como calcular el GFR y la reabsorción fraccionada y absoluta de agua y electrolitos. No es necesario calcular los valores para todos los solutos. A continuación se presentan los valores para los experimentos de bumetanida (en blanco los resultados de ingesta de agua).

Experimento de bumetanida – Resumen de resultados del período de 180 a 240 min				
		Para bumetanida		Para ingesta de agua
GFR (aclaramiento de creatinina)				
Total de reabsorción de agua				
% de reabsorción de agua				
Solutos	Total de reabsorción ($\mu\text{sm}/\text{min}$)		% de reabsorción como fracción de la ingesta filtrada	
	Bumetanida	Ingesta de agua	Bumetanida	Ingesta de agua
Na^+				
K^+				
Cl^-				
HCO_3^-				

x. Bumetanida

Ya ha visto la información para los experimentos de ingesta de agua y de bumetanida. Responda a las siguientes preguntas para ver si ha notado las diferencias importantes.

Comparado con el experimento de ingesta de agua, la bumetanida causa:

Un incremento del GFR	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción total de agua	Cierto	Falso
Una disminución en la reabsorción de electrolitos (Na^+ , K^+ , Cl^-).	Cierto	Falso
Una disminución en la osmolaridad urinaria	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción del HCO_3^-	Cierto	Falso

i. Efecto de los diuréticos. Acetazolamida:

Meta:

Presentar información para demostrar los efectos del diurético acetazolamida sobre las concentraciones de electrolitos en el plasma, la eliminación urinaria de agua y electrolitos en un sujeto con ingesta de agua.

Objetivos:

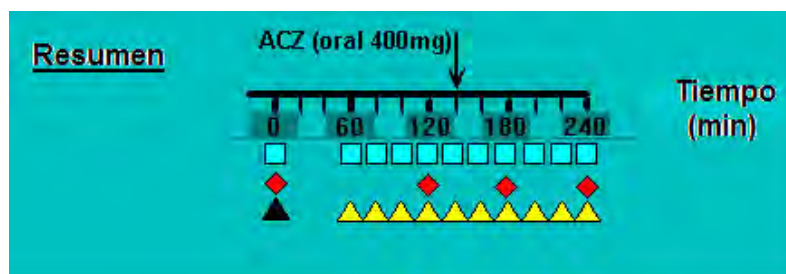
Al término de esta sección del programa, usted debe ser capaz de:

- i. Describir como las concentraciones de electrolitos en plasma y la eliminación de electrolitos y agua por la orina, difieren de los valores de sujetos que toman agua y de otros que toman agua más acetazolamida.
- ii. Sugerir un mecanismo de acción diurético para la acetazolamida.

ii. Acetazolamida

Protocolo experimental resumen

En este experimento con acetazolamida, el protocolo es idéntico al experimento de ingesta de agua. Al comienzo del estudio el sujeto toma un litro de agua como ingesta de agua. A los 60 minutos se toma muestra de orina para el análisis y toma un volumen equivalente de agua para mantener el volumen de agua. Las muestras de orina se toman cada 20 minutos y las pérdidas urinarias son nuevamente repuestas por un volumen equivalente de agua. Se toman muestras de sangre a los 0, 120, 180 y 240 min. Se administra acetazolamida vía oral (400mg) a los 140 min.



iii. Acetazolamida. Resultados experimentales

iv. Acetazolamida

Ya ha visto los datos de plasma, orina y solutos en el experimento de la acetazolamida. Hay varios cálculos que puede llevar a cabo, los cuales le darán información útil sobre la función del riñón.

Calcule el GFR utilice el valor de creatinina medida en el periodo de 180 a 240 min. Escriba su valor calculado, con un solo decimal.

La creatinina es un producto de desecho de la creatinina muscular. Se filtra, no se reabsorbe, pero cantidades pequeñas son secretadas por los túbulos renales. Su aclaramiento es utilizado clínicamente como un indicador de la función renal puesto que es secretada, su depuración puede ser ligeramente superior al GFR.

Respuesta

Ver el experimento (abra una nueva ventana).

v. Acetazolamida

Calcule la reabsorción total de agua en el periodo de 180-240 min, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento (abra una nueva ventana).

vi. Acetazolamida

Calcule el porcentaje de reabsorción de agua como una fracción del GFR, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

vii. Acetazolamida

Calcule el total de reabsorción de Na^+ ($\mu\text{mol}/\text{min}$) en un periodo de 180-240 min, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

viii. Acetazolamida

Calcule el porcentaje de la reabsorción de Na^+ como fracción del total de Na^+ filtrado, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

ix. Acetazolamida

Resumen

Ya ha visto como calcular el GFR, el agua total y la fraccionada, y la reabsorción de solutos. No es necesario calcular estos valores para todos los solutos.

Estos son los valores para el experimento de acetazolamida (los resultados del blanco de ingesta de agua).

Experimento de acetazolamida – Resumen de resultados del período de 180 a 240 min				
	Para acetazolamida		Para ingesta de agua	
GFR (aclaramiento de creatinina)				
Total de reabsorción de agua				
% de reabsorción de agua				
Solutos	Total de reabsorción ($\mu\text{osm}/\text{min}$)		% de reabsorción como fracción de la ingesta filtrada	
	Acetazolamida	Ingesta de agua	Acetazolamida	Ingesta de agua
Na^+				
K^+				
Cl^-				
HCO_3^-				

x. Acetazolamida

Ya ha visto los datos de los experimentos de ingesta de agua y el experimento de acetazolamida. Trate de responder las preguntas siguientes, para ver si ha notado las diferencias importantes. Comparado con el experimento de ingesta de agua, el experimento de acetazolamida produce:

Un incremento de GFR	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción total de agua	Cierto	Falso
Un decremento en la reabsorción de electrolitos (Na^+ , K^+ , HCO_3^-).	Cierto	Falso
Una disminución en la osmolaridad urinaria	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción del Cl^-	Cierto	Falso

i. Efecto de diuréticos. Hidroclorotiazida

Meta:

Presentar información para demostrar los efectos del diurético hidroclorotiazida sobre las concentraciones de electrolitos plasmáticos y en la eliminación urinaria de agua y de electrolitos en un sujeto con ingesta de agua.

Objetivos:

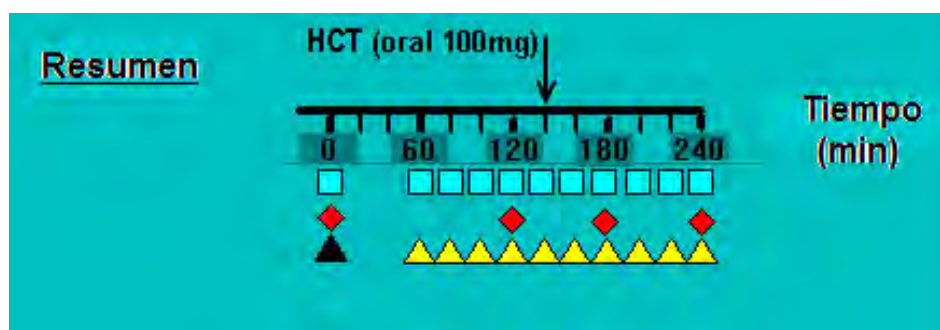
Al final de esta sesión del programa, debe ser capaz de:

- Describir como las concentraciones de electrolitos en plasma y la eliminación de electrolitos y agua en la orina, difieren de los valores de un sujeto que toma agua y de otro sujeto que toma agua más hidroclorotiazida.
- Sugerir un mecanismo de acción diurético para la hidroclorotiazida.

ii. Hidroclorotiazida

Protocolo experimental. Resumen

Este experimento (hidroclorotiazida) es idéntico al experimento de ingesta de agua. Al comienzo del estudio el sujeto toma un litro de agua como ingesta de agua. A los 60 minutos se toma una muestra de orina para el análisis y toma un volumen equivalente de agua para mantener el volumen de agua. Las muestras de orina se toman cada 20 minutos y las pérdidas urinarias son nuevamente repuestas por un volumen equivalente de agua. Se toman muestras de sangre a los 0, 120, 180 y 240 min. Se administra hidroclorotiazida vía oral (100mg) a los 140 min.



iii. Hidroclorotiazida. Resultados experimentales

iv. Hidroclorotiazida

Ya ha visto los datos de plasma, orina y solutos en el experimento de la hidroclorotiazida. Hay varios cálculos que puede llevar a cabo, los cuales le darán información útil sobre la función del riñón.

Calcule el GFR (utilice el valor de creatinina medida en el periodo de 180 a 240 min). Escriba su valor calculado con un solo decimal.

La creatinina es un producto de desecho de la creatinina muscular. Se filtra, no se reabsorbe, pero cantidades pequeñas son secretadas por los túbulos renales. Su aclaramiento es utilizado clínicamente como un indicador de la función renal, puesto que es secretada, su depuración puede ser ligeramente superior del GFR.

Respuesta

Ver el experimento (abra una nueva ventana)

v. Hidroclorotiazida

Calcular la reabsorción total del agua en el periodo de 180-240 min., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

vi. Hidroclorotiazida

Calcular el porcentaje de reabsorción del agua como una fracción del GFR con un solo decimal.

Respuesta

Vista del experimento.

vii. Hidroclorotiazida

Calcular la reabsorción total de Na^+ ($\mu\text{mol}/\text{min}$) en el periodo de 180-240 min con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

viii. Hidroclorotiazida

Calcular el porcentaje de la reabsorción de Na^+ como fracción del total de Na^+ filtrado, con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

ix. Hidroclorotiazida

Resumen

Ya ha visto como calcular el GFR, el agua total y la fraccionada, y la reabsorción de solutos. No es necesario calcular estos valores para todos los solutos.

Estos son los valores para el experimento de hidroclorotiazida y para los resultados de ingesta de agua (en blanco).

Experimento de hidroclorotiazida–Resumen de resultados del período de 180 a 240 min				
		Hidroclorotiazida		Para ingesta de agua
GFR (aclaramiento de creatinina)				
Total de reabsorción de agua				
% de reabsorción de agua				
Solutos	Total de reabsorción (μosm/min)		% de reabsorción como fracción de la ingesta filtrada	
	Hidroclorotiazida	Ingesta de agua	Hidroclorotiazida	Ingesta de agua
Na ⁺				
K ⁺				
Cl ⁻				
HCO ₃ ⁻				

x. Hidroclorotiazida

Ya ha visto los datos del experimento de ingesta de agua y del experimento de hidroclorotiazida. Trate de responder las siguientes preguntas, para ver si ha notado las diferencias importantes.

Comparado con el experimento de ingesta de agua, el experimento de hidroclorotiazida produce:

Un incremento de GFR	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción total de agua	Cierto	Falso
Un decremento en la reabsorción de electrolitos (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻).	Cierto	Falso
Una disminución en la osmolaridad urinaria.	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción del HCO ₃ ⁻	Cierto	Falso

i. Efecto de los diuréticos. Amilorida

Meta:

Presentar información para demostrar los efectos del diurético amilorida sobre las concentraciones de electrolitos en el plasma, y la eliminación urinaria de agua y de electrolitos en un sujeto con ingesta de agua.

Objetivos:

Al completar esta sección del programa, debe ser capaz de:

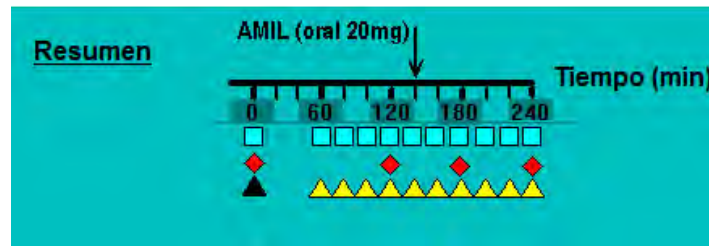
- Describir como las concentraciones plasmáticas de electrólitos y la salida de electrolitos y agua por la orina difieren de los valores de un sujeto que recibe agua y de otro sujeto que recibe agua más amilorida.
- Sugerir un mecanismo de acción diurético para la amilorida.

ii. Amilorida

Protocolo experimental. Resumen

El experimento de amilorida es idéntico al experimento de ingesta de agua. Al comienzo del experimento el sujeto toma un litro de agua como ingesta de agua. A los 60 minutos se toma una

muestra de orina para el análisis y toma un volumen equivalente de agua para mantener el volumen de agua de ingesta. Las muestras de orina se toman cada 20 minutos y las pérdidas urinarias son nuevamente repuestas por un volumen equivalente de agua. Se toman muestras de sangre a los 0, 120, 180 y 240 min. Se administra amilorida vía oral (20mg) a los 140 min.



iii. Amilorida: Resultados experimentales

iv. Amilorida

Ya ha visto los datos de plasma, orina y solutos en el experimento de amilorida. Hay varios cálculos que puede llevar a cabo, los cuales le darán información útil sobre la función del riñón.

Calcule el GFR (utilice el valor de creatinina medida en el periodo de 180 a 240 min). Escriba su valor calculado con un solo decimal.

La creatinina es un producto de desecho de la creatinina muscular. Se filtra no se reabsorbe, pero cantidades pequeñas son secretadas por los túbulos renales. Su aclaramiento es utilizado clínicamente como un indicador de la función renal puesto que es secretada, su depuración puede ser ligeramente superior del GFR.

Respuesta

Ver el experimento (abra una nueva ventana).

v. Amilorida

Calcule la reabsorción total de agua en el periodo de 180-240 min., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

vi. Amilorida

Calcule el porcentaje de reabsorción de agua como una fracción del GFR., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

vii. Amilorida

Calcule la reabsorción total de Na^+ ($\mu\text{mol}/\text{min}$) en el periodo de 180-240 min., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

viii. Amilorida

Calcule el porcentaje de la reabsorción de Na^+ como fracción del total de Na^+ filtrado., con un solo decimal.

Respuesta

Ver el experimento.

ix. Amilorida

Resumen

Ya ha visto como se calcula el GFR, el agua total y fraccionada, y la reabsorción de solutos. No es necesario que calcule estos valores para todos los solutos.

Estos son los valores para el experimento de amilorida (los resultados del blanco de ingesta de agua).

Experimento de amilorida-Resumen de resultados del período de 180 a 240 min				
		Amilorida		Para ingesta de agua
GFR (aclaramiento de creatinina)				
Total de reabsorción de agua				
% de reabsorción de agua				
Solutos	Total de reabsorción ($\mu\text{osm}/\text{min}$)		% de reabsorción como fracción de la ingesta filtrada	
	Amilorida	Ingesta de agua	Amilorida	Ingesta de agua
Na^+				
K^+				
Cl^-				
HCO_3^-				

x. Amilorida

Ya ha visto los datos de los experimentos de ingesta de agua y de amilorida. Trate de responder las preguntas siguientes, para ver si ha notado las diferencias importantes.

Comparado con el experimento de ingesta de agua, el experimento de amilorida causa:

Un incremento del GFR	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción total de agua	Cierto	Falso
Un decremento en la reabsorción de electrolitos (Na^+ , Cl^-).	Cierto	Falso
Una disminución en la osmolaridad urinaria.	Cierto	Falso
Una disminución de la reabsorción del HCO_3^-	Cierto	Falso

IV.REFERENCIAS

Ernst ME, Gordan JA. Diuretic therapy: key aspects in hypertension and renal disease. J Nephrol 2010;23:487-93.

Magos Guerrero GA. Fármacos útiles en el tratamiento del edema. En Rodríguez Carranza R. Vidrio López H, Campos Sepulveda AE. Guía de Farmacología y terapéutica 2º. Ed. México: Mc Graw Hill, 2009:128-134.

Barrera-Oviedo D, Velazco Velázquez M.A Diuréticos y antidiuréticos. En Mendoza N. Farmacología Médica, 1º Ed. México, Editorial Médica-Panamericana, 2008.

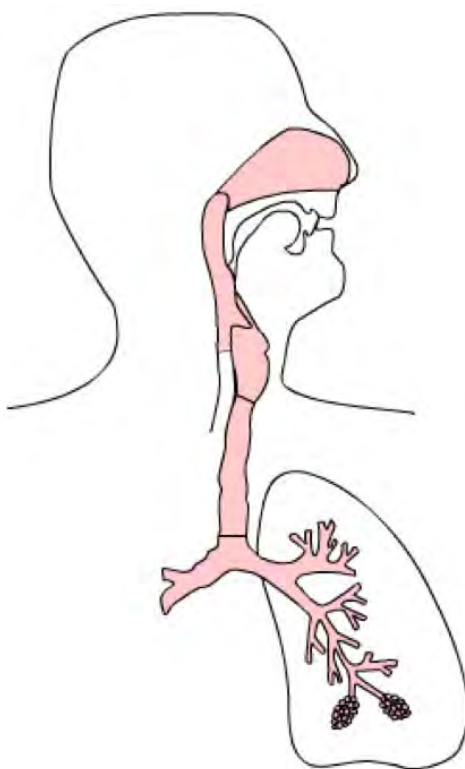
FARMACOLOGÍA DEL ASMA

SIMULACIÓN COMPUTARIZADA DE DATOS OBTENIDOS A PARTIR DE LA FUNCIÓN PULMONAR DE COBAYOS PARA ENSEÑAR LA FARMACOLOGÍA FUNDAMENTAL DE LAS VÍAS AÉREAS.

Farmacología del Asma

Programa informático interactivo basado en datos obtenidos a partir de la función pulmonar de cobayos para enseñar la farmacología fundamental de las vías aéreas. David Dewhurst, Helen Jones, Clive Page. Stewart Cromar, Steve Fox

Título original: Respiratory Pharmacology. David Dewhurst, Helen Jones y Clive Page. Software produced with financial support from the Lord Dowding Fund (NAVS). © Sheffield BioScience Programs (MM)*



*Traducción y adaptación: Luis Manuel Montaña Ramírez, Edgar Flores Soto, Andi Espinoza Sánchez y Alejandra Figueroa Ríos

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de este programa es enseñar la farmacología básica de las vías respiratorias y los principios básicos de la regulación de la función pulmonar y explorar las formas en que esta función puede ser influenciada por mediadores endógenos y agentes farmacológicos.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

Al finalizar se espera que los alumnos sean capaces de:

1. Describir la acción de agentes farmacológicos en la función pulmonar de cobayos anestesiados.
2. Explicar la acción de estos fármacos y relacionarlos con la regulación fisiológica de las vías aéreas.
3. A través de las preguntas de autoevaluación, evalúa tu: 1) habilidad de interpretar los datos; 2) capacidad de aplicar los resultados a la comprensión de la función y la regulación pulmonar; y 3) conocimiento de los agentes farmacológicos utilizados en este programa.

III. COMPETENCIAS

Al final de la práctica, el alumno:

1. Describe la acción de agentes farmacológicos en la función pulmonar de cobayos anestesiados.
2. Explica la acción de estos fármacos y los relaciona con la regulación fisiológica de las vías aéreas.
3. A través de las preguntas de autoevaluación: 1) Evalúa e interpreta los datos; 2) Aplica los resultados a la comprensión de la función y la regulación pulmonar; y 3) Conoce los agentes farmacológicos utilizados en este programa.

ii. Pre prueba.

Antes de iniciar el tutorial es posible que desees poner a prueba tus conocimientos en un pre- análisis rápido.

Tutorial

El siguiente tutorial proporcionará información básica sobre las vías respiratorias que incluyen:

- Estructura de las vías aéreas
- Inervación
- Farmacología

i. Pre-prueba

P= Pregunta

R= Respuesta

P = La composición de electrolitos de la solución salina es similar a la del líquido intracelular.

(Verdadero)

(Falso)

R= La composición de electrolitos de la solución salina es similar a la del plasma (líquido extracelular). No tienen ningún efecto en la respuesta de las vías aéreas, pero causa una caída transitoria de la presión arterial, posiblemente debido al volumen inyectado.

P = La mepiramina es un antagonista del receptor a histamina H_1 .

(Verdadero)

(Falso)

P = La isoprenalina es un agonista selectivo para los receptores adrenérgicos α .

(Verdadero)

(Falso)

R= La isoprenalina es un agonista adrenérgico no selectivo, tiene mayor selectividad por los receptores adrenérgicos β que para los receptores adrenérgicos α .

P = La bombesina es un esteroide.

(Verdadero)

(Falso)

R= La bombesina es un péptido que causa broncoconstricción de larga duración *in vivo* a través de un efecto indirecto sobre el músculo liso bronquial. Se sabe que la broncoconstricción inducida por la bombesina no se ve afectada por el pretratamiento con antihistamínicos como mepiramina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), inhibidores de la lipooxigenasa (LO), antagonistas del factor de agregación plaquetaria (PAF) o antagonistas de la serotonina, pero es disminuida por los antagonistas de la bombesina. Por lo tanto, la bombesina no causa broncoconstricción por liberación de mediadores como los leucotrienos, prostaglandinas o el PAF y la falta de efecto de la capsaicina (sustancia que reduce el contenido de sustancia P de las fibras C) o antagonistas colinérgicos sugieren que los mecanismos neuronales no están involucrados. La sustancia liberada por la bombesina debe ser un agente broncoconstrictor, ya que la isoprenalina, un broncodilatador, reduce la broncoconstricción. La acción de la isoprenalina en las vías aéreas contraídas con la bombesina es conocido como un antagonismo funcional; es decir, sus acciones son opuestas a las de la bombesina, actuando a través de un receptor diferente.

ii. Pre-prueba

P = La histamina actúa vía receptores H_2 en el músculo liso bronquial.

(Verdadero) (Falso)

R= La histamina actúa vía receptores H_1 (mepiramina, antagonista del receptor H_1 causa broncodilatación, aunque no está indicada en el tratamiento del asma). La histamina causa relajación del músculo liso vascular causando una disminución en la presión arterial. Sin embargo, a dosis altas el efecto resultante es un aumento de la presión arterial ya que la histamina induce un incremento en la hiperreactividad y la fuerza de contracción vascular que son mayores que sus efectos vasodilatadores.

P = La indometacina es un esteroide antiinflamatorio.

(Verdadero) (Falso)

R= La indometacina es una sustancia antiinflamatoria no esteroidea (AINES) que

inhibe a la COX y, por lo tanto, bloquea la producción de prostaglandinas y tromboxanos, pero no a los leucotrienos. El pretratamiento de los animales con indometacina, potencia el incremento de la resistencia pulmonar total inducido por la histamina, comparado con el que se observa con la histamina sola. Esto sugiere que la histamina podría estimular la producción de prostaglandinas endógenas broncodilatadoras que se estarían oponiendo a la broncoconstricción producido por la histamina.

P = El propranolol es un agonista adrenérgico β .
(Verdadero) (Falso)

R= El propranolol es una antagonista adrenérgico β .

P = El LTC_4 disminuye la resistencia de las vías aéreas.

(Verdadero) (Falso)

iii. Pre prueba

P = El LTC_4 produce una disminución en la distensibilidad pulmonar que es dosis dependiente.

(Verdadero) (Falso)

R= El LTC_4 actúa sobre los receptores a cisteinil-leucotrienos para incrementar el tono del músculo liso.

P = La acetilcolina (ACh) actúa en los receptores muscarínicos M_1 y M_3 en el músculo liso de las vías aéreas

(Verdadero) (Falso)

R= La ACh causa un aumento en la resistencia y una disminución de la distensibilidad de las vías aéreas las cuales son dependiente de la dosis utilizada. Cabe destacar que los receptores M_3 son los más importantes en el músculo liso traqueobronquial. La ACh también provoca una caída en la presión arterial debido a: (i) vasodilatación a través de un receptor M_3 y liberación del factor relajante derivado de endotelio (EDRF= óxido nítrico) y (ii) disminución de la frecuencia cardíaca vía receptores M_2 .

La indometacina potencia la broncoconstricción inducida por la ACh, probablemente porque la ACh, como lo hace la histamina, causa la

liberación de prostaglandinas broncodilatadoras, contrarrestando los efectos de contracción inducidos por la ACh.

El propranolol potencia el incremento inducido por la ACh en la resistencia de las vías aéreas y en la disminución de la distensibilidad pulmonar.

P= La bradisinina endógena es un péptido derivado del plasma.

(Verdadero) (Falso)

R= La bradisinina se forma en el plasma a partir de una α -globulina-cinínógeno por la acción de la calicreína. La bradisinina produce un aumento, dependiente de la dosis, en la resistencia de las vías aéreas y una disminución de la distensibilidad **pulmonar**. La broncoconstricción no es causada por una acción directa sobre los receptores a la bradisinina, sino a través de un mecanismo indirecto, probablemente por la liberación de tromboxanos, que son prostaglandinas broncoconstrictoras.

iv. Pre prueba

P = La 5-HT es conocida como serotonina.

(Verdadero) (Falso)

P = Los efectos de la 5-HT en el músculo liso de las vías aéreas son mediados por los receptores $5HT_2$.

(Verdadero) (Falso)

P = La metisergida, un antagonista del receptor $5-HT_2$, puede reducir la broncoconstricción inducida por la 5-HT.

(Verdadero) (Falso)

R= Los efectos periféricos de la 5-HT en el músculo liso y en las plaquetas son mediados por los receptores $5HT_2$ (a través del inositol trifosfato) y son bloqueados por los antagonistas de los receptores $5HT_2$, como la metisergida y la ciproheptadina, aunque la ketanserina es un antagonista más selectivo.

P = La estimulación del nervio vago libera ACh en las terminales nerviosas.

(Verdadero) (Falso)

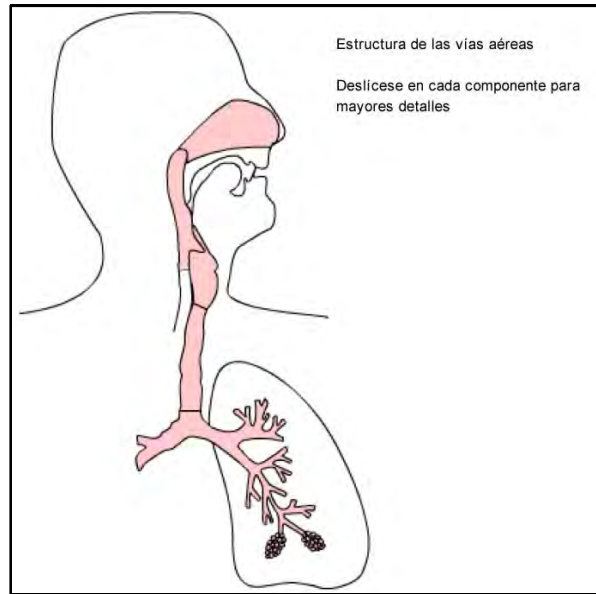
R= La inervación más importante en los pulmones es colinérgica y deriva del vago (ganglios paratraqueales). La estimulación del vago causa la liberación de ACh de las terminales nerviosas, produciendo broncoconstricción a través de la activación de los receptores M_3 y M_1 y vasodilatación a través de los receptores M_3 con la liberación de EDRF. La acción de la ACh en los receptores M_2 presinápticos disminuye la liberación de ACh en la terminación nerviosa.

P = La atropina es un agonista selectivo de los receptores nicotínicos.

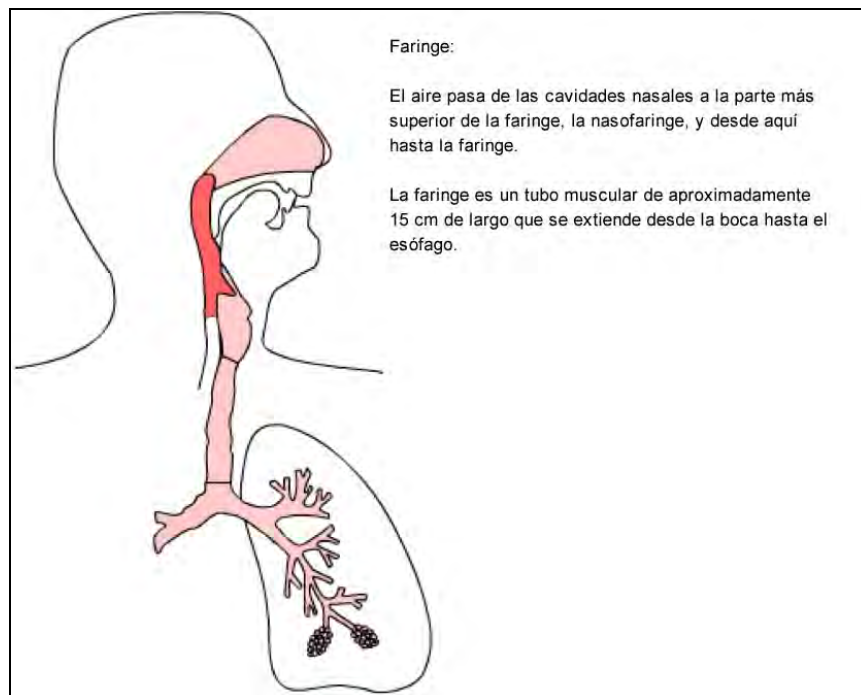
(Verdadero) (Falso)

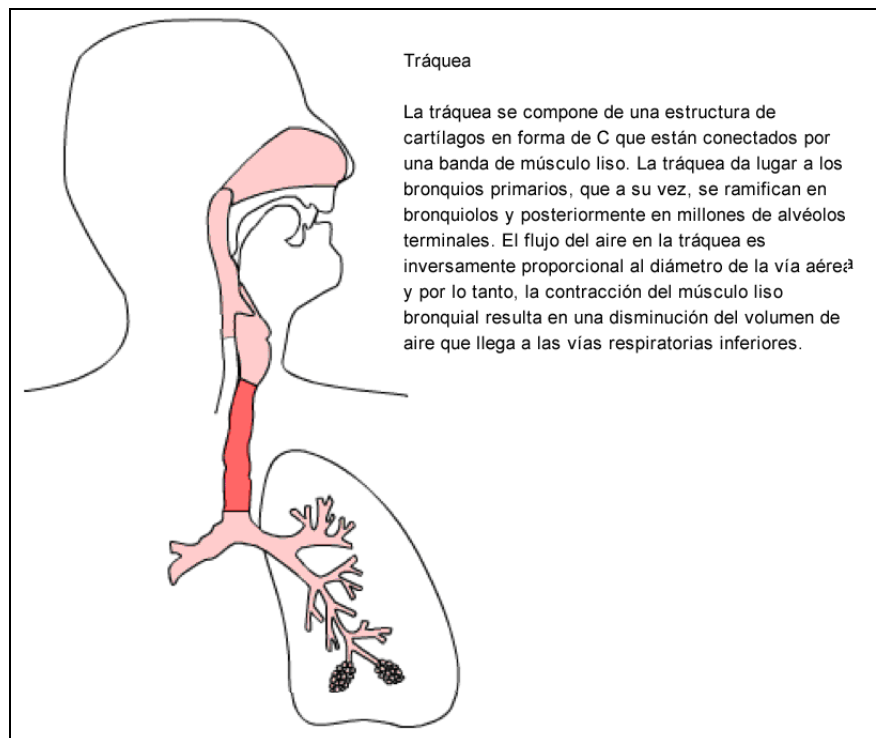
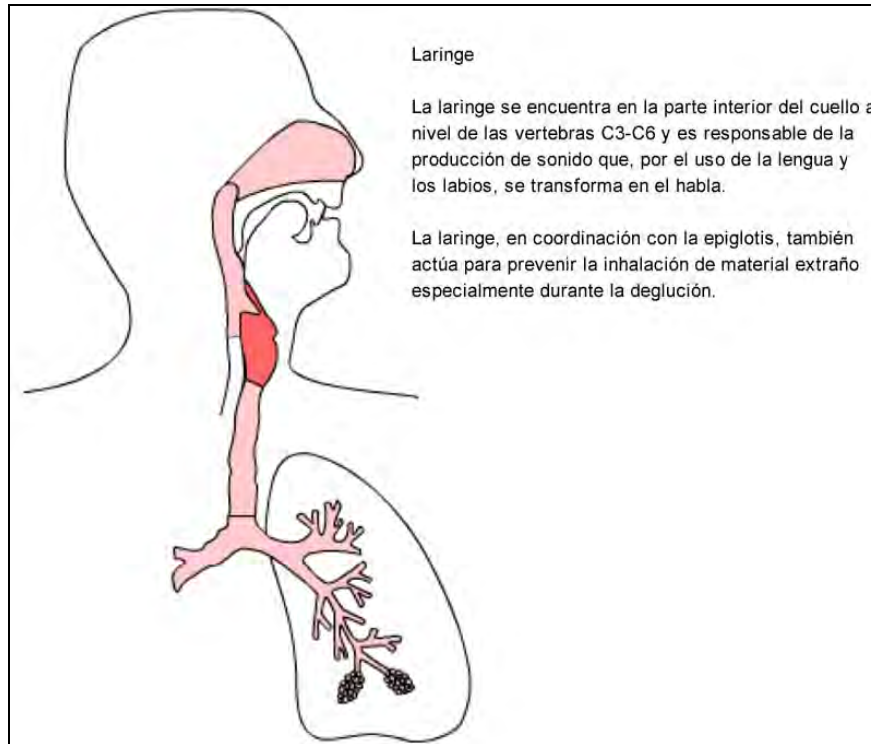
R= La atropina es un antagonista muscarínico no selectivo.

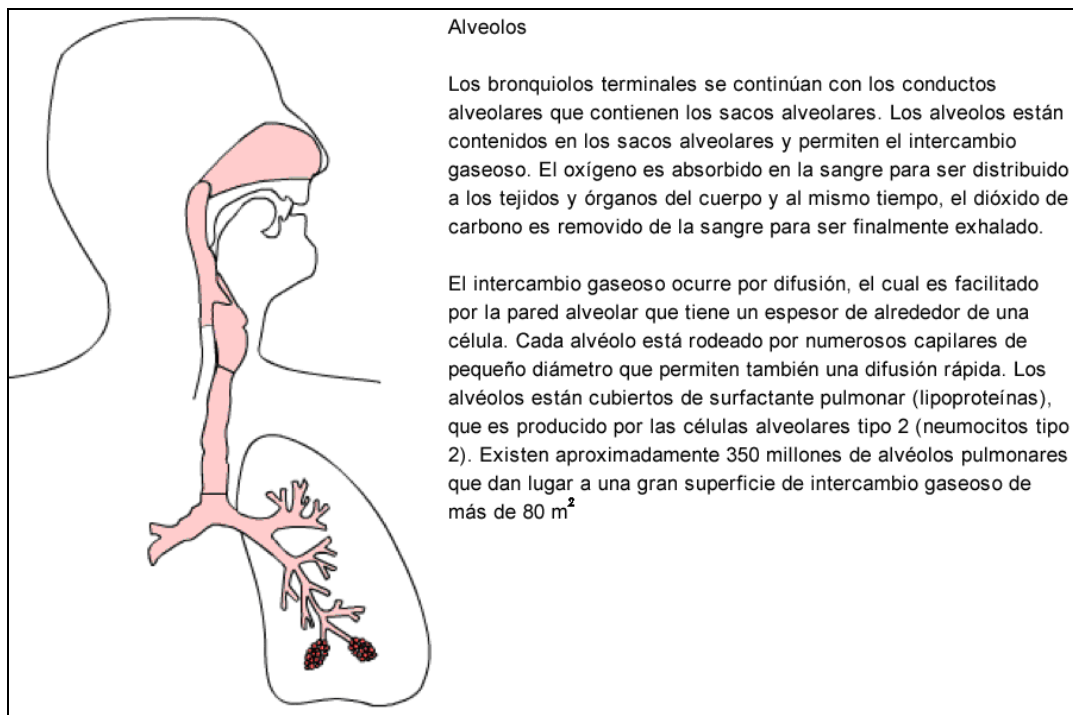
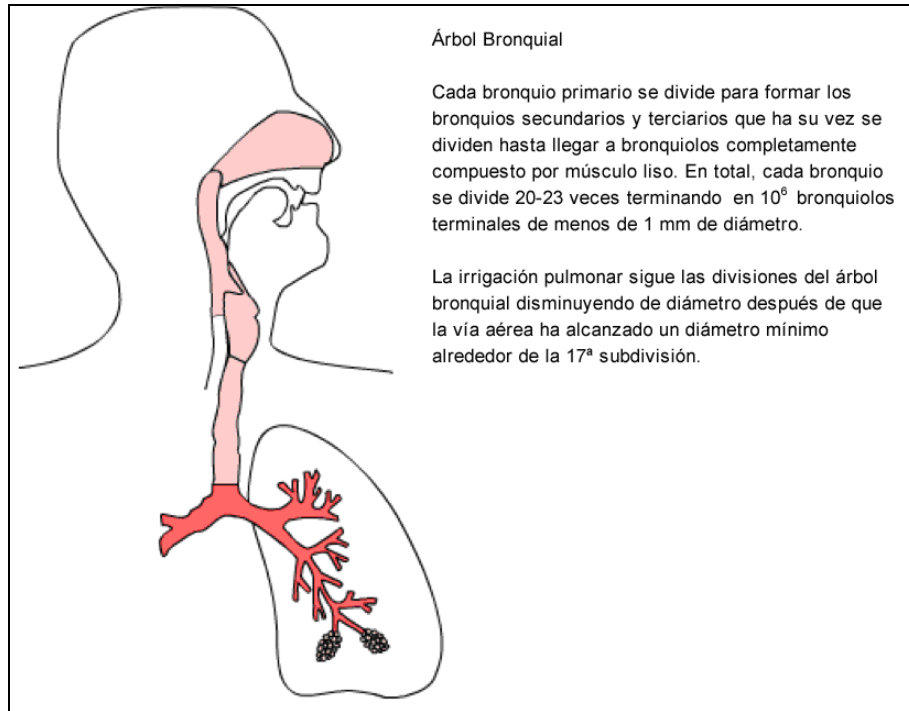
Introducción (ii)



La nariz consiste de dos cavidades nasales compuestas de hueso y cartílago. Las vellosidades en la cavidad nasal sirven para filtrar el aire que está entrando, el cual es calentado y humidificado conforme pasa por la cavidad.







Introducción (iii)

Control de las vías aéreas.

El tono del músculo liso bronquial, que afecta la resistencia de las vías aérea es controlado por los nervios autonómicos. Estos nervios envían la información al SNC (sensoriales y aferentes) o del SNC a los órganos efectores (eferentes).

1. Nervios Aferentes

Varios tipos de terminales nerviosas aferentes se encuentran en las paredes de las vías respiratorias, cuya función es enviar información sensorial a través del nervio vago para controlar la respiración y el tono bronquial, dentro de los cuales están:

- Receptores de estiramiento de adaptación lenta.

Se encuentran principalmente en el músculo liso bronquial y son estimulados por distensión de las vías aéreas.

- Receptores de irritación de adaptación rápida.

Se encuentra por debajo del epitelio y entre las células epiteliales, son activados por estímulos mecánicos y químicos causando broncoconstricción por incremento del reflejo vagal (liberación de ACh).

- Fibras C amielínicas (nociceptivas).

Terminaciones nerviosas que se localizan en el epitelio bronquial junto con los receptores de

irritación, son estimuladas por capsaicina, bradicinina, histamina y ciertas prostaglandinas.

- Receptores J (receptores de desinflado).

Se encuentra entre los capilares pulmonares y las paredes alveolares y son activados por el desinflado del pulmón resultando en una respiración superficial rápida.

Introducción (iv)

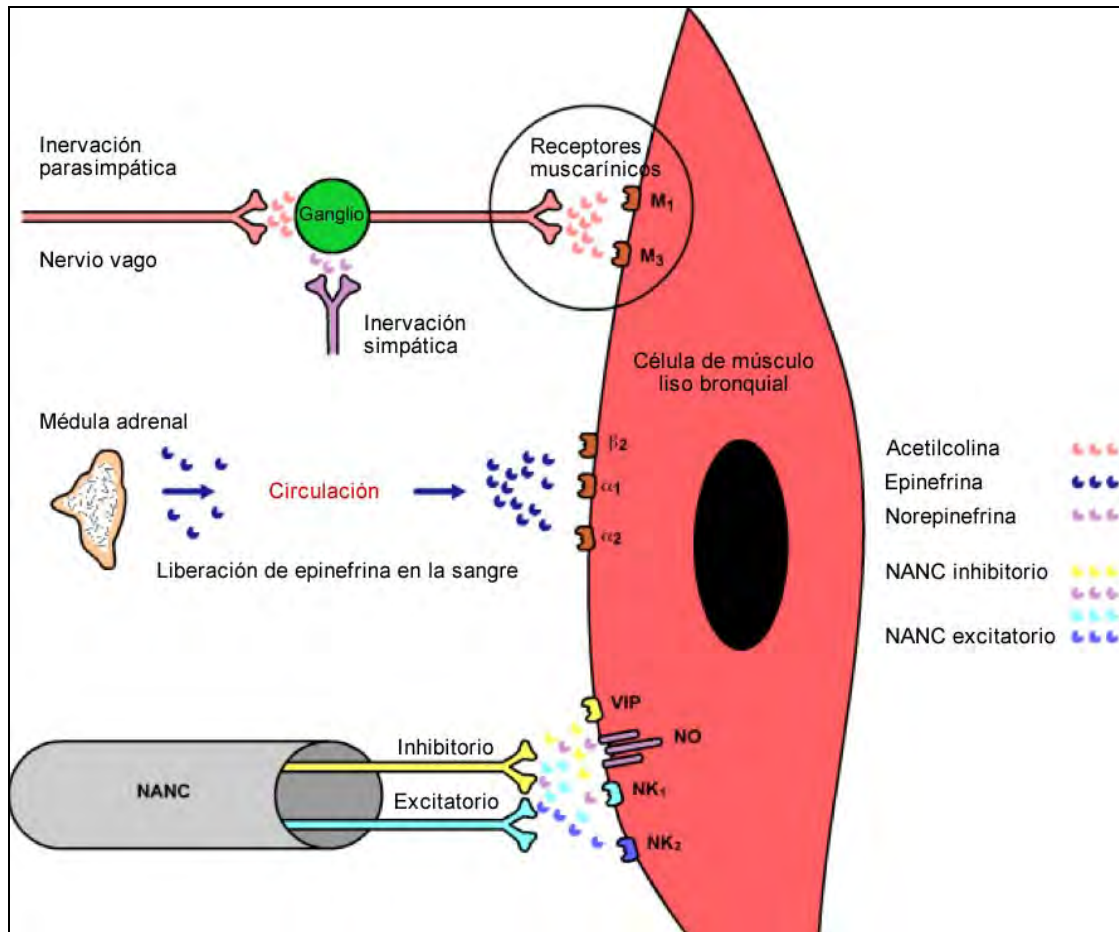
2. Nervios Eferentes

La innervación más importante en el pulmón es el sistema nervioso parasimpático a través del nervio vago. Los ganglios parasimpáticos están incrustados en las paredes de los bronquios y bronquiolos.

Las fibras postganglionares inervan el músculo liso bronquial, el músculo liso vascular y las glándulas submucosas. La liberación de la ACh de las terminales nerviosas, activa a los receptores muscarínicos en las vías aéreas.

No hay innervación simpática directa en el músculo liso bronquial, pero si en el vascular.

También existe innervación no adrenérgica, no colinérgica (NANC) en las vías aéreas, cuyos efectos son mediados por otras sustancias que no son la ACh o la adrenalina.



Introducción (v)

i) Parasimpático (vago)

La ACh, liberada de terminales nerviosas, difunde a través de la sinapsis y activa a receptores muscarínicos.

M₁

- Se encuentran en el SNC, neuronas simpáticas postsinápticas y algunos sitios presinápticos.

- Su activación causa: formación de inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG) causando incrementos del Ca²⁺ intracelular.

M₂

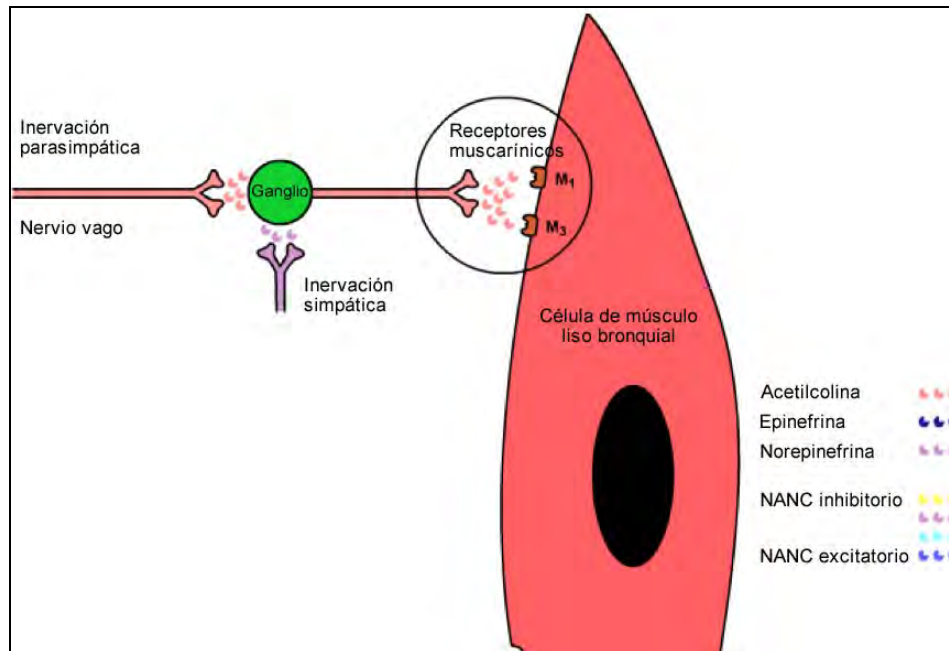
- Se localiza en el miocardio, músculo liso y neuronas parasimpáticas. En las terminales nerviosas son receptores presinápticos y actúan para limitar la velocidad de liberación de ACh de los nervios terminales por un mecanismo de retroalimentación negativa.

- Su activación causa apertura de los canales de K⁺ e inhibición de la adenilato ciclasa.

M₃

- Presentes en músculo liso, endotelio y glándulas exocrinas.

- Su activación causa formación de IP₃ y DAG causando incrementos del Ca²⁺ intracelular.



Introducción (vi)

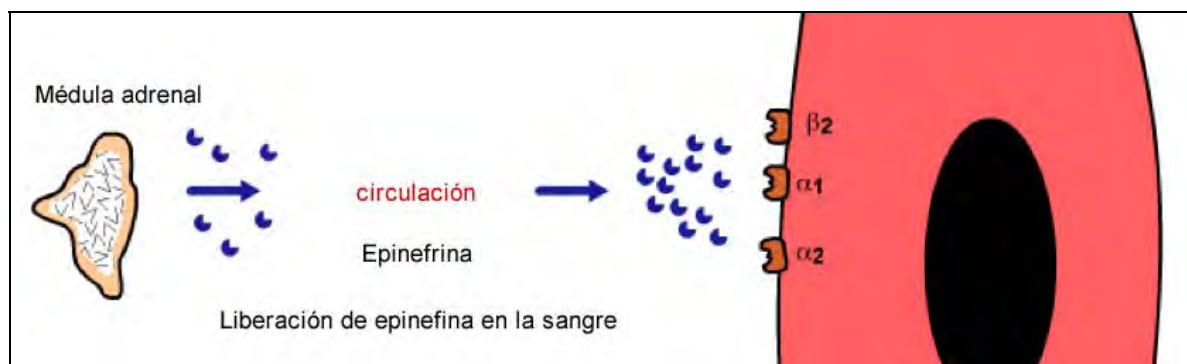
ii) Simpático

En los pulmones, las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos (causando vasoconstricción) y las glándulas (causando inhibición de la secreción).

Sin embargo, en humanos, el sistema nervioso simpático proporciona poca inervación directa

en el músculo liso de las vías aéreas. Los efectos simpáticos son debido a la acción de la adrenalina circulante (liberada de la medula adrenal) en los receptores adrenérgicos β_2 causando relajación.

Por otro lado, las fibras simpáticas ejercen un control indirecto sobre las vías aéreas inervando a los ganglios parasimpáticos.



Introducción (vii)

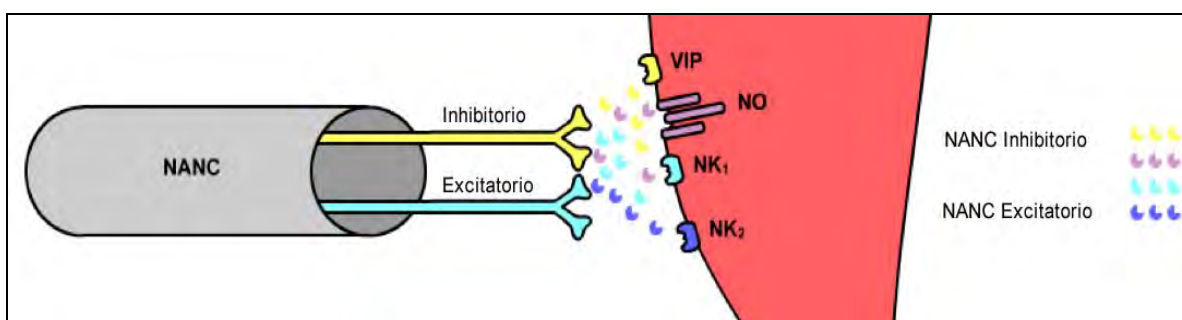
iii) Nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC).

Hay dos componentes de NANC: 1) excitatorio (eNANC) y otro inhibitorio (iNANC).

La liberación de neurotransmisores por las neuronas eNANC incluyen a la sustancia P (SP) y a la neurocinina A (NKA) y actúan vía receptores a la neurocinina causando broncoconstricción, también (en algunas especies) degranulan a las células cebadas. Hay 2 tipos de receptores a neurocininas; el NK_1 y el

NK_2 , la NKA actúa vía receptores NK_2 y la SP vía receptores NK_1 .

El transmisor predominante del iNANC es el óxido nítrico (NO), aunque el péptido vasointestinal (VIP) también contribuye. El NO produce relajación del músculo liso por la activación de la guanilato ciclasa. No existen fármacos que se utilicen terapéuticamente en las enfermedades respiratorias que reproduzcan el efecto de la activación de iNANC, ya que cuando estas vías nerviosas son activadas, también producen relajación del músculo liso vascular e hipotensión.



Introducción (viii)

Sustancias que tienen un efecto directo en el músculo liso bronquial.

Histamina

La histamina es formada por la descarboxilación del aminoácido L-histidina por una reacción catalizada por la enzima, histidina descarboxilasa. La mayor parte de la histamina se encuentra en las células cebadas, localizadas en el tejido conectivo (CTMC), Receptores H_1 .

- Se localizan en endotelio y células de músculo liso.
- Su activación causa hidrólisis de fosoinositoles e incrementa el Ca^{2+} intracelular.

Receptores H_2 .

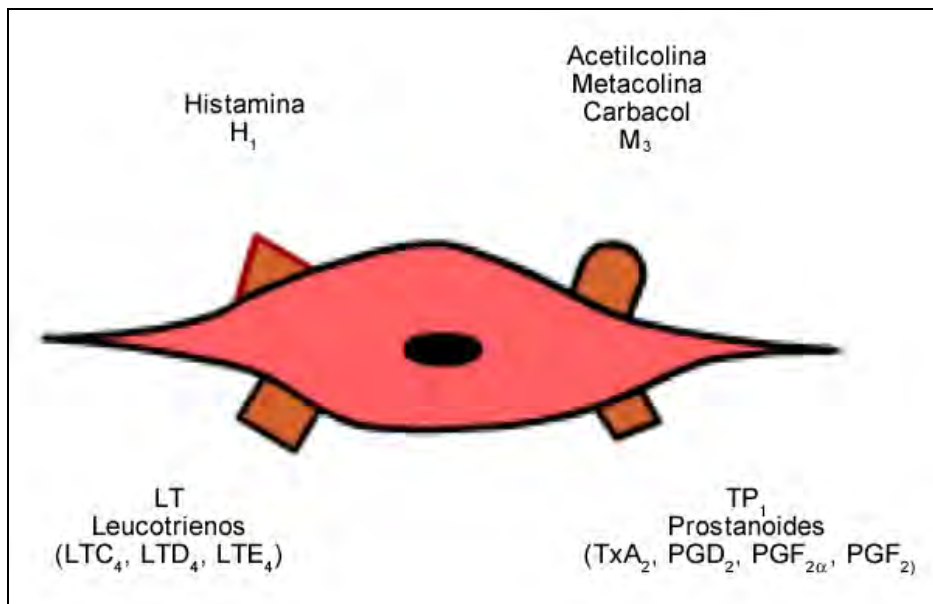
- Presentes en la mucosa gástrica, células de músculo cardíaco y algunas células del sistema inmune.

donde se une a la heparina. La histamina también se encuentra en los basófilos unida al sulfato de condroitina. Además, la histamina se localiza en el cerebro donde actúa como un neurotransmisor y juega un papel en el control neuroendocrino, regulación cardiovascular, termorregulación y en la vigilia. La histamina ejerce su efecto por la activación de los receptores H_1 , H_2 y H_3 (receptores metabotrópicos de 7 segmentos transmembranales).

- Su activación causa incrementos en los niveles de AMPc.

Receptores H_3 .

- Presentes en el SNC.
- Su activación causa una disminución en la liberación de histamina por las neuronas histaminérgicas, probablemente por la reducción en la entrada de Ca^{2+} .



Introducción (ix)

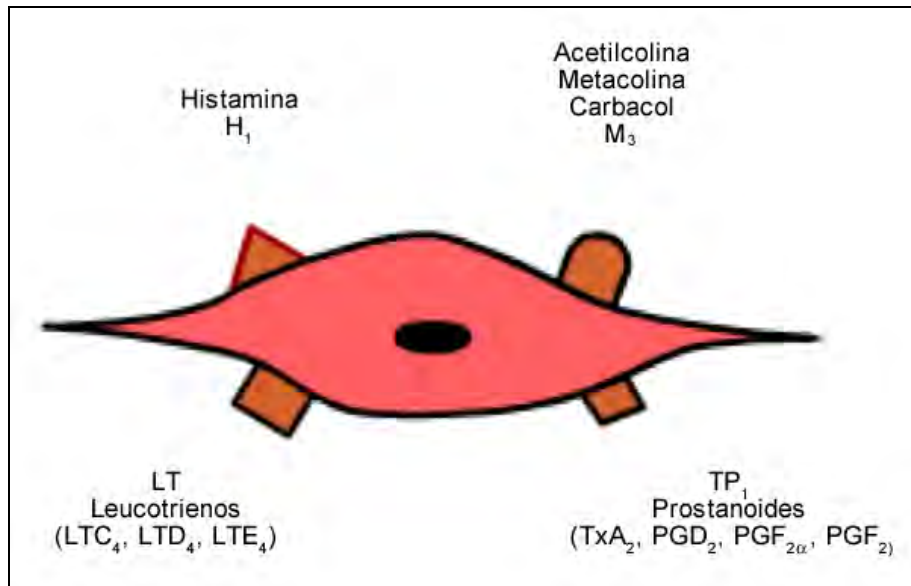
Acetilcolina

La ACh es un neurotransmisor liberado de terminales nerviosas colinérgicas, se sintetiza en el citoplasma, por la acetil-Co-A y la colina (transportada al interior desde el líquido extracelular por un transportador de membrana dependiente de Na^+) por la acción de la acetiltransferasa de colina. Una vez sintetizada, la ACh se transporta desde el citoplasma al interior de las vesículas por un transportador antiporte. La fusión de estas vesículas con la membrana plasmática

causa liberación de la ACh en la hendidura sináptica, proceso que es dependiente del Ca^{2+} extracelular. En el músculo liso, los efectos de la ACh son a través de la activación de los receptores muscarínicos (M_2 y M_3) (como se describe en la sección del parasimpático).

Metacolina y carbacol

Son sustancias análogas que imitan la acción de la ACh liberada de las terminales nerviosas vagales.



Introducción (x)

Leucotrienos/prostanoides

Los leucotrienos y los prostanooides se forman por el metabolismo del ácido araquidónico (liberado de los fosfolípidos de la membrana por la acción de la fosfolipasa A₂). Los mediadores químicos de nueva formación (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos) dependen de la enzima presente en las células del aparato respiratorio teniendo diferentes efectos en las vías aéreas.

Leucotrienos

Los leucotrienos se sintetizan a partir del ácido araquidónico por la enzima 5-lipooxigenasa y son nombrados alfabéticamente de la A a la F. El leucotrieno (LT) A₄ (LTA₄) es convertido a LTB₄, que es el precursor de los cisteinil leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄. El LTB₄ (quimioatrayente) es producido por los neutrófilos y los cisteinil-leucotrienos por los eosinófilos, los monocitos, los macrófagos, las células cebadas y por los basófilos. Algunos tejidos, incluyendo al pulmón, bazo, cerebro y el corazón son capaces de producir a estos mediadores químicos.

El LTB₄ actúa a través de su propio receptor y los cisteinil-leucotrienos actúan vía receptores CysLT₁ o CysLT₂, aunque el rango de potencia a

estos receptores difiere dependiendo del tejido y la especie en cuestión.

El LTC₄ y el LTD₄ son potentes broncoconstrictores, incrementan la permeabilidad microvascular, producen extravasación plasmática y secreción de moco, no producen vasodilatación. Reducen la contractilidad cardíaca y el flujo sanguíneo coronario, causando depresión cardíaca. El LTE₄ es menos potente que el LTC₄ y el LTD₄ pero sus efectos son más duraderos.

Durante el reto antigénico, son liberados de los tejidos pulmonares, una mezcla compleja de autacoides, que incluyen sustancias broncodilatadores (prostaglandinas (PG, E₂) y broncoconstrictoras (PGF_{2α}, tromboxanos (Tx) A₂ y LTC₄). El efecto broncoconstrictor de los péptido leucotrienos parece ser el más dominante. La broncoconstricción es de larga duración debido al metabolismo lento de los leucotrienos en los tejidos pulmonares.

Introducción (xi)

Prostanoides

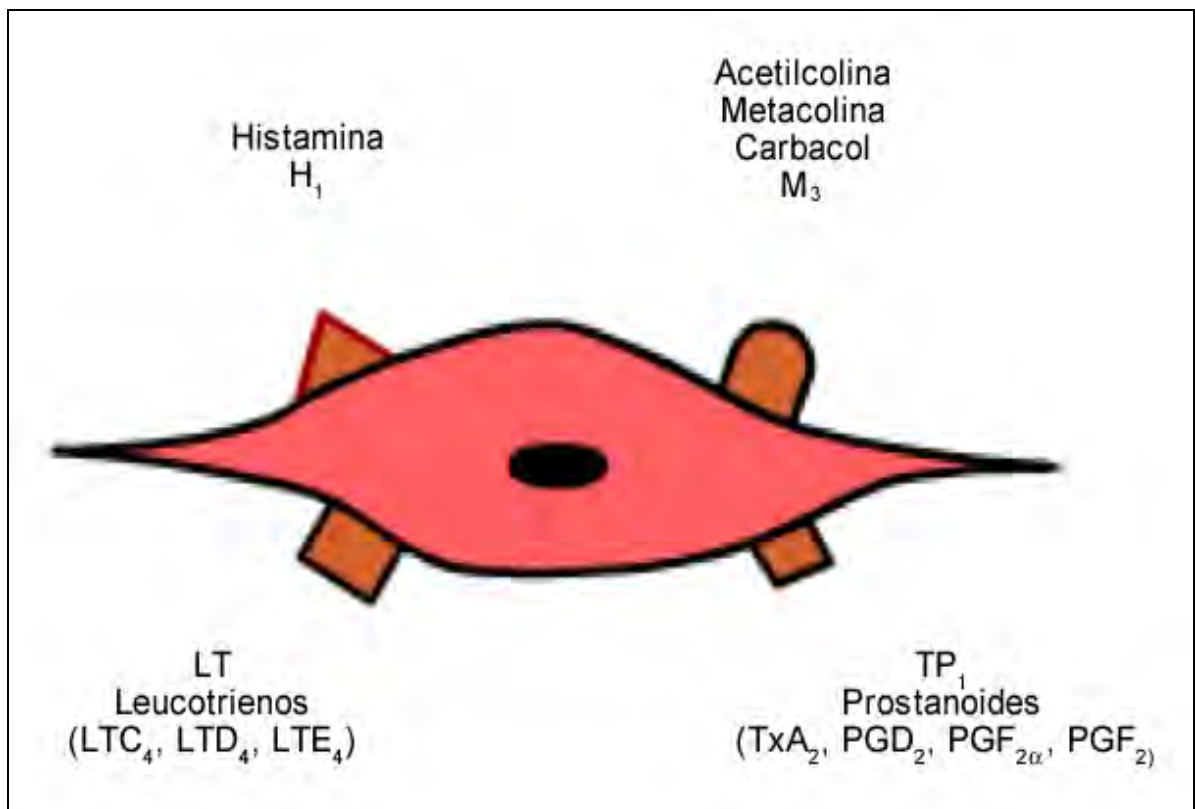
Los prostanooides, son liberados durante la inflamación, se forman por el metabolismo del ácido araquidónico por la enzima ciclooxigenasa (COX), que se une al retículo endoplásmico, por

lo que se encuentra en casi todas las células del cuerpo humano. Existen dos formas de la COX: la COX-1 se encuentra en la mayoría de las células y se expresa de manera constitutiva y se cree que los prostanoideos producidos a través de esta vía están implicados en la homeostasis. La COX-2 es una enzima inducible y se encuentra en las células inflamatorias. Los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib) reducen los efectos no deseados de la inhibición de la COX-1 (como úlcera gástrica) encontrados con el uso de AINES no-selectivos. Los efectos secundarios sobre el estómago están claramente relacionados con la inhibición de la COX-1, mientras que en el riñón son más complejos y los AINES causan retención de sodio.

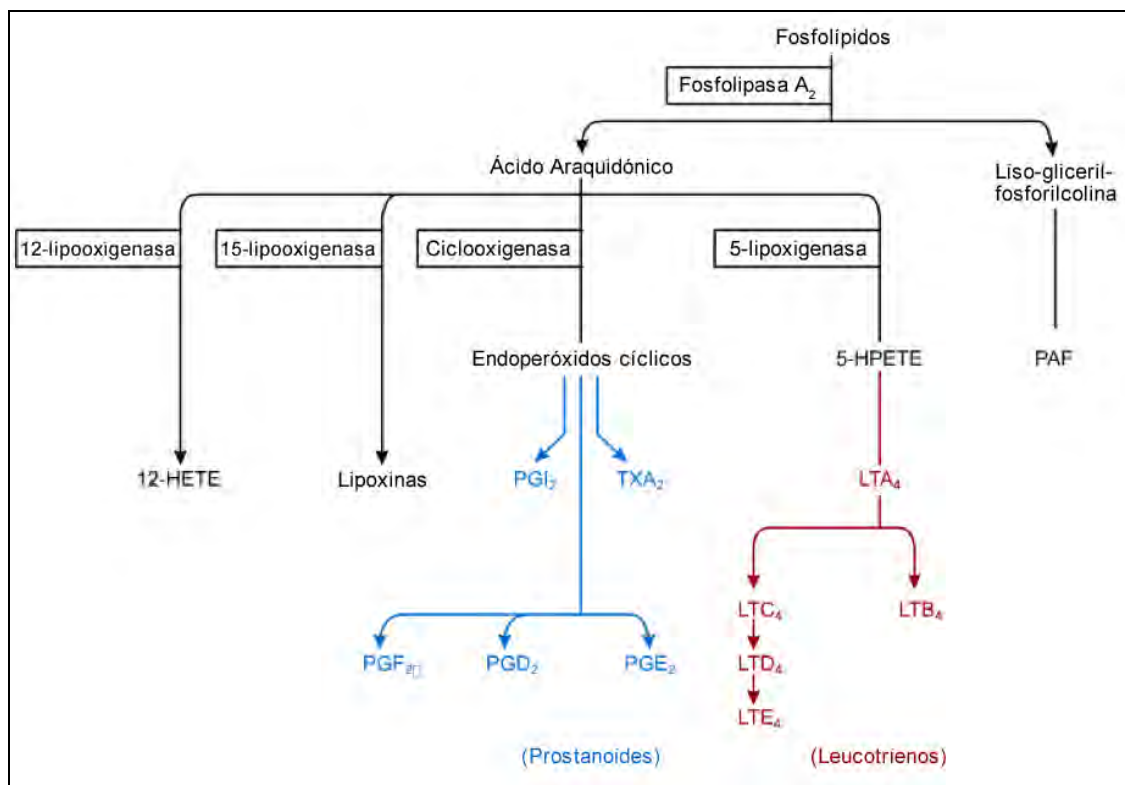
El producto final del metabolismo del ácido araquidónico depende de la célula involucrada,

así, en los macrófagos, la activación de esta vía produce PGE_2 , mientras que el producto principal de las plaquetas es el TXA_2 , el endotelio produce PGI_2 (prostaciclina) y las células cebadas, PGD_2 .

5 subtipos de receptores a prostanoideos han sido clasificados: uno para cada prostanoide, PGD_2 (receptor DP), $\text{PGF}_{2\alpha}$ (receptor FP), PGI_2 (Receptor IP), TXA_2 (receptor TP) y PGE_2 (receptor EP), que se subdividen en EP_1 , EP_2 , EP_3 y EP_4 . Por lo tanto, la PGE_2 tiene efectos mixtos en el músculo liso bronquial, causando relajación y contracción mediante la activación de los receptores EP_1 y EP_2 . El TXA_2 , la PGD_2 y la $\text{PGF}_{2\alpha}$, causan broncoconstricción a través de la activación de varios receptores incluyendo los TP_1 .



Introducción (xii)



Introducción (xiii)

5-Hidroxitriptamina (5-HT, serotonina)

La 5-HT se forma a partir del aminoácido L-triptófano por la hidrolasa triptófano y la amina libre es almacenada o inactivada rápidamente a través de la oxidación catalizada por la monoamina oxidasa. En mamíferos, más del 90% de la 5-HT se encuentran en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal. En la sangre, la 5-HT se encuentra en las plaquetas y está concentrada en ésta célula utilizando un mecanismo de transporte activo; asimismo, induce agregación plaquetaria. En el SNC, la 5-HT se encuentra en el cerebro en el núcleo Rafe. En roedores (pero no en humanos), también la 5-HT se encuentra en células cebadas.

La 5-HT se encuentra localizada a menudo con otras sustancias, tales como la sustancia P, polipeptido intestinal vasoactivo (VIP) y la

somatostatina. Se cree que esta co-transmisión tiene efectos fisiológicos importantes.

Existen 7 tipos de receptores a la 5-HT; 5-HT₁-5-HT₇, y los más importantes en la vía aérea son el 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃. El receptor 5HT₁ se encuentra en el cerebro y en otros tejidos, aunque también se ha reportado su presencia en el músculo liso, mientras que los receptores 5HT₂ se encuentran en plaquetas y músculo liso. La metilsergida, ciproheptadina y la ketanserina son ejemplos de antagonistas del receptor 5-HT₂. Los receptores 5-HT₃ son de localización pre-sináptica en numerosas neuronas tanto del SNC como del sistema nervioso autónomo, incluyendo las neuronas del parasimpático. La 5-HT causa vasoconstricción, excepto en el corazón y músculo esquelético, en donde dilata los vasos sanguíneos, esta última respuesta depende en parte de la presencia de células endoteliales vasculares. En la microcirculación, la 5-HT dilata las arteriolas y contrae las

vénulas, por lo tanto la presión en los capilares aumenta favoreciendo la exudación plasmática. La inyección intravenosa de 5-HT primero causa un incremento y luego una disminución de la presión arterial, que ocurren debido a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos grandes, seguida de una vasodilatación arteriolar y la pérdida de líquidos. La inhibición de la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas también contribuye a los efectos vasodilatadores de la 5-HT.

Introducción (xiv)

Sustancias que tienen un efecto indirecto en el músculo liso bronquial.

Bombesina

La bombesina es un potente broncoconstrictor en cobayos *in vivo*, pero no tiene efecto en tiras de pulmón *in vitro*, sugiriendo que esta acción es indirecta. Esta respuesta no es afectada por antihistamínicos, inhibidores de la COX, inhibidores de 5-LO, antagonistas de PAF o antagonistas de serotonina. Por lo tanto la liberación de mediadores no es su mecanismo de acción. Asimismo, las respuestas inducidas por la bombesina no son afectadas por la capsaicina o antagonistas colinérgicos sugiriendo que el mecanismo neuronal no está involucrado. Este efecto es bloqueado por un antagonista del receptor a la bombesina, indicando la participación de este receptor. Además, sus efectos son inhibidos por la isoprenalina, indicando que la sustancia liberada por la bombesina es un espasmógeno.

En los experimentos que se muestran en este programa se utiliza a la bombesina, ya que produce una broncoconstricción de larga duración por lo que los fármacos broncodilatadores pueden ser probados.

Substancia P

La substancia P se libera de los nervios sensoriales por un reflejo axónico, causando sus efectos a través de la activación de los receptores a neurocinina 1. La substancia P es un potente vasodilatador de acción directa en el músculo liso arterial. También incrementa la

permeabilidad vascular, favorece la secreción de moco y produce la degranulación de las células cebadas.

Introducción (xv)

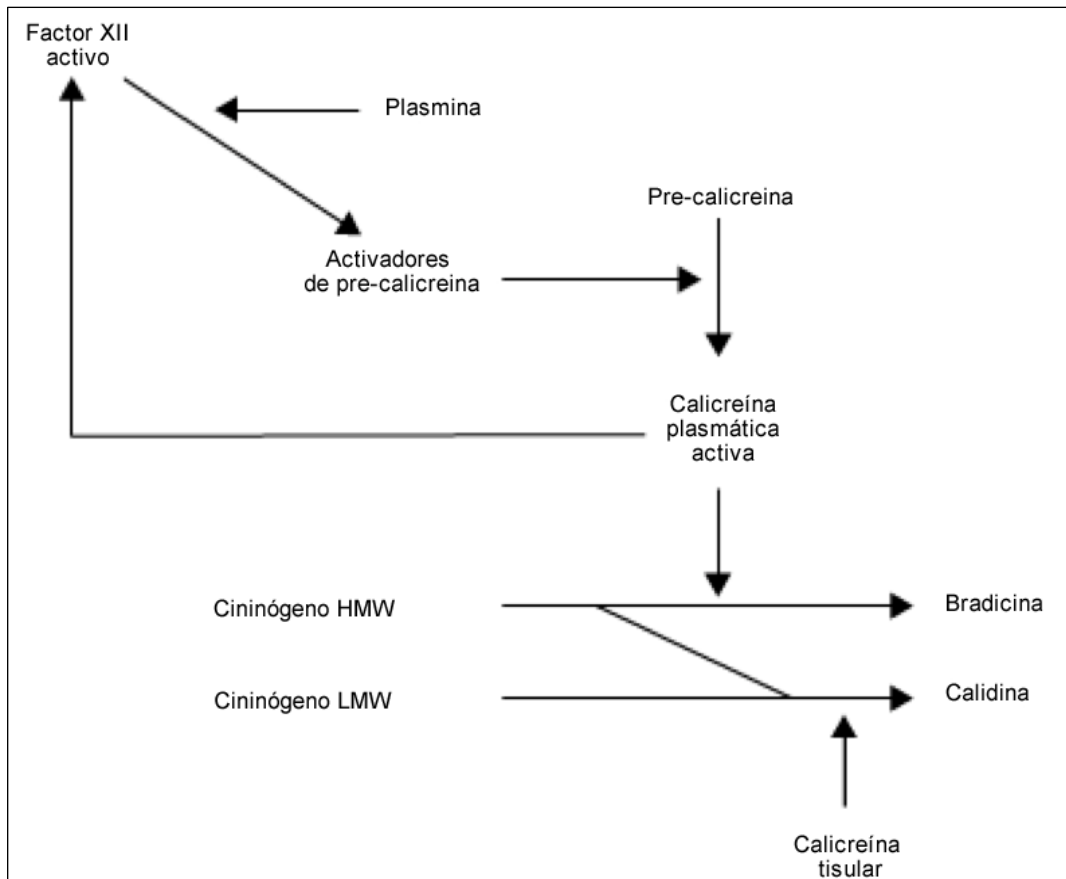
Bradicinina

La bradicinina endógena es un nonapéptido que junto con la calidina se unen a las α_2 globulinas, son sintetizadas por el hígado y circulan en el plasma como cininógenos (cininógenos de alto peso molecular [HMW] y cininógenos de bajo peso molecular [LMW]). Las proteasas llamadas calicreínas liberan a los péptidos de sus precursores. Existen dos tipos de calicreínas: las plasmáticas y las de los tejidos. La calicreína plasmática inactiva (precalicreína) es activada por el factor de Hageman para producir calicreína que específicamente actúa en los cininógenos HMW para producir bradicinina. Véase el diagrama

La bradicinina ejerce su efecto vía receptores B_1 y B_2 . Los receptores B_1 están presentes en el músculo liso vascular y son sobre-expresados durante la inflamación. Los receptores B_2 son menos comunes en los tejidos. La activación de los receptores B_2 causan la activación de las proteínas G, PLA_2 y PLC.

La bradicinina contrae el músculo liso bronquial y uterino (produciendo una contracción lenta y sostenida), pero relajan el músculo liso vascular, causando una disminución en la presión sanguínea. La inyección de bradicinina causa vasodilatación arteriolar e incrementa la permeabilidad postcapilar venosa. El efecto vasodilatador es, en la mayoría de los casos, dependiente de endotelio, pero la bradicinina también activa a la PLA_2 , favoreciendo la producción de ácido araquidónico y prostaglandinas, que también contribuyen al efecto vasodilatador.

La inhalación o inyección de cininas causan broncoespasmo en pacientes asmáticos pero no en sujetos normales. El broncoespasmo es bloqueado por fármacos anticolinérgicos, pero no por antihistamínicos o inhibidores de la COX, sugiriendo que estos efectos son mediados a través de los nervios.



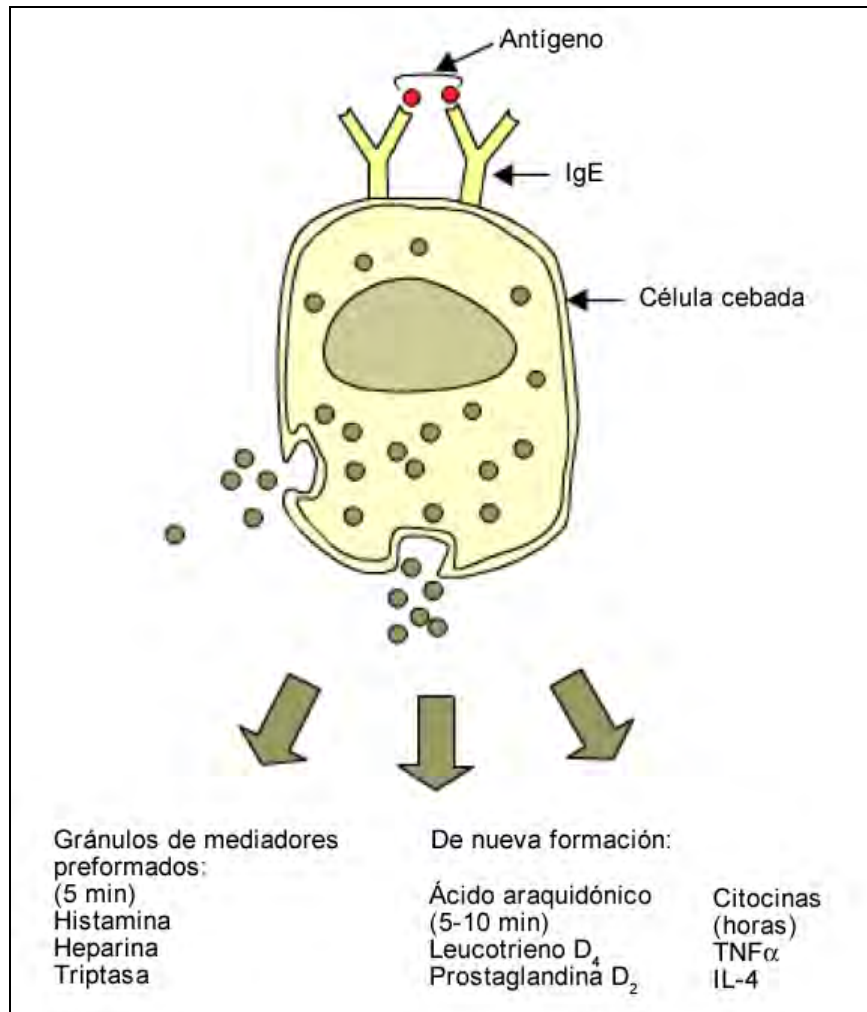
Introducción (xvi)

Fisiopatología de las vías aéreas

Respuesta alérgica

Muchos casos de asma son causados por una

respuesta alérgica a un alérgeno como el ácaro del polvo, caspa o excremento de animales. Durante esta respuesta inflamatoria muchas sustancias son liberadas teniendo un efecto directo sobre el músculo liso bronquial. Más detalles de la respuesta alérgica se encuentran en la siguiente página.

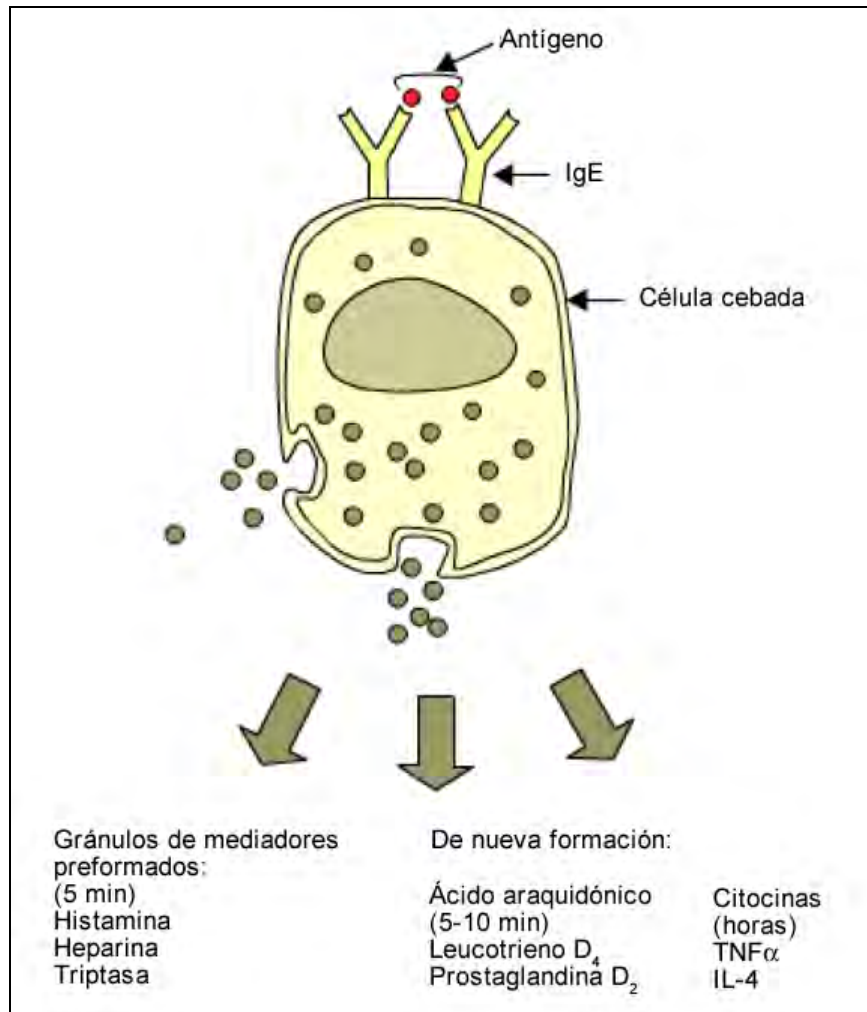


Introducción (xvii)

Respuesta alérgica (continuación)

La inhalación de alérgenos específicos hace que las células B produzcan IgE específica hacia estos antígenos, la cual se une a los receptores de IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) de las células cebadas. La activación de las células cebadas se produce mediante la unión del antígeno específico a los receptores de IgE. Para la activación celular se requiere que el antígeno active dos moléculas de IgE, por lo tanto, solo los antígenos bivalentes y polivalentes pueden causar degranulación. La activación de los

receptores de IgE de alta afinidad causa la estimulación de la cinasa de tirosina que se traduce en la formación de IP₃ y el inositol tetrafosfato (IP₄) a través de la estimulación de la PLC en la membrana plasmática. El IP₃ causa liberación de Ca²⁺ de retículo sarcoplásmico. La PLC causa hidrólisis del bifosfato de fosoinositol (PIP₂) formando DAG, que a su vez activa a la cinasa de proteína C (PKC) permitiendo la fosforilación. Los gránulos se fusionan con la membrana plasmática y liberan mediadores inflamatorios, incluyendo a la histamina, leucotrienos, citocinas y triptasa.



Introducción (xviii)

Fisiopatología de las vías aéreas

Asma bronquial

Las principales características del asma bronquial son:

- Respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas seguida por hipersecreción de moco y disnea debida a la broncoconstricción aguda.
- Hiperreactividad bronquial resultado de la activación de reflejos axónicos locales y vagales así como por la liberación de mediadores

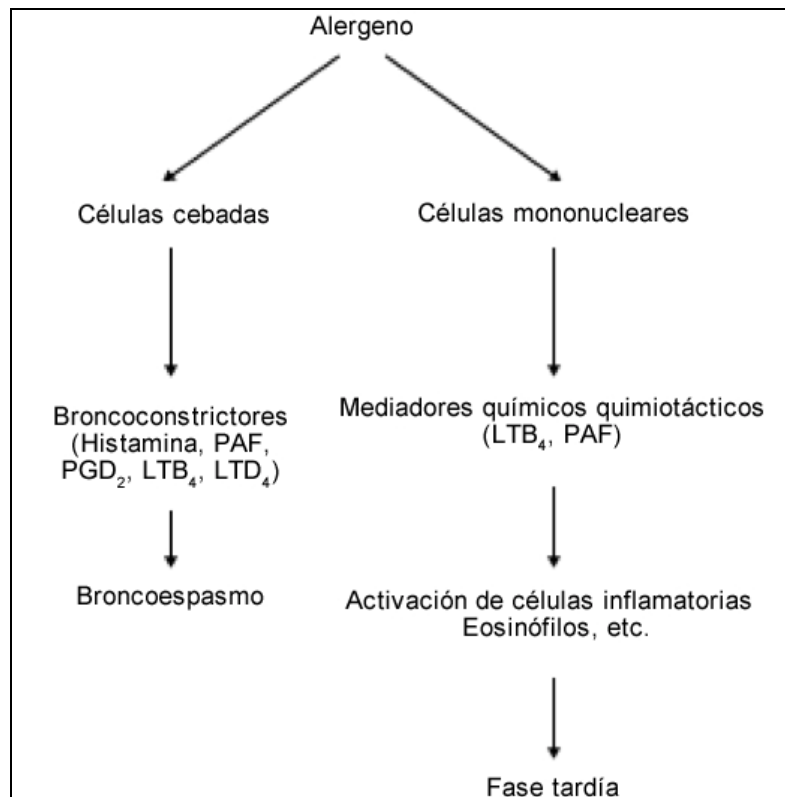
químicos pro-inflamatorios (PGD₂, LTC₄, LTD₄, TXA₂) y de citocinas como el factor de necrosis tumoral Alfa (TNF α). Todos ellos contribuyen a la broncoconstricción excesiva y tos que ocurre durante los ataques de asma.

Los ataques de asma se caracterizan por:

Fase temprana

Principalmente debida a las células cebadas (también los eosinófilos, los macrófagos y las plaquetas están involucrados).

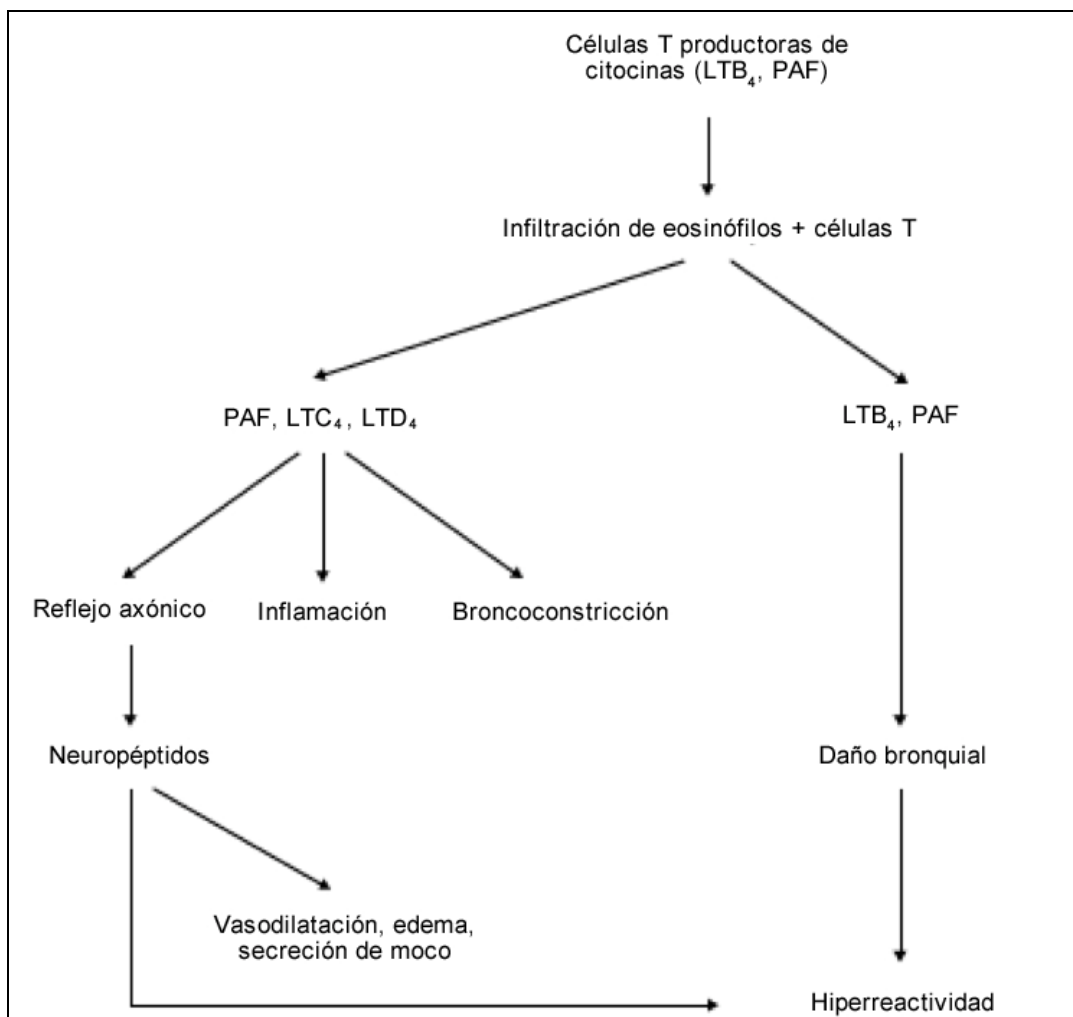
Diagrama 1



La fase tardía

Se debe principalmente a los eosinófilos y a las células T.

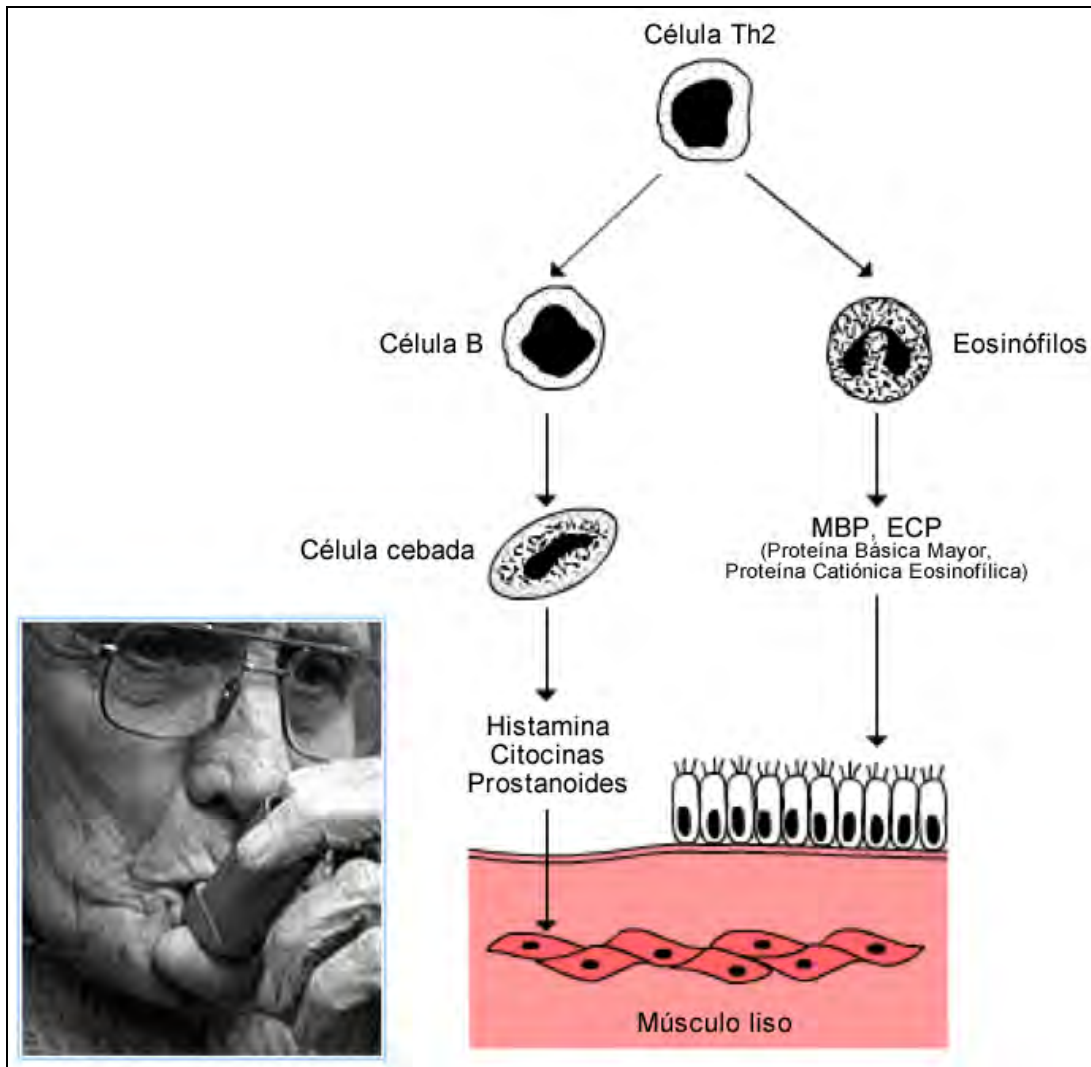
Diagrama 2



Introducción (xix)

Asma bronquial- tratamiento

El tratamiento del asma se enfoca principalmente en disminuir la inflamación, con el uso de fármacos antiinflamatorios o utilizando medicamentos para tratar los síntomas (broncoconstricción).



Introducción (xx)

Fármacos antiinflamatorios

Glucocorticosteroides

Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de los procesos inflamatorios crónicos en el asma. No son broncodilatadores y no tratan los síntomas inmediatos del asma.

Beclometasona, budesonida y fluticasona son, actualmente, los esteroides antiinflamatorios más utilizados en el tratamiento del asma. Sus acciones incluyen:

- Inducción de la síntesis de lipocortina-1, que inhibe a la fosfolipasa A_2 , inhibiendo la

producción de prostaglandinas, leucotrienos y del factor de activación plaquetaria.

- Disminuyen la síntesis de citocinas, como la interleucina 5 y el $TNF\alpha$.

- A través de un mecanismo aun no conocido, favorecen la resolución de la respuesta inflamatoria en el pulmón. Actualmente se sabe que uno de los mecanismos antiinflamatorios de los glucocorticoides se debe a que interfieren la acción de los factores de transcripción denominados factor nuclear kappa B ($NF-\kappa B$) y proteína activadora-1 (AP-1). Estos factores tienen un papel importante en la inflamación, ya que ambos activan los genes para la COX2 y numerosas citocinas de particular importancia en la inflamación de las vías aéreas, así como

factores de adhesión y la isoforma inducible de la sintasa de óxido nítrico.

Antagonistas de los receptores a leucotrienos e inhibidores de 5-Lipooxigenasa

El LTC₄ y el LTD₄ se liberan por la activación de células inflamatorias y son potentes broncoconstrictores que activan a los receptores CysLT. Los antagonistas de estos receptores están disponibles por prescripción e incluyen, montelukast, pranlukast y zafirlukast. Se ha demostrado que estos fármacos reducen el influjo de basófilos, linfocitos y eosinófilos en los lavados broncoalveolares dos días después del reto antigénico. Existe evidencia que sugiere que estos fármacos también disminuyen la adhesión de los leucocitos, los cuales pueden contribuir a la hiperreactividad de las vías aéreas. Los inhibidores de la síntesis de péptidos leucotrienos y otros derivados de la 5-lipoxigenasa, como el zeiluton, también han mostrado tener algún efecto en el tratamiento del asma durante los ensayos clínicos.

Introducción (xxi)

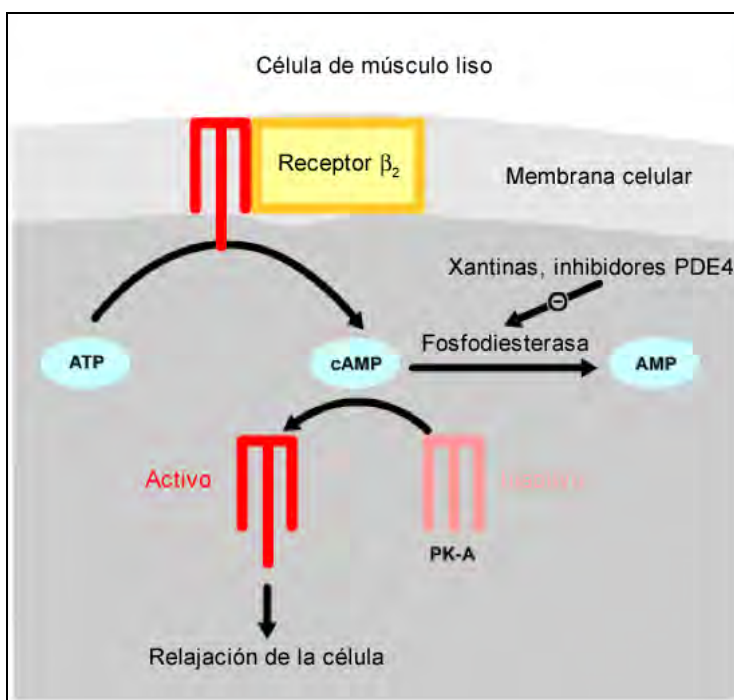
Broncodilatadores

Agonistas adrenérgicos β_2 .

Estos compuestos revierten la broncoconstricción causada por numerosos estímulos, produciendo relajación del músculo liso bronquial. Los receptores β_2 están acoplados a proteínas Gs, que activan a la adenilato ciclasa y, por lo tanto, causan incrementos en el AMPc. Su efecto es opuesto a la broncoconstricción y su acción es conocida como un antagonismo funcional.

Existen dos tipos de agonistas β_2 , de corta y larga duración.

- Agonista β_2 de corta duración: Albuterol, terbutalina y fenoterol.
- Agonistas β_2 de larga duración: Salmeterol, formoterol y bambuterol.



Introducción (xxii)

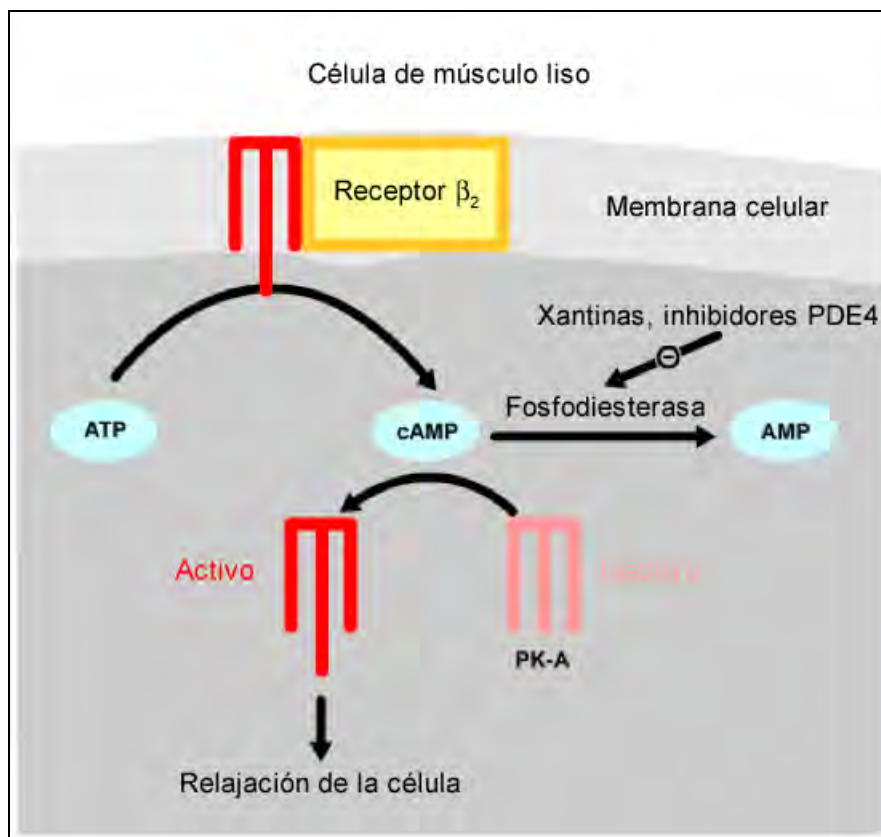
Broncodilatadores (continuación)

Xantinas

Los ensayos clínicos han mostrado que las xantinas, como la teofilina, útiles para el tratamiento de los ataques agudos de asma, reducen la frecuencia y la severidad de ataques subsecuentes. La teofilina produce broncodilatación ya que es un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas (PDEs) responsables de degradar los nucleótidos cíclicos intracelulares, produciendo un incremento de las concentraciones de AMPc y GMPc. Hay evidencias de que las xantinas pueden inhibir la fase tardía y la hiperreactividad

bronquial debido a sus propiedades antiinflamatorias.

A concentraciones terapéuticas, la teofilina inhibe la expresión y liberación de $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$, la degranulación de eosinófilos y la producción de IL-2 . Algunos efectos de la teofilina pueden deberse al antagonismo de los receptores a adenosina. El principal problema de las xantinas es su estrecho margen terapéutico y los efectos secundarios, debido a la naturaleza ubicua de las fosfodiesterasas. Las metilxantinas tienen efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el corazón y estimulan el SNC. La reducción de los efectos secundarios se ha logrado por el desarrollo de inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa (PDE) 4, tales como el roflumilast, esta PDE es el isotipo presente en las células inflamatorias.



Introducción (xxiii)

Broncodilatadores (continuación)

Anticolinérgicos

Los antagonistas muscarínicos previenen la unión de la acetilcolina a sus receptores específicos. Algunos ejemplos son; bromuro de ipratropio, atropina, bromuro de oxitropio. El bromuro de ipratropio no es particularmente efectivo contra la exposición al reto antigénico, aunque puede inducir una broncodilatación adecuada en algunos pacientes, el inicio de este efecto es relativamente lento, alcanzando su máximo entre los 30 y 120 min; por ello, para el manejo de la crisis asmática se recomienda administrarlo en combinación con un agonista adrenérgico β_2 . Estos fármacos no son selectivos, su efectividad es reducida por el antagonismo de los receptores presinápticos M_2 . Antagonistas selectivos de los receptores M_3 pueden resultar más efectivos, por ejemplo, el bromuro de tiotropio, que recientemente se introdujo en la práctica clínica y su acción es de larga duración.

Cromoglicato y nedocromil

El mecanismo de acción del cromoglicato y del nedocromil es desconocido. El cromoglicato no tiene efecto directo en el músculo liso bronquial, pero es eficaz contra la fase temprana y tardía; el tratamiento continuo inhibe la hiperreactividad bronquial. Originalmente se pensó que los efectos anti-asmáticos de estos medicamentos se debían a la inhibición de la liberación de mediadores químicos de las células cebadas. Sin embargo, recientemente se ha descubierto que estos compuestos tienen un efecto inhibitorio en otros tipos de células como los macrófagos. También se ha propuesto que pueden suprimir los reflejos axónicos y vagales previniendo la hiperreactividad bronquial por estos mecanismos.

Introducción (xxiv)

Fármacos emergentes en el tratamiento del asma

Varias sustancias están siendo investigadas por su potencial para tratar el asma

Inhibidores de PDE_4

Recientemente se descubrió que los inhibidores de la PDEs tienen efectos supresores sobre las células inflamatorias. La isoenzima PDE predominante en las células inflamatorias es de tipo 4 e inhibidores selectivos de esta isoenzima serían menos tóxicos debido a la disminución de los efectos secundarios (náuseas, arritmias cardíacas, convulsiones). Ejemplos de los inhibidores de PDE_4 son el roflumilast y el cilomilast.

Anticuerpos Anti-IgE

Esta clase de compuestos tienen como objetivo, a través de la formación de complejos con la IgE libre, bloquear la interacción de la IgE con las células cebadas. Sin embargo, se sabe que estos anticuerpos también causan la activación de las células cebadas, ya que se unen al receptor de IgE, pero este problema fue superado con la producción de nuevos péptidos que se unen a la IgE en el sitio donde la IgE se une al receptor de las células cebadas.

Estos anticuerpos disminuyen: a) la formación de IgE por las células; b) los niveles de IgE en suero; y c) la infiltración eosinofílica pulmonar y la broncoconstricción inducida por antígenos. La respuesta inmunológica a este tipo de tratamiento se reduce mediante el uso de anticuerpos humanizados.

Los anticuerpos CGP51901 (quimera) y el recombinante humano mAv-E25 (humanizado) han mostrado que disminuyen los niveles de IgE en suero y causa una regulación reversible a la baja del receptor de FcεRI en los basófilos.

Inhibidores de la cinasa de tirosina

Las cinasas de tirosina están subdivididas en dos grupos:

- Receptor de cinasa de tirosina (receptor a insulina y receptor al factor de crecimiento

como el factor de crecimiento epidermal y el factor derivado de plaquetas).

- Receptor no relacionado a la cinasa de tirosina (Src, SyK, JAK, Btk, Csk).

El posible papel de los receptores no relacionados a la cinasa de tirosina en las enfermedades alérgicas, tal como el asma, es un tema de reciente investigación. Por ejemplo, la interacción del antígeno en su sitio receptor en la célula cebada, los linfocitos B, T y los granulocitos causan activación de Lyn, Syk y Btk. Esta acción causa la fosforilación de la tirosina y activación de la PLC y MAPK con la subsecuente degranulación de éstas células. Se ha observado que los inhibidores de la cinasa de tirosina bloquean este efecto producido por el reto antigénico. La fosforilación de JAK puede activar a una familia de factores de transcripción llamados STATs (se conocen 7) los cuales regulan la transcripción del gen inductor de citocina. Actualmente, existen numerosas evidencias que demuestran el papel Lyn, Syk, JAK y STAT-6 en la patogénesis del asma. Sin embargo, debido al gran número de cinasas, existe el problema del diseño de inhibidores con especificidad suficiente para cada una de estas cinasas.

Inhibidores de NFκB

Se conocen cinco proteínas NFκB de mamíferos. En células no estimuladas, NF-κB se encuentra en el citoplasma en un complejo con la proteína inhibitoria IκB. Durante la estimulación de la célula, IκB es activado por un complejo específico IκBα (IκK) causando la degradación de IκB. Una vez activado el NFκB, es transportado hacia el núcleo donde se une a elementos específicos de κB e inicia la transcripción de genes codificadores de proteínas inflamatorias, tales como citocinas y quimiocinas. Los glucocorticosteroides y fármacos inmunosupresores como la ciclosporina A y el FK506, producen inhibición de la activación de NFκB.

Antagonistas de adenosina

La adenosina está formada de la desfosforilación de la adenosina 5' monofosfato por una ectoenzima 5'-nucleotidasa asociada a la membrana. La adenosina se libera durante la hipoxia y en otras situaciones donde la demanda de energía es muy alta; por ejemplo, en una situación de inflamación donde muchos tipos celulares compiten por el suministro de energía. Se piensa que la adenosina se libera de las células cebadas durante el reto antigénico agudo. La inhalación de adenosina

causa broncoconstricción en sujetos asmáticos, pero no en individuos normales.

Actualmente se conocen cuatro receptores a la adenosina: A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. En experimentos de biología molecular, la no-expresión del receptor A₁ inhibe la hiperreactividad de las vías aéreas en un modelo de conejo. El receptor A_{2A} está presente en células inflamatorias y la activación de este receptor causa supresión de la activación celular. Las células cebadas tienen a los receptores A_{2A} y A_{2B}, siendo el receptor A_{2B} el de mayor respuesta, haciéndolo a éste último un blanco potencialmente terapéutico.

Apertura de canales de potasio

Los canales de potasio están presentes en todas las membranas celulares, controlan el potencial de membrana y la regulación fisiológica de la función celular. Uno de los mayores efectos de la apertura de estos canales es la relajación de músculo liso. Por lo tanto, se piensa que los compuestos que abren a estos canales de potasio tienen un gran potencial para la relajación del músculo liso traqueal. Por otro lado, además de la relajación del músculo liso, esta clase de compuestos también han mostrado que pueden inhibir la liberación de taquicinas broncoconstrictoras de las terminales nerviosas.

Introducción (xxv)

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica es un desorden asociado con la producción excesiva de esputo y tos casi todos los días. La obstrucción de las vías aéreas es el resultado de la reducción del calibre de la vía aérea y por los tapones de moco que pueden conducir a infecciones respiratorias secundarias. La bronquitis crónica causa hipoventilación alveolar, hipercapnia e hipoxia, aunque algunos pacientes hiperventilan para evitar la hipoxia grave.

En este contexto, la bronquitis crónica puede conducir a una hipertensión pulmonar secundaria y producir insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale).

Enfisema

El enfisema es una condición progresiva crónica caracterizada por falta de aire sobre todo en el esfuerzo. Es el resultado de un daño progresivo a los bronquiolos terminales, los alvéolos y su suministro de sangre que afectan gravemente al intercambio gaseoso. El daño es permanente e irreversible.

Introducción (xxvi)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La bronquitis crónica y el enfisema se presentan juntas en los fumadores, esta condición se conoce como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los pacientes suelen tener una tos productiva, producción de esputo, dificultad para respirar

durante el esfuerzo y obstrucción de las vías respiratorias. Las infecciones respiratorias son comunes y pueden empeorar la evolución de la enfermedad.

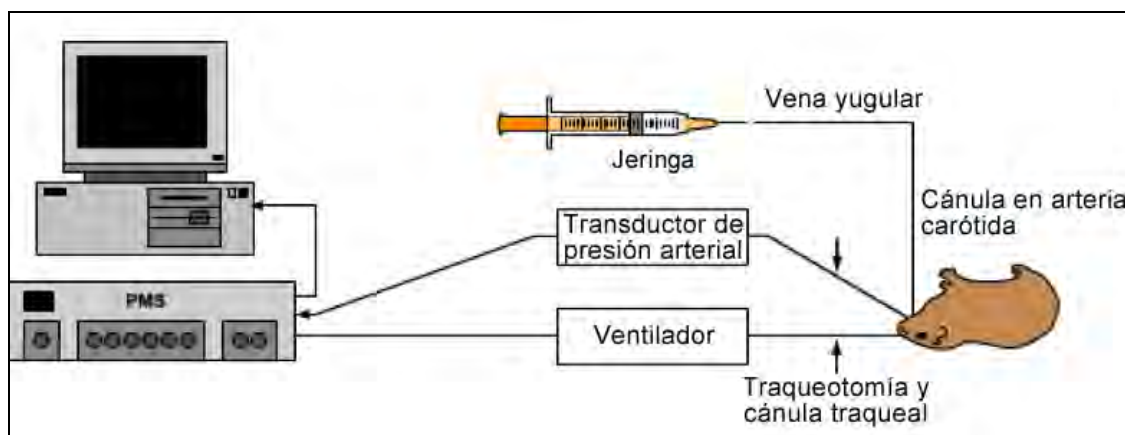
El tratamiento de la EPOC es sintomático. Se utilizan agonistas adrenérgicos β_2 de larga duración y medicamentos anticolinérgicos. El tratamiento con glucocorticosteroides es frecuentemente utilizado en el EPOC; sin embargo, hay poca evidencia de que tienen un efecto clínico importante como ha sido claramente demostrado en pacientes con asma.

II. FARMACOLOGÍA RESPIRATORIA

Métodos (i)

1. Protocolo Experimental – Preparación Normal

Deslícese en cada componente para mayores detalles



PMS: Las señales de flujo de la vía aérea, presión transpulmonar (TPP) y presión arterial, son amplificadas a través de un convertidor digital y los datos almacenados en una computadora. Cobayos de 450 a 600 g de peso corporal se anestesian con una mezcla de pentobarbital (30 mg/Kg) y fenobarbital (100

mg/Kg) por vía intraperitoneal (ip). También se les administra por vía im un bloqueador neuromuscular, la galamina (10 mg/kg). La anestesia se mantiene por la administración de pentobarbital cuando sea requerido. La temperatura corporal se mide por vía rectal y mantenida a 38°C. A todos los cobayos se les

introduce una cánula de polietileno (4 mm de diámetro interno) en la tráquea y ventilados (8 ml/kg) para medir la presión de flujo de aire en la tráquea.

La presión arterial se registra mediante un transductor conectado a una cánula con solución salina fisiológica que es insertada a la arteria carótida. La vena yugular derecha se canula para la administración de los fármacos.

Métodos (ii)

1. Protocolo experimental – preparación normal.

Fármacos utilizados en el bloqueo neuromuscular.

Los fármacos bloqueadores neuromusculares se emplean en conjunto con la anestesia para causar una parálisis muscular y permitir una relajación eficiente del músculo esquelético (respiración artificial), sin la depresión respiratoria causada por la anestesia profunda. La mayoría de estos agentes actúan en el receptor nicotínico postsináptico a la ACh para reducir el tamaño del potencial de la placa neuromuscular.

Hay dos categorías:

1. Agentes bloqueadores despolarizantes. Son agonistas del receptor a ACh y actúan produciendo una excitación prolongada para generar un estado de bloqueo despolarizante. Algunos ejemplos de estos compuestos son el suxametonio y el decametONIO.

2. Agentes bloqueadores no despolarizantes. Incluyen fármacos tales como el pancuronio, vecuronio, atracuronio y galamina. Todos estos compuestos son antagonistas competitivos del receptor nicotínico a la ACh, no causan despolarización y no tienen un efecto directo

sobre el potencial de membrana. Algunos compuestos de esta clase también actúan por bloqueo de canales iónicos.

Cuando usamos agentes bloqueadores neuromusculares junto con anestésicos generales se debe verificar que el nivel de la anestesia sea suficiente durante el tiempo que dure el procedimiento. Si el efecto del anestésico disminuye y el bloqueo neuromuscular persiste; es decir, permanece la parálisis, la única indicación de dolor o estrés será la presión arterial o la medición de la frecuencia cardíaca. Por lo tanto, sólo los agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes se usan en la práctica clínica, ya que sus efectos pueden ser revertidos por agentes anticolinesterásicos (por ejemplo la neostigmina). Estos fármacos previenen la ruptura de la ACh en la sinápsis, dando como resultado más ACh disponible para competir por el receptor nicotínico postsináptico. La neostigmina es usualmente administrada con atropina para reducir las acciones muscarínicas.

Los efectos secundarios del bloqueo neuromuscular son:

Hipercalcemia.

Aumento de la presión intraocular.

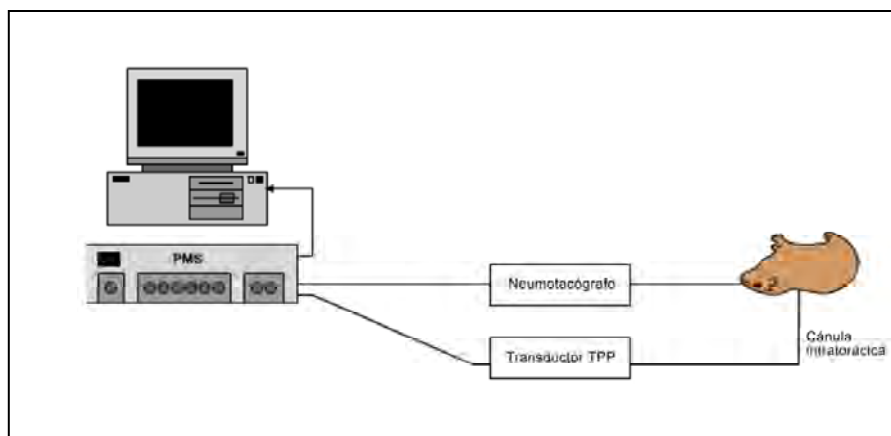
Aumento de la presión intragástrica.

Dolor muscular.

Métodos (iii).

1. Protocolo Experimental – Medición de la función pulmonar

Este programa utiliza datos de experimentos recientes usando un sistema de registro pulmonar electrónico digital (PMS: Mumed Ltd) para medir el flujo de aire traqueal y la presión transpulmonar. De estas mediciones, se obtiene la resistencia pulmonar total (RL: cm H₂O/l/seg) y la distensibilidad pulmonar.



PMS: Las señales de flujo de la vía aérea, presión transpulmonar (TPP) y presión arterial, son amplificadas a través de un convertidor digital y los datos almacenados en una computadora.

Neumotacógrafo: Mide el flujo de aire traqueal.

Cobayos de 450 a 600 g de peso corporal se anestesian con una mezcla de pentobarbital (30 mg/Kg) y fenobarbital (100 mg/Kg) por vía ip. También se les administra por vía im un bloqueador neuromuscular, la galamina (10 mg/kg). La temperatura corporal se mide por vía rectal y mantenida a 38°C.

Transductor TPP: A una rama colateral de la cánula traqueal se le conecta el polo positivo del transductor de presión diferencial, el cual nos permitirá medir la presión de inflación pulmonar. Por otro lado, a los cobayos se les inserta en el cuarto espacio intercostal del lado derecho una cánula que llega al espacio intrapleuraleal para facilitar la medición de la presión intratorácica. En el otro extremo de la cánula traqueal, se coloca el polo negativo del transductor. La diferencia entre la presión de inflación pulmonar y la presión intratorácica nos dará la medida de la presión transpulmonar (TTP).

Métodos (iv)

1. Protocolo experimental

Experimentos con bombesina

Con el fin de estudiar los efectos de fármacos broncodilatadores, el animal es tratado con bombesina (iv), la cual produce una broncoconstricción prolongada (incremento de la resistencia de la vía aérea).

Los broncodilatadores relajarán el músculo liso bronquial y causarán una disminución de la resistencia de la vía aérea.

Estimulación del nervio vago

En algunos experimentos, el vago se estimula eléctricamente con electrodos de platino (5V; 10 Hz o 100 Hz, 5 ms de duración) por 30 s.

Métodos (v)

2. Animales alérgicos (inmunosensibilizados)

Algunos experimentos se llevan a cabo en cobayos (450 – 600 g) que fueron sensibilizados con ovoalbúmina (antígeno, 10 mg/ml, via ip en 1 ml de suspensión), administrada 21 días antes de la realización de los experimentos. Estos animales fueron preparados de la misma forma que los animales normales.

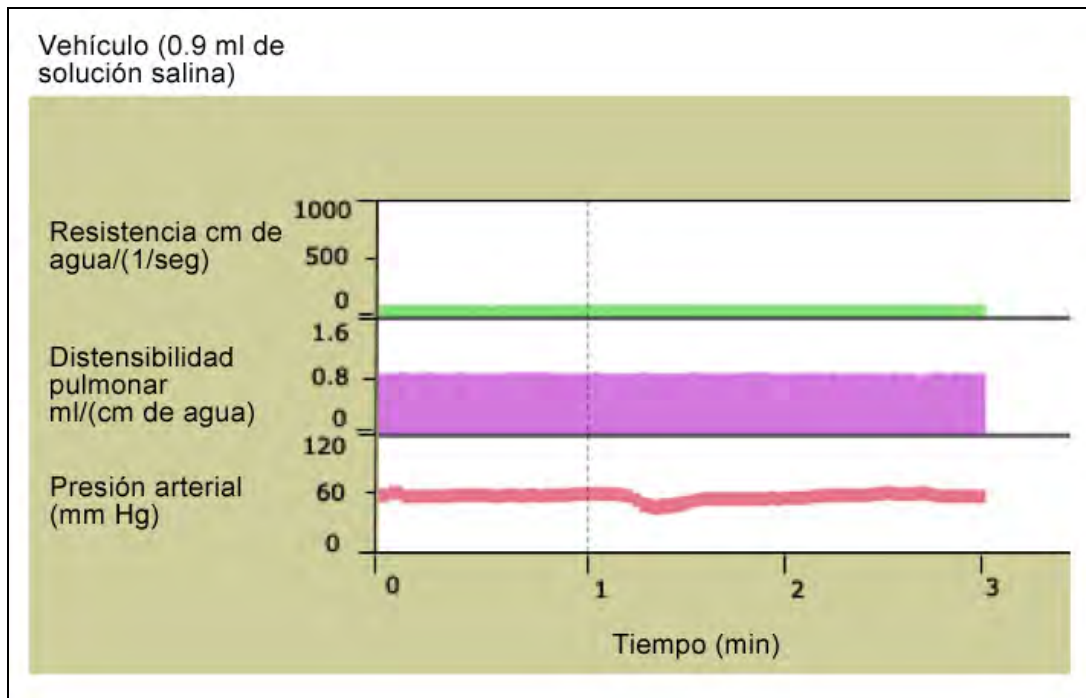
La sensibilización de los cobayos intenta reproducir la producción de inmunoglobulinas específicas a alérgenos observada en sujetos atópicos con asma, proporcionando un modelo por el cual los fármacos antialérgicos pueden ser investigados.

Experimentos

Elija una sección:

Cobayo normal - vehículo
Cobayo normal – broncoconstrictores
Cobayo normal – broncodilatadores
Cobayo alérgico
Farmacología respiratoria (inicio)

Cobayo normal - vehículo



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La solución salina disminuye la respuesta de la vía aérea en animales no tratados

Falso) (Verdadero) (

P = La solución salina no tiene efectos sobre la respuesta de la vía aérea en animales no tratados

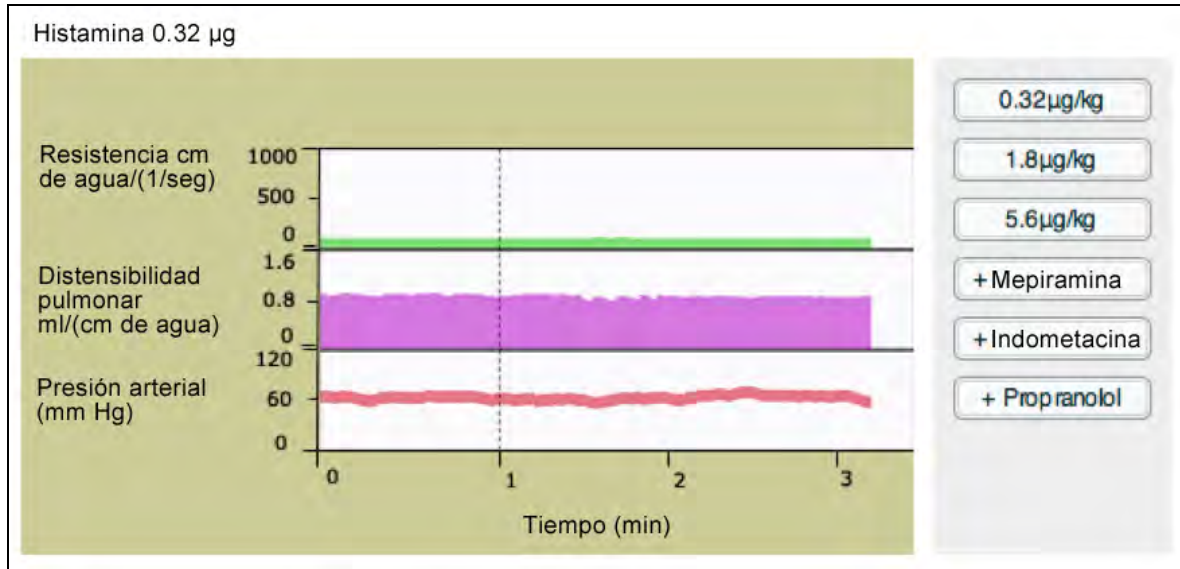
(Falso) (Verdadero)

P = La inyección del vehículo solo asegura que cualquier efecto del fármaco observado no se debe al solvente en el que se disuelve el compuesto

(Verdadero) (Falso)

Respuesta: La composición electrolítica de la solución salina es similar a la del plasma (líquido extracelular). No tiene efecto en la respuesta de las vías aéreas pero produce una caída transitoria de la presión arterial, posiblemente debido al volumen inyectado.

Cobayo normal-broncoconstrictores (histamina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La histamina provoca un incremento de la resistencia pulmonar y una disminución de la distensibilidad pulmonar, que está relacionado con la dosis utilizada

(Verdadero) (Falso)

P = Altas dosis de histamina provocan un decremento en la presión sanguínea

(Verdadero)

(Falso)

P = La indometacina potencia el efecto broncoconstrictor de la histamina

(Verdadero) (Falso)

P = El propranolol potencia la broncoconstricción inducida por la histamina

(Verdadero) (Falso)

P = Le mepiramina bloquea la broncoconstricción inducida por la histamina

(Verdadero) (Falso)

Respuesta: En las vías aéreas, la histamina actúa vía receptores H_1 para producir broncoconstricción. Sus efectos son revertidos por los antagonistas competitivos de los receptores H_1 como la mepiramina. La histamina, también produce relajación del músculo liso vascular y en consecuencia una disminución de la presión arterial. Sin embargo, a dosis altas, la histamina induce un incremento de la presión arterial.

La indometacina, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINES) que causa una inhibición en la producción de prostaglandinas y tromboxanos sin afectar a los leucotrienos.

La combinación de histamina con indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa, potencia el incremento en la resistencia pulmonar total producida por la histamina. Estos resultados sugieren que la histamina pudiera estimular la producción de prostaglandinas endógenas, que se estarían oponiendo al incremento en el tono del músculo liso de la vía aérea.

Es bien conocido que la administración de antagonistas adrenérgicos β como el propranolol, causan broncoconstricción en sujetos asmáticos e inducen hiperreactividad a la histamina. Este incremento en la sensibilidad

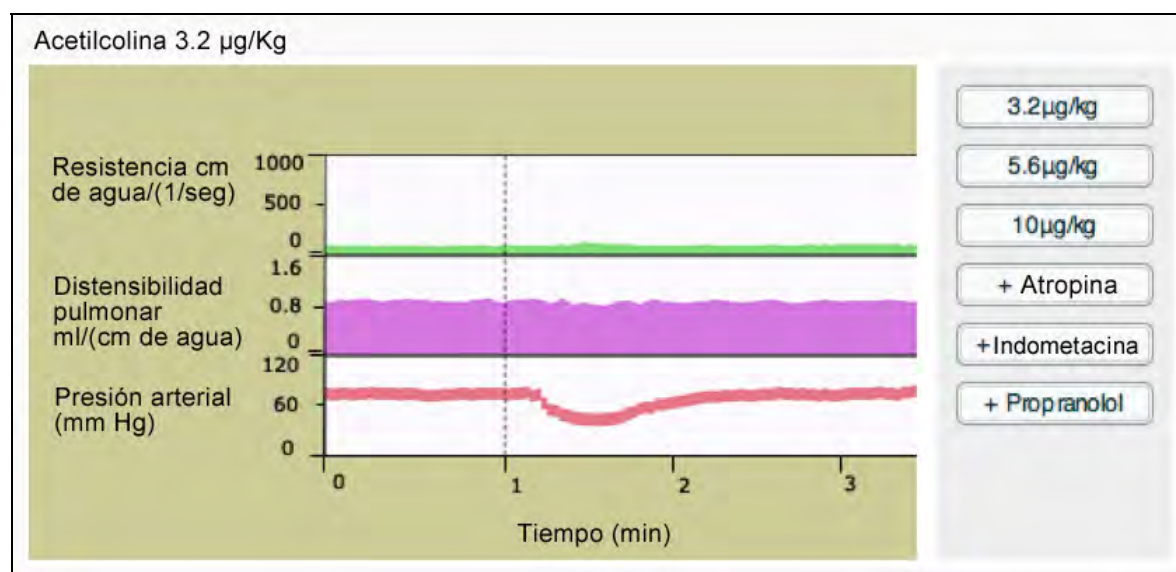
de las vías aéreas a la histamina parece ser independiente del bloqueo del receptor adrenérgico β_2 , ya que los antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_1 también inducen hiperreactividad de las vías aéreas a la histamina.

La hiperreactividad de las vías aéreas inducida por el propranolol parece deberse a un efecto no específico ya que también se ha observado con otros agonistas como la 5-HT, acetilcolina, bradicinina y bombesina. Sin embargo, algunos

investigadores han demostrado que el propranolol favorece la liberación de histamina por las células cebadas en cobayos sensibilizados, lo que podría causar una mayor respuesta a los agonistas antes mencionados.

La administración de propranolol produce una disminución de la presión arterial debido a que produce bradicardia y un efecto inotrópico negativo en el corazón.

Cobayo normal-broncoconstrictores (acetilcolina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La acetilcolina provoca un decremento, relacionado con la dosis, en la resistencia de la vía aérea.

(Verdadero) (Falso)

P = La acetilcolina disminuye la presión sanguínea en todas las dosis utilizadas.

(Verdadero)

(Falso)

P = La indometacina inhibe la broncoconstricción de la vía aérea inducida por la acetilcolina.

(Verdadero) (Falso)

P = El propranolol aumenta el incremento inducido por la acetilcolina en la resistencia de la vía aérea.

(Verdadero) (Falso)

P = La atropina inhibe la broncoconstricción inducida por la acetilcolina.

(Verdadero) (Falso)

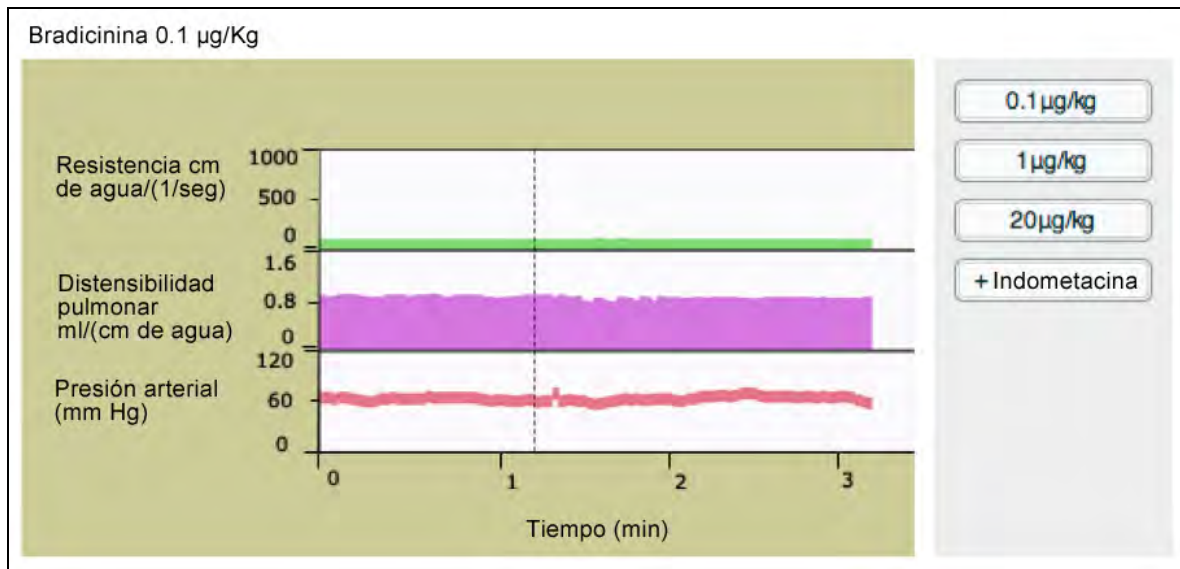
Respuesta: La ACh produce un incremento, dosis dependiente, de la resistencia de la vía aérea y una disminución de la distensibilidad pulmonar relacionado a la activación de los receptores muscarínicos M_1 y M_3 . La disminución de la presión arterial es debida a: (i) vasodilatación vía la activación de receptores M_3 y a la liberación de EDRF

(Factor de relajación derivado de endotelio = Oxido Nítrico), (ii) un decremento en la frecuencia cardíaca vía receptores M_2 . Los efectos de la adenosina son contrarrestados por la atropina, un antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos.

broncoconstricción de la vía aérea inducida por la ACh, probablemente debido a que esta última, así como la histamina, liberan prostaglandinas las cuales producen broncodilatación, contrarrestando los efectos contráctiles producidos por la ACh.

La indometacina potencia la

Cobayo normal-broncoconstrictores (bradicinina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La bradicinina produce un incremento en la broncodilatación relacionado con la dosis

(Verdadero)

(Falso)

P = La indometacina aumenta la broncoconstricción inducida por la bradicinina

(Verdadero)

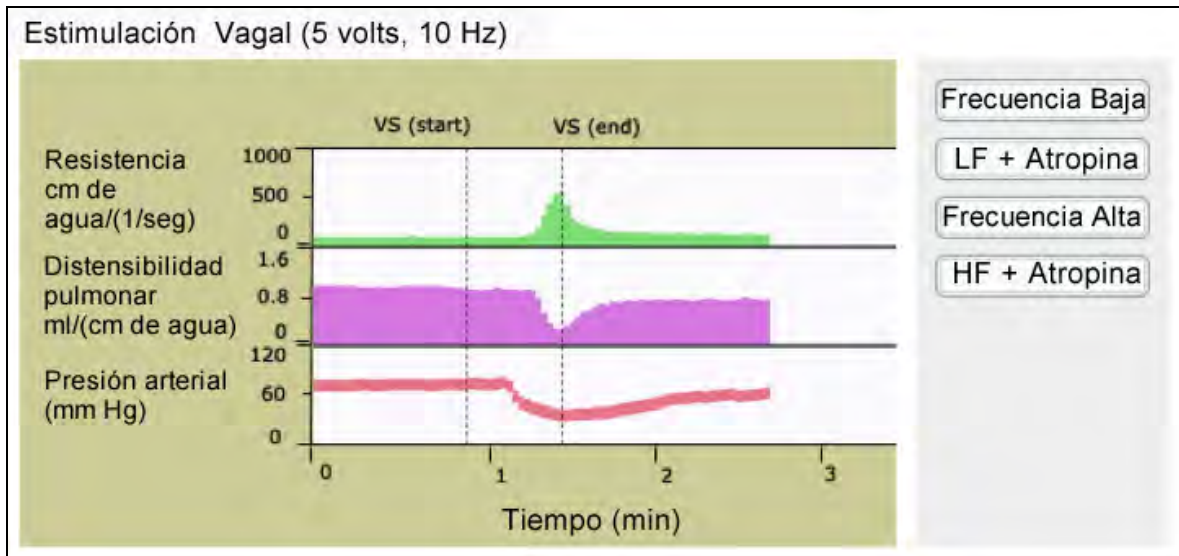
(Falso)

Respuesta: La bradicinina produce un incremento, dependiente de la dosis, en la resistencia pulmonar y un decremento en la

distensibilidad pulmonar. La broncoconstricción no es debida a la acción directa de la bradicinina sobre sus receptores, pero si a través de mecanismos indirectos, probablemente por la liberación de sustancias broncoconstrictoras como los tromboxanos, de ahí, el efecto inhibitorio de la indometacina.

Si la bradicinina produjera la liberación de prostaglandinas broncodilatadoras, en lugar de agentes broncoconstrictores, la indometacina aumentaría la respuesta inducida por la bradicinina.

Cobayo normal-broncoconstrictores (estimulación vagal)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La estimulación vagal produce broncodilatación

(Verdadero) (Falso)

P = El pretratamiento con atropina bloquea la broncoconstricción inducida por la estimulación vagal a baja frecuencia

(Verdadero) (Falso)

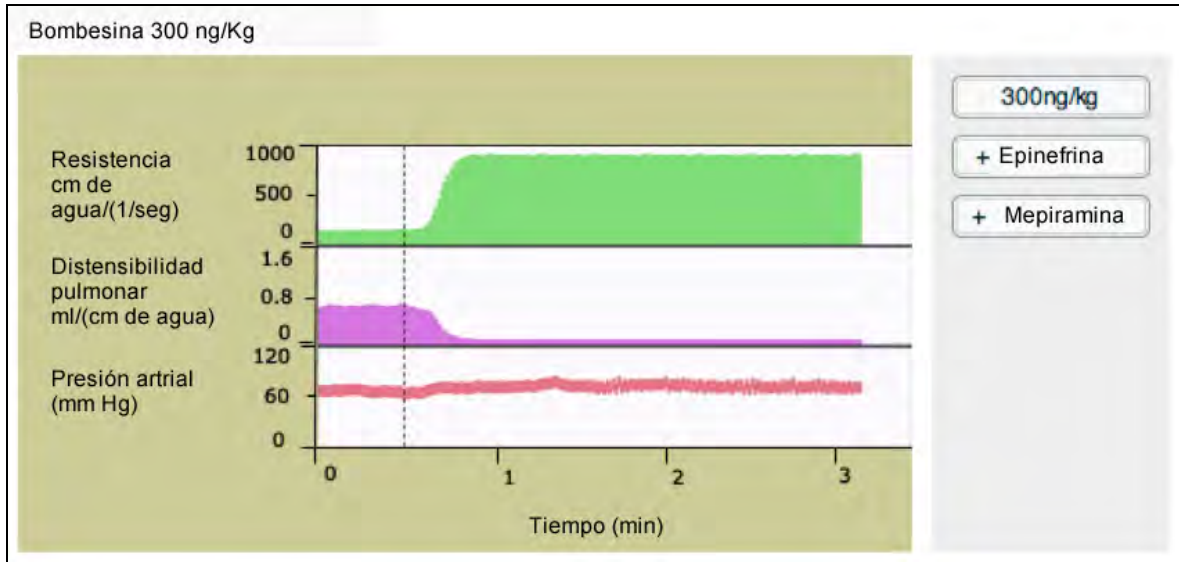
Respuesta: La estimulación vagal de baja frecuencia incrementa la resistencia de las vías aéreas, disminuye la distensibilidad pulmonar y reduce la presión arterial. La estimulación del vago produce la liberación de ACh de las terminales nerviosas, causando broncoconstricción por la activación de los receptores M_3 y M_1 y

vasodilatación vía receptores M_2 y liberación de factor de relajación derivado de endotelio.

La acción de la ACh sobre los receptores presinápticos M_2 , disminuye la liberación de ACh de las terminaciones nerviosas. La atropina, un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, anuló la broncoconstricción inducida por la estimulación vagal, evitando que la ACh se uniera a sus receptores respectivos.

La estimulación vagal de alta frecuencia activa los nervios vagales del sistema excitatorio no-adrenergico no-colinérgico (eNANC), además de los nervios colinérgicos. La activación de eNANC produce broncoconstricción mediante la liberación de neurocininas. El tratamiento con atropina sólo elimina el componente colinérgico de la broncoconstricción total causado por la estimulación de alta frecuencia.

Cobayo normal-broncodilatadores (tratados con bombesina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La bombesina produce una broncodilatación de larga duración *in vivo*.

(Verdadero) (Falso)

P = El pretratamiento con un antihistamínico bloquea la respuesta a la bombesina.

(Verdadero)

(Falso)

P = La epinefrina revierte la broncoconstricción inducida por la bombesina.

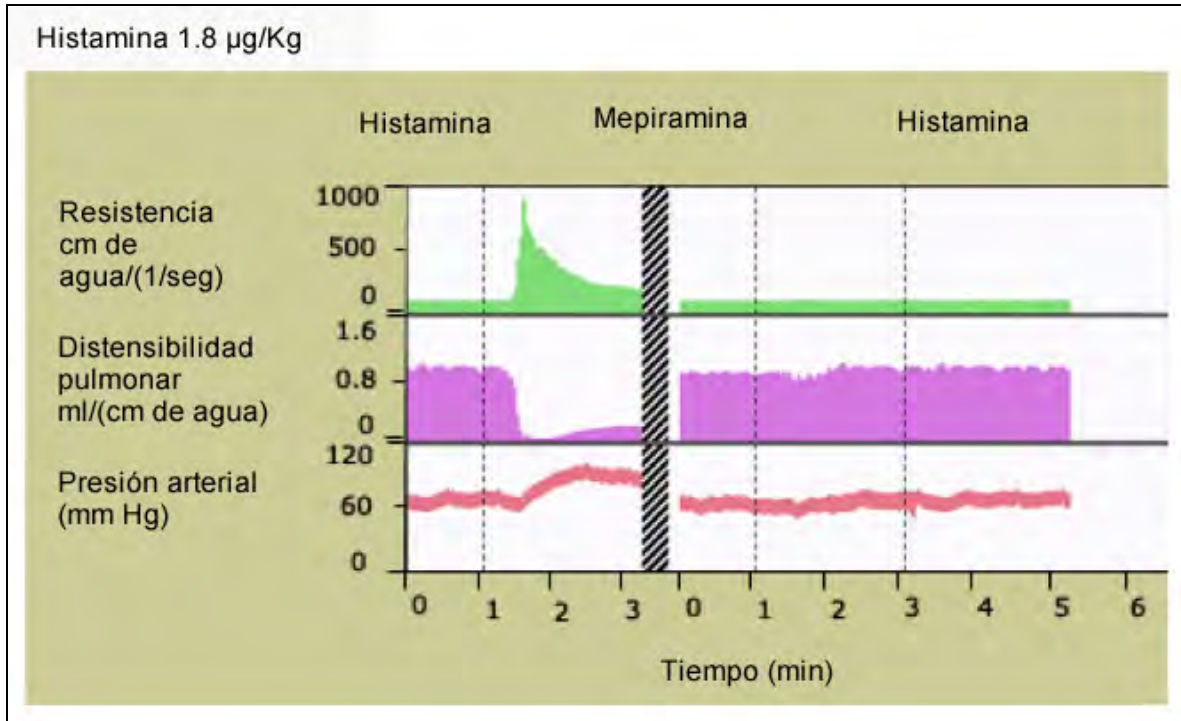
(Verdadero)

(Falso)

Respuesta: La bombesina es un péptido que causa broncoconstricción de larga duración *in vivo* a través de efectos indirectos sobre el músculo liso bronquial. Se sabe que la broncoconstricción inducida por la bombesina no

se ve afectada por el pretratamiento con antihistamínicos como mepiramina, con inhibidores de la COX, con inhibidores de la 5-LO, con antagonistas del factor activador de plaquetas o antagonistas de 5-HT. Por lo tanto, la bombesina no produce broncoconstricción por la liberación de mediadores como los leucotrienos, PAF y la falta de efecto de la capsaicina o antagonistas colinérgicos sugieren que los mecanismos neuronales no están involucrados. La sustancia liberada debe ser broncoconstrictora, ya que un broncodilatador como la epinefrina reduce la broncoconstricción. La acción de la epinefrina sobre las vías aéreas contracturadas con bombesina, se conoce como un antagonismo funcional; es decir, sus acciones son opuestas a las de la bombesina, pero actúa a través de un receptor diferente. La mepiramina no tiene un efecto sobre la respuesta de la vía aérea de animales tratados con bombesina, ya que es un antagonista del receptor H_1 y no un broncodilatador.

Cobayo alérgico (histamina + mepiramina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La histamina produce una broncoconstricción mayor en el cobayo alérgico comparado con el normal.

(Verdadero)

(Falso)

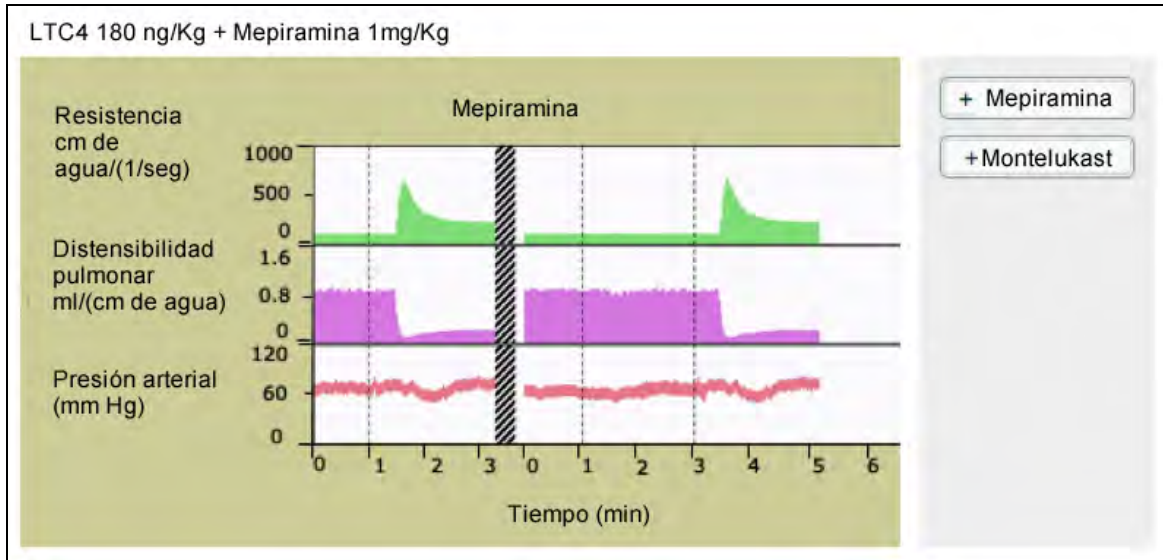
P = La mepiramina es un antagonista competitivo del receptor H_1 y bloquea la broncoconstricción inducida por la histamina.

(Verdadero)

(Falso)

Respuesta: Los animales alérgicos, después de la exposición a alérgenos, presentan una respuesta inflamatoria subyacente que hace que sus vías respiratorias sean hiperreactoras a diferentes agonistas tales como la histamina. La mepiramina es un antagonista competitivo de los receptores H_1 y bloquea la broncoconstricción inducida por la histamina.

Cobayo alérgico (LTC₄ + mepiramina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = La mepiramina no tiene efecto sobre la broncoconstricción inducida por LTC₄.

(Verdadero) (Falso)

P = Antagonistas del receptor a leucotrieno (Ej. montelukast) bloquea completamente la broncoconstricción inducida por el LTC₄.

(Verdadero) (Falso)

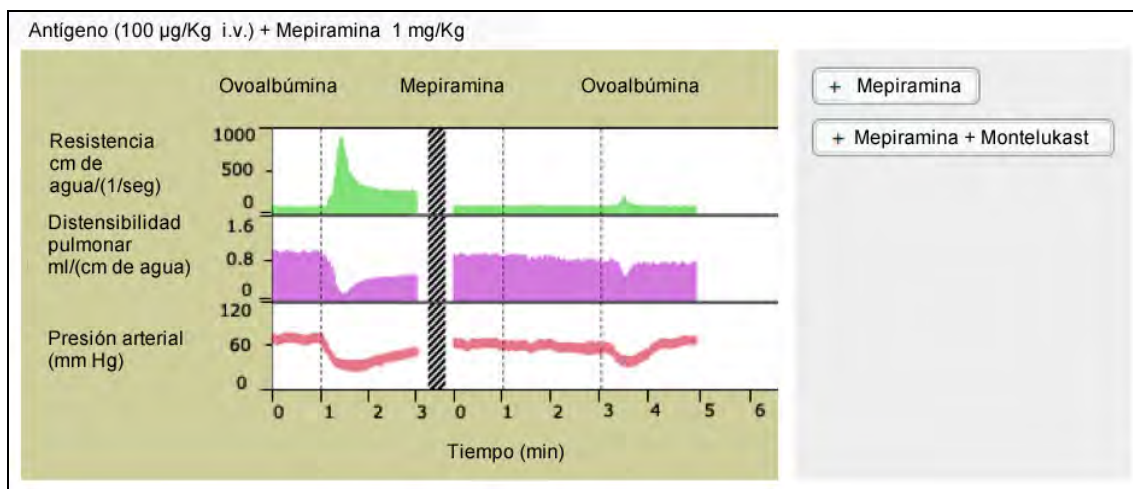
Respuesta: La sensibilización de cobayos con ovoalbúmina provoca la producción de anticuerpos para IgE específicos, los cuales se

unen a receptores para la IgE de alta afinidad sobre las células cebadas. La subsecuente administración de ovoalbúmina provoca la activación de dos receptores adyacentes a IgE, que en última instancia provoca la degranulación de las células cebadas y la liberación de una variedad de mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos.

La mepiramina bloquea únicamente el componente histaminérgico de la respuesta alérgica.

El montelukast sólo bloquea el componente donde se involucra a los leucotrienos durante la respuesta alérgica.

Cobayo alérgico (antígeno + mepiramina)



Responder verdadero o falso a los siguientes enunciados.

P = El reto antigénico provoca broncoconstricción en cobayos alérgicos.

(Verdadero) (Falso)

La mepiramina no tiene efecto sobre la broncoconstricción inducida por alérgenos.

(Verdadero) (Falso)

P = El alérgeno no tiene efecto en cobayos normales.

(Verdadero) (Falso)

P = La combinación de un antagonista del receptor a leucotrieno y mepiramina produce una mayor inhibición de la broncoconstricción alérgica que la mepiramina sola.

(Verdadero) (Falso)

Respuesta: La sensibilización de los cobayos con ovoalbúmina provoca la producción de anticuerpos IgE específicos los cuales se unen con alta afinidad a los receptores de IgE en las células cebadas. La subsecuente administración de ovoalbúmina produce la activación de dos receptores adyacentes a IgE, los cuales producen la degranulación de las células cebadas y la liberación de una variedad de mediadores inflamatorios incluyendo a la histamina y los leucotrienos.

La mepiramina solo bloquea el componente histaminérgico de la respuesta alérgica, pero no toda la respuesta.

Cuando un antagonista del receptor H_1 y un antagonista del receptor a leucotrieno son combinados, la respuesta de broncoconstricción al reto antigénico es completamente anulada.

IV. AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Lic. en Dis. y Com. Vis. Andi Espinoza Sánchez, por su participación técnica en este capítulo.

V. REFERENCIAS

Barnes PJ. The role of inflammation and anti-inflammatory medication in asthma. *Respir Med.* 2002;96:S9-S15.

Chung KF, O'Byrne PM. Pharmacology agents uses to treat asthma. In: Chung K.F. Fabri M LM (eds). *Asthma European Respiratory Society*, 2003:8

Carvajal V, Vargas MH, Flores-Soto E, Martínez-Cordero E, Bazán-Perkins B. Montaña LM. LTD4 induce hyperresponsiveness to histamine in bovine airway smooth muscle: role of SR-ATPase Ca^{2+} pump and tyrosine kinasi. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:L84-92.

Chávez J, Segura P, Vargas MH, Arreola JL, Flores-Soto E, Montaña LM. Paradoxical effect of salbutamol in a model of acute organophosphates intoxication in guinea pigs: role of substance P release. *Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol.* 2007;292:L915-23.

Jacoby DB, Fryer ASD. Anticholinergic therapy for airway diseases. *Life Sci.* 2001;68:2565-72.

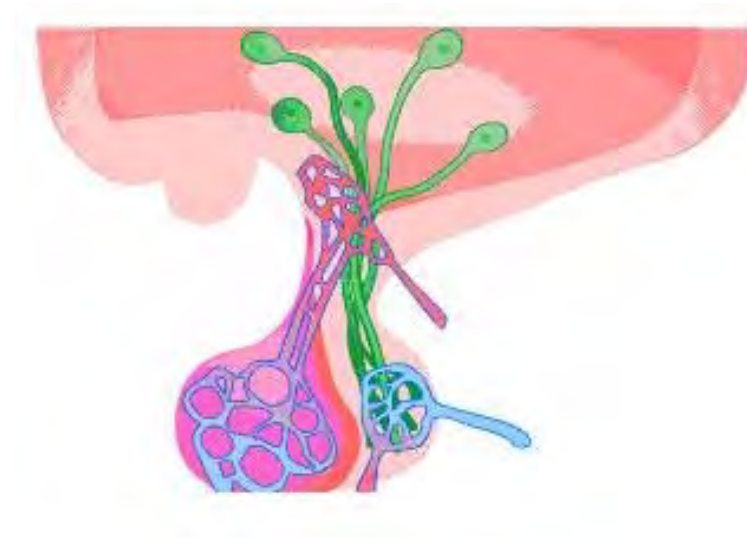
Montaña Ramírez LM, Vargas Becerra MH. Fármacos utilizados en el tratamiento del asma. En: *Farmacología Médica*. 1ª edición. Mendoza Patiño N (ed). Editorial Medica Panamericana, 2008:539-548.

Sears Mr, Lötvall J. Past, present and future- β_2 -adrenoceptor agonist in asthma management. *Respir Med.* 2005;99:152-70.

FARMACOLOGÍA ENDOCRINA

EJERCICIOS COMPUTARIZADOS SOBRE EL SISTEMA HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ÓRGANO BLANCO PARA EL ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE LA DEFICIENCIA O SOBREPRODUCCIÓN DE HORMONAS.

Título original: Introductory Endocrinology. David Dewhurst. Software produced with financial support from the Lord Dowding Fund (NAVS). © Sheffield BioScience Programs (1997)*



*Traducción y adaptación: Cristina Lemini Guzmán, Martha Medina Jiménez, María Estela Ávila Aguirre

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

NOTA DEL TRADUCTOR

- El conocimiento de las características farmacológicas de las hormonas que afectan las funciones metabólicas y reproductivas es esencial para el tratamiento farmacológico de sus alteraciones. Las disfunciones del sistema endocrino son responsables de numerosas enfermedades de la población (diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo).
- Por otra parte, algunas hormonas son utilizadas frecuentemente para el control farmacológico de la reproducción, embarazo, parto y la menopausia.
- La inclusión de la práctica de Farmacología Endocrina como parte del curso de Farmacología, es una herramienta que contribuirá al reforzamiento de los principios y conceptos fisiológicos y permitirá al alumno el abordaje de algunos temas que están incluidos en el programa de la asignatura de Farmacología vigente.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

1. Reforzar los conocimientos básicos sobre el sistema endocrino y favorecer la comprensión del abordaje farmacológico en caso de trastornos endocrinos debidos a la deficiencia o sobreproducción de hormonas.

COMPETENCIAS

1. Conoce: la clasificación de las hormonas con base a su estructura molecular, (Péptidos) y Glicoproteínas, Esteroides y Aminas).
2. Describe: el sitio de producción, papel fisiológico, mecanismo de acción principal y procesos de inactivación de las hormonas.
3. Reconoce: Las hormonas hipotalámicas.
4. Reconoce: las hormonas hipofisiarias del lóbulo posterior (neurohipófisis) y del lóbulo anterior (adenohipófisis).
5. Reconoce: las hormonas secretadas en órganos blanco.
6. Relaciona la deficiencia y la hiperproducción con el tratamiento farmacológico.

- I. Introducción
- II. Propiedades Químicas de las Hormonas
- III. Mecanismos Celulares de la Acción Hormonal
- IV. Hipotálamo-Glándula Pituitaria

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Introducción (i)

El sistema endocrino comprende a las glándulas endocrinas que se encuentran localizadas en diferentes tejidos corporales. Su

función es regular un gran número de funciones bioquímicas y fisiológicas, como el metabolismo, la conducta y el desarrollo.

I.2 Introducción (ii)

Las glándulas endocrinas están localizadas a lo largo del cuerpo.
El diagrama muestra algunas de las más importantes.
En el siguiente esquema ubique cada glándula en su lugar correspondiente arrastrando la etiqueta.

Páncreas

Glándulas adrenales

Tiroides

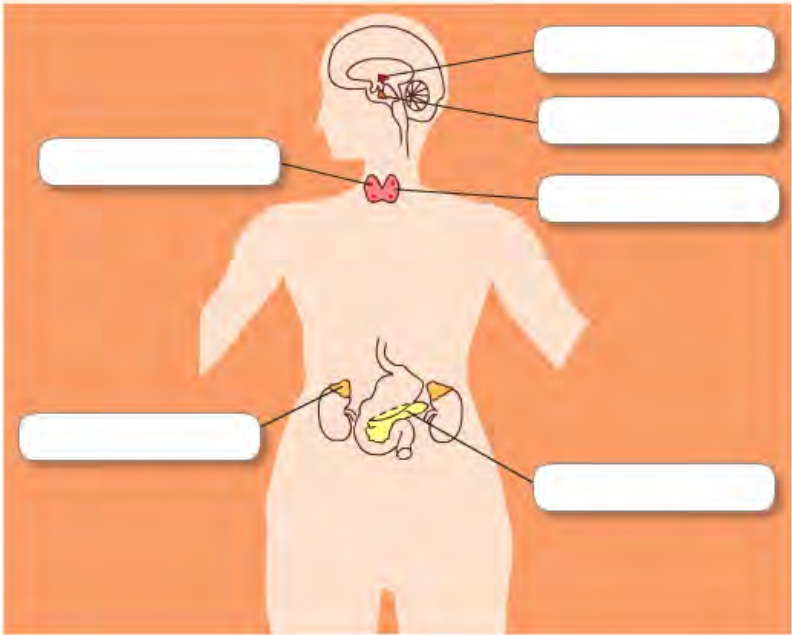
Hipotálamo

Pituitaria

Paratiroides

Reiniciar

Respuesta



I.3 Introducción (iii)

El sistema endocrino mantiene su función secretando hormonas o mensajeros químicos al torrente sanguíneo que son transportadas a sus células diana o blanco.

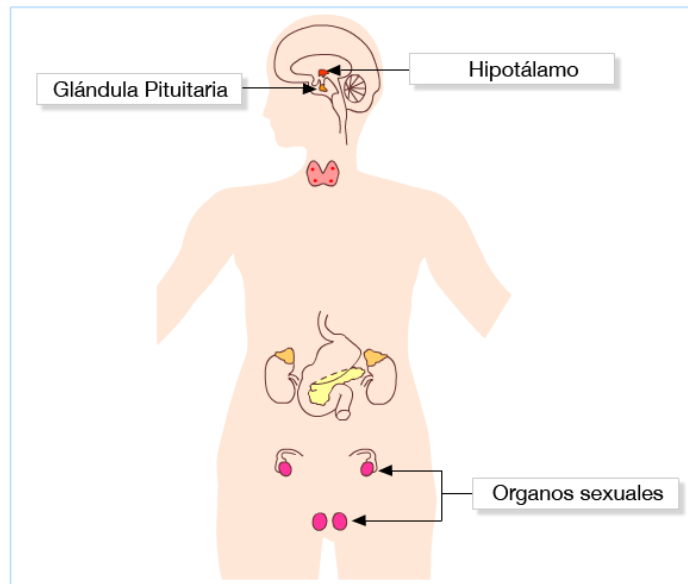
Estas últimas pueden estar cercanas a la glándula secretora como por ejemplo el hipotálamo y la glándula pituitaria; o distantes como es el caso de la glándula pituitaria y los órganos sexuales.

Comparado con el sistema nervioso, la regulación hormonal es lenta y menos precisa.

Hormonas

Las hormonas son mediadores químicos los cuales coordinan el metabolismo celular y

contribuyen a la homeostasis. El término "hormona" fue utilizado por primera vez por E. H. Starling en 1905 para describir a la hormona gastrointestinal secretina, un péptido hormonal secretado por el duodeno.



I.4 Introducción (iv)

Estas preguntas incluyen algunas de las propiedades de las hormonas.
Conteste, señalando con el cursor las opciones verdadero o falso para cada aseveración.

Las Hormonas son:

Fisiológicamente Activas	☐ Verdadero ☐ Falso	
Secretadas por glándulas exócrinas	☐ Verdadero ☐ Falso	
Transportadas a todas las células	☐ Verdadero ☐ Falso	
Activas en cantidades a nivel de trazas	☐ Verdadero ☐ Falso	
Compuestos inorgánicos	☐ Verdadero ☐ Falso	

Reiniciar Respuesta

I.5 Introducción (v)

En el siguiente cuadro, relacione la hormona con la glándula que la secreta.

 Pancreas		 Pituitaria Posterior	
 Pituitaria Anterior		 Intestino Delgado	
 Tiroides		 Glándulas Adrenales	
 Hipotálamo			
Retroalimentación			

Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)

Hormona liberadora de tirotropina (TRH)

Hormona liberadora de hormona de crecimiento

Hormona Antidiurética (ADH)

Triyodotironina (T3)

Hormona Inhibidora de prolactina (PIH)

Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Hormona foliculo estimulante (FSH)

Insulina

Cortisol

Oxitocina

Aldosterona

Tiroxina

Adrenalina

Calcitonina

Secretina

Somatostatina

Colesistoquinina

Hormona de crecimiento

Glucagon

Información relevante para el estudiante

Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)

La hormona adrenocorticotrófica es secretada por la glándula pituitaria anterior (adenohipófisis) y estimula el crecimiento de la corteza adrenal y la secreción de corticosteroides como el cortisol y la hidrocortisona.

Hormona liberadora de tirotropina (TRH)

La hormona liberadora de la tirotropina es un péptido de 3 aminoácidos, es una neurohormona secretada por el hipotálamo, la cual estimula la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) desde la pituitaria anterior (adenohipófisis) y también estimula la secreción de prolactina.

Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)

La hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) es un péptido hormonal secretado por el hipotálamo que llega a través de la sangre portal a la pituitaria anterior. Su secreción es pulsátil y coincide con la secreción de la hormona de crecimiento.

Hormona anti-diurética (ADH)

Es un péptido de 9 aminoácidos sintetizado en el hipotálamo y almacenado en el lóbulo posterior de la neurohipófisis. Se libera en respuesta a un aumento de la osmolaridad plasmática o a un descenso de la presión arterial.

Prolactina (PR)

La prolactina (PR) es una hormona secretada por la pituitaria anterior y su secreción esta controlada por la hormona liberadora de prolactina.

Hormona inhibidora de prolactina (PIH)

La dopamina es la hormona que inhibe la secreción de prolactina en el hipotálamo, por lo que también se le denomina hormona inhibidora de prolactina.

Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

La TSH también conocida como tirotropina es una glicoproteína secretada por la pituitaria anterior que estimula a las glándulas tiroideas para secretar tiroxina y triyodotironina.

Hormona de crecimiento (GH)

La hormona de crecimiento es un péptido de 191 aminoácidos secretada en la pituitaria anterior, la cual promueve el crecimiento somático y tiene un papel en la regulación del metabolismo.

Hormona folículo estimulante (FSH)

La hormona folículo estimulante es una glicoproteína proveniente de la pituitaria anterior la cual estimula el crecimiento y secreción de los folículos ováricos en hembras y la producción de esperma en machos.

Insulina

La insulina es una hormona peptídica con una estructura de doble cadena con 21 y 30 aminoácidos en cada cadena. Es secretada en las células β del páncreas. Sus principales efectos son promover la captura celular de glucosa, la lipogénesis y la glucogénesis.

Oxitocina

La oxitocina es un péptido de 9 aminoácidos secretados por la pituitaria posterior, sus principales efectos son estimular las contracciones uterinas durante el trabajo de parto y la eyeción de la leche.

Tiroxina (T4)

La tiroxina (tetrayodotironina; T4) es producida por yodación de residuos de tirosina en las glándulas tiroideas, estimula la síntesis de proteínas, promueve la maduración del sistema nervioso y aumenta el metabolismo celular.

Tri-yodotironina (T3)

La triyodotironina es secretada por las glándulas tiroideas, la mayor parte se deriva de T4 en los tejidos periféricos por la eliminación de un yodo. Tiene efectos similares a la T4.

Calcitonina

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos secretado por las células C en las glándulas tiroideas, en respuesta a un aumento en la concentración de iones de calcio en el plasma. Sus efectos son disminuir los niveles de calcio circulante, inhibir la resorción ósea y aumentar la excreción de calcio en la orina.

Somatostatina (SST)

La somatostatina (hormona inhibidora de la hormona de crecimiento) es un péptido secretado por el hipotálamo que pasa vía portal hipofisaria a la hipófisis. Inhibe la secreción de la hormona de crecimiento en la pituitaria anterior. La somatostatina también es secretada por las células D en los islotes pancreáticos, ejerce efectos locales (paracrinos) en estas células que inhiben la secreción de insulina y glucagon.

Cortisol

El cortisol es uno de los glucocorticoides secretados por células en la corteza adrenal. Esta hormona actúa en el hígado y células musculares regulando el metabolismo de la glucosa.

Aldosterona

La aldosterona es un mineralocorticoide secretado por la corteza adrenal. Esta hormona actúa en los riñones para regular el balance de sodio y potasio.

Adrenalina

Adrenalina (epinefrina) es una catecolamina secretada por la médula adrenal. Imita los efectos de la noradrenalina liberada en las terminales nerviosas simpáticas y entre sus efectos fisiológicos participa en la respuesta de huida o ataque ("flight or fight response").

Secretina

La secretina es un péptido hormonal liberado por las células que recubren el duodeno. Estimula al páncreas para producir $\text{H}^+\text{CO}_3^{-2}$ y estimula la producción de bilis.

Colecistoquinina

La colecistoquinina es una hormona peptídica secretada por células que cubren el duodeno. Estimula al páncreas para secretar enzimas que causan que la vesícula biliar se contraiga y secrete bilis.

Glucagon

El glucagon es un péptido de 29 aminoácidos secretado por las células α en los islotes pancreáticos, sus principales efectos son promover la hidrólisis del glucógeno y la grasa almacenada.

II. PROPIEDADES QUÍMICAS DE LAS HORMONAS (menú)

Las hormonas son moléculas biológicas que tienen una estructura química diversa, pero pueden agruparse en tres grandes categorías:

II.1 Péptidos y glicoproteínas

II.2 Esteroides

II.3 Aminas

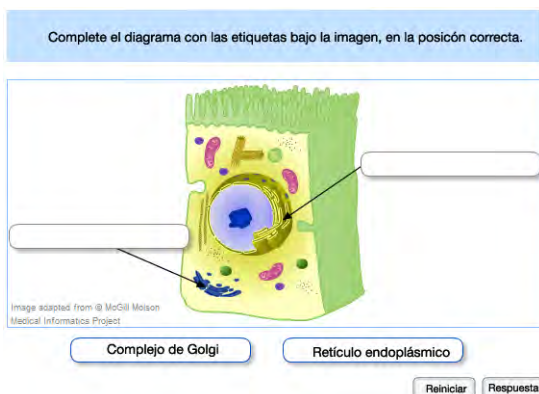
II.1 Péptidos y glicoproteínas (i)

Este es el grupo más numeroso de hormonas. Más del 80% pertenece a este grupo. Varían en tamaño desde péptidos pequeños de 3 aminoácidos a proteínas (> 200 amino ácidos).

II.1 Péptidos y glicoproteínas (ii)

¿Como se producen estas hormonas?

- Son sintetizadas a partir de pro-hormonas (de peso molecular mayor) en el retículo endoplásmico.
- Son transferidas al complejo de Golgi donde son almacenadas dentro de gránulos secretores.
- Son convertidas a hormonas activas por un cambio enzimático de una pro-proteína.



II.1 Péptidos y glicoproteínas (iii)

¿Cómo son liberados?

- La liberación ocurre cuando los gránulos se fusionan con la membrana celular y son segregados.
- Un aumento en la concentración de iones de calcio intracelular estimula el proceso de liberación.
- La hormona activa, es entonces liberada en la circulación.

II.1 Péptidos y glicoproteínas (iv)

Estas hormonas se enfrentan a varios problemas para llevar a cabo su función.

Problema 1. Su transporte dentro del torrente sanguíneo

Las hormonas son secretadas en la sangre que es un fluido acuoso. Para ser transportadas de manera efectiva deben ser solubles en agua o unirse a algo en el plasma (frecuentemente una proteína) que las transforma en moléculas solubles en agua.

Problema 2. El blanco de la membrana celular

Para modificar la función de sus células blanco, las hormonas deben ejercer sus efectos dentro de la célula. Si la membrana celular es impenetrable para algunas hormonas, ¿cómo pueden ejercer sus efectos dentro de la célula?

Problema 3. El fluido intracelular

Asumiendo que la hormona es capaz de entrar a la célula blanco, un problema adicional es que el fluido intracelular es acuoso. Este es un problema que particularmente se presenta para las hormonas solubles en lípidos.

II.1 Péptidos y glicoproteínas (v)

¿Por cuanto tiempo las hormonas pépticas permanecen activas?

- Las hormonas pépticas tienen vida media (T_{1/2}) corta (por ejemplo, para la insulina es de 7 minutos).
- Por esta razón, producen reacciones rápidas y de corta duración.
- Las hormonas glicoprotéicas como la TSH, LH y FSH tienen tiempos de vida media más largos (por ejemplo, para TSH es de 180 minutos).

II.1 Péptidos y glicoproteínas (vi)

¿Cómo son inactivadas estas hormonas?

- Degradadas por proteasas en la circulación.
- Por inactivación mediante proteasas lisosomales, después de su unión al receptor.
- Las hormonas glicoprotéicas son inactivadas en el hígado.

II.2 Esteroides

II.2 Esteroides (i)

- Ejemplos de hormonas esteroides incluyen a las hormonas sexuales, corticosteroides y aldosterona.

¿Cómo son sintetizadas las hormonas esteroides?

- Las hormonas esteroides son derivadas del colesterol.
- Estas no se almacenan sino que son secretadas conforme son sintetizadas.

II.2 Esteroides (ii)

¿Cómo son transportados en el torrente sanguíneo?

- Las hormonas esteroides no son solubles en agua.
- Son transportadas en la sangre unidas a proteínas de transporte.
- Algunas proteínas tienen funciones de transporte específicas en la sangre (por ejemplo la transcortina que transporta al cortisol).
- Algunas hormonas se unen a proteínas inespecíficas como la albúmina.
- La unión a proteínas protege a la hormona de su metabolismo y de su excreción renal.

II.2 Esteroides (iii)

¿Cómo se inactivan?

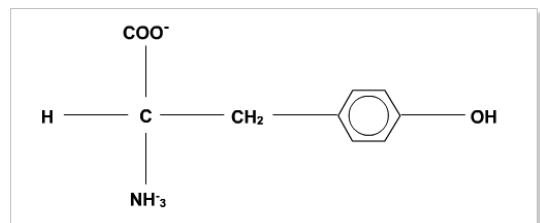
- Los esteroides son inactivados en el hígado.
- Sus acciones tienen un comienzo de acción lento pero sus efectos son más duraderos que las hormonas peptídicas.

II.3 Aminas

II.3 Derivados de aminoácidos (i)

Estas hormonas son derivadas del aminoácido tirosina.

Tirosina



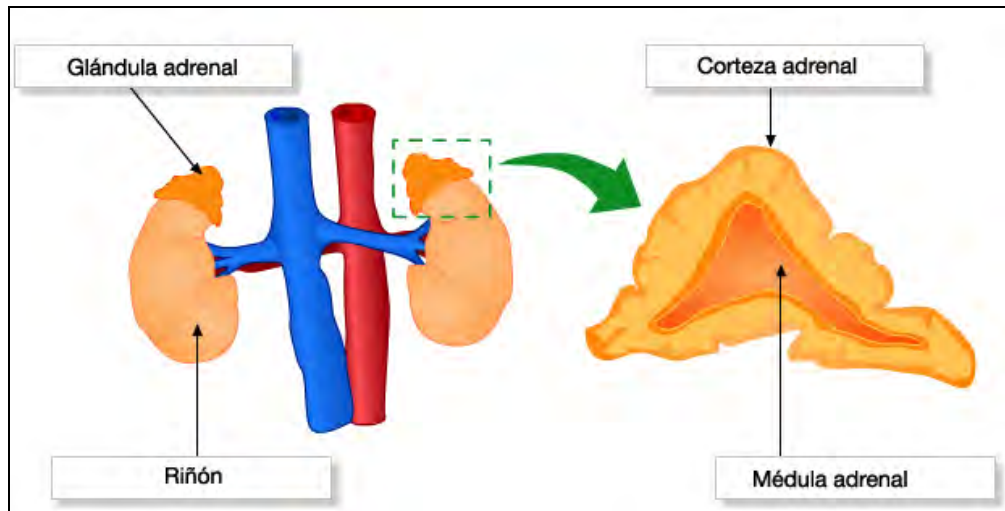
Hay dos grupos principales de estas hormonas:

- **Catecolaminas**
- **Hormonas tiroideas**

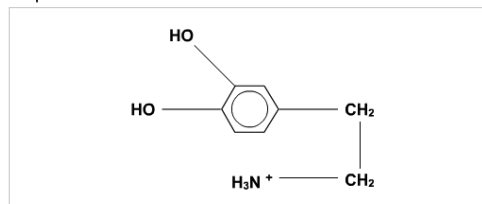
II.3 Derivados de aminoácidos (ii)

Catecolaminas

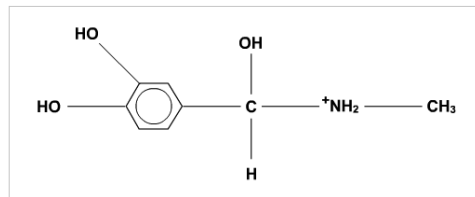
- Las hormonas catecolaminas son dopamina, adrenalina, y noradrenalina.
- Son sintetizados en gránulos contenidos en las células en la médula adrenal.
- Son solubles en agua y no pueden difundir fácilmente dentro de las células.



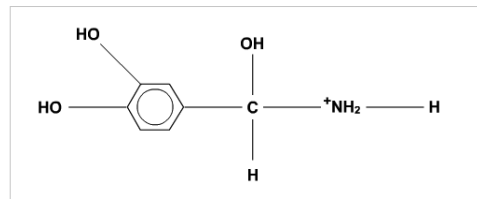
Dopamina



Adrenalina



Noradrenalina

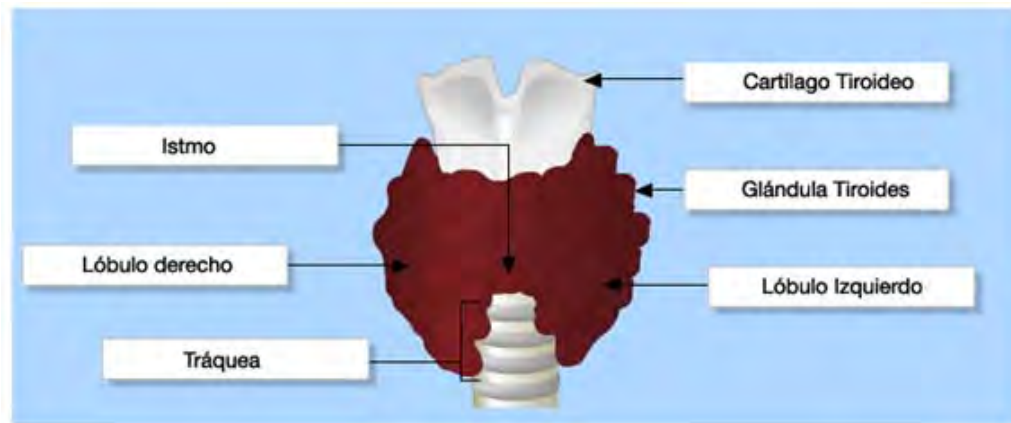


II.3 Derivados de aminoácidos (iii)

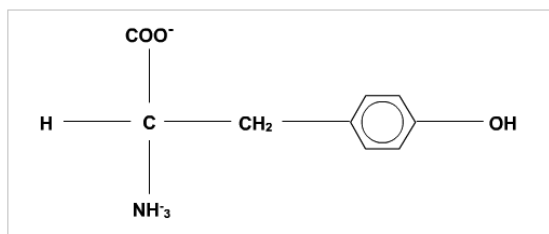
Hormonas tiroideas

• Las hormonas tiroideas son tiroxina o tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3) que son derivados yodados de tirosina.

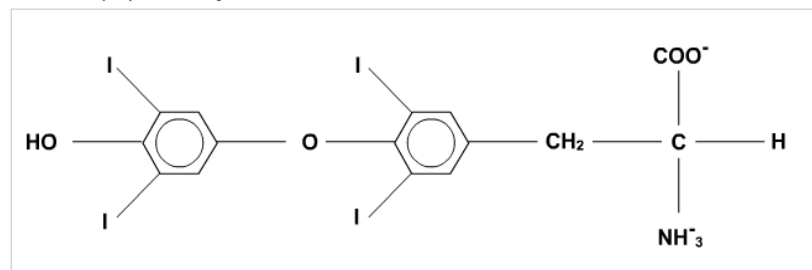
- Son sintetizados por las glándulas tiroideas.
- T4 y T3 son almacenados como tiroglobulina (una glicoproteína de alto peso molecular) antes de su liberación.
- Son solubles en lípidos y son capaces de difundir a través de las membranas celulares.



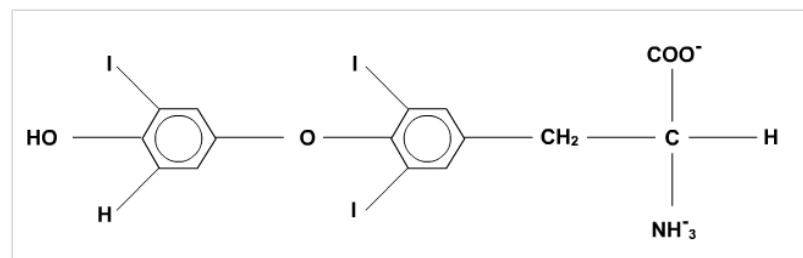
Tirosina



Tiroxina (T4) – Tetra-yodotironina



Triyodotironina (T3)



II.4 Actividad (i). Cuestionario. Verdadero/Falso

Veamos su grado de comprensión; conteste señalando con el cursor, verdadero o falso en cada enunciado.

Una hormona difundirá fácilmente a través de la membrana celular si es:

Una molécula polar	☐ Verdadero
	☐ Falso
Una molécula hidrofóbica	☐ Verdadero
	☐ Falso
Soluble en agua	☐ Verdadero
	☐ Falso
Una molécula hidrofílica	☐ Verdadero
	☐ Falso
Una molécula hidrofóbica grande	☐ Verdadero
	☐ Falso

Reiniciar Respuesta

II.4 Actividad (ii). Cuestionario. Verdadero/Falso

Las siguientes preguntas se refieren a las propiedades de las hormonas esteroideas. Marque si la aseveración es verdadera o falsa.

Las hormonas esteroideas son...

Proteínas muy grandes para difundir a través de los poros membranales	☐ Verdadero	
	☐ Falso	
Solubles en agua	☐ Verdadero	
	☐ Falso	
Moléculas no polares	☐ Verdadero	
	☐ Falso	

Reiniciar Respuesta

II.4 Actividad (iii). Cuestionario. Verdadero/Falso

Las siguientes preguntas se refieren a las propiedades de las hormonas peptídicas. Marque si la aseveración es verdadera o falsa.

Las hormonas peptídicas

Son transportadas en la sangre unidas a proteínas plasmáticas	☐ Verdadero ☐ Falso	
Producen sus efectos por unión a receptores intracelulares	☐ Verdadero ☐ Falso	
Incluyen hormonas como insulina, ADH, gastrina y cortisol	☐ Verdadero ☐ Falso	
Sus mecanismos son por la vía de segundos mensajeros	☐ Verdadero ☐ Falso	
Son sintetizados desde colesterol	☐ Verdadero ☐ Falso	

II.4 Actividad (iv). Correlación

Instrucciones:

En la siguiente pantalla se presenta una lista de hormonas (lado derecho). Coloque cada hormona en el encabezado que mejor describa su estructura química. Al final se desplegará

información adicional de este ejercicio. Puede utilizar el botón para mostrar las respuestas si requiere de información adicional.

Anote la relación de la hormona con su estructura química.

Péptidos	Esteroides	Aminas
		Hormona Paratiroidea (PTH)
		Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH)
		Hormona de Crecimiento (GH)
		Hormona Anti-diurética (ADH)
		Hormona Luteinizante (LH)
		Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH)
		Hormona Foliculo Estimulante (FSH)
		Nor-adrenalina (NA)
		Tri-Iodotironina (T3)
		Tetraiodotironina (T4)
		Insulina
		Cortisol
		Oxitocina
		Aldosterona
		Progesterona
		Dopamina
		Nor-epinefrina
		Estrógenos
		Gastrina
		Epinefrina
		Testosterona
		Glucagon

Retroalimentación

Información relevante para el estudiante

Hormona paratiroidea (PTH)

La hormona paratiroidea (PTH) es un péptido de 84 aminoácidos, secretada por las glándulas paratiroides. Sus principales efectos son aumentar las concentraciones sanguíneas de calcio.

Hormona de crecimiento (GH)

La hormona de crecimiento es un polipéptido de 191 aminoácidos, es secretada desde la pituitaria anterior, promueve el crecimiento somático e interviene en la regulación del metabolismo.

Hormona luteinizante (LH)

La LH es una glicoproteína que estimula la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en las hembras, y en los testículos de los machos, la secreción de las hormonas masculinas. En machos algunas veces es llamada hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH).

Hormona liberadora de la tirotropina (TRH)

La TRH es un péptido pequeño de 3 aminoácidos. Es una neurohormona secretada por el hipotálamo y estimula la secreción de TSH desde la pituitaria anterior. También estimula la secreción de prolactina.

Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

La TSH es una glicoproteína secretada por la pituitaria anterior, estimula a la glándula tiroides para secretar T4 y T3.

Hormona antidiurética (ADH)

La ADH es un péptido de 9 aminoácidos secretada por la pituitaria posterior (neurohipófisis). Sus principales efectos son la retención de agua y la vasoconstricción. Tiene una estructura similar a la de la oxitocina.

Hormona folículo estimulante (FSH)

La FSH es una glicoproteína que estimula el crecimiento y secreción de los folículos ováricos en las hembras y la producción de espermatozoides en los machos.

Noradrenalina (NA)

La noradrenalina es una catecolamina derivada de la tirosina y secretada por las células cromafines de la médula adrenal la cual también secreta adrenalina. Estas células secretan aproximadamente cuatro veces más

adrenalina que noradrenalina. Tiene acciones simpatomiméticas similares a las de la adrenalina.

Triyodotironina (T3)

Aunque algo de la triyodotironina (T3) es secretada por las glándulas tiroideas, la mayoría se deriva de T4 en los tejidos periféricos por la eliminación de yodo. Tiene efectos similares a los de T4.

Tetrayodotironina (T4)

La tetrayodotironina es producida por yodación de residuos de tirosina en las glándulas tiroideas. Estimula la síntesis proteica, promueve la maduración del sistema nervioso e incrementa la tasa metabólica.

Insulina

La insulina tiene una estructura de doble cadena, una con 21 aminoácidos y la otra con 30. Es secretada por las células β en los islotes pancreáticos. Sus principales efectos son promover la captura celular de glucosa, la lipogénesis y la glicogénesis.

Cortisol

El cortisol es uno de los glucocorticoides secretados por células en la corteza adrenal. Esta hormona actúa en células del hígado y del músculo para regular el metabolismo de la glucosa.

Oxitocina

La oxitocina es un péptido de 9 aminoácidos secretada por la pituitaria posterior (neurohipófisis). Sus principales efectos son estimular las contracciones uterinas durante el trabajo de parto y la eyección de leche.

Aldosterona

La aldosterona es un mineralocorticoide secretado por la corteza adrenal. Esta hormona actúa en el riñón para regular el balance de Na^+ y K^+ .

Progesterona

La progesterona es secretada por los ovarios.

Dopamina

La dopamina es una catecolamina precursor de la noradrenalina. Ha sido identificada como

la hormona inhibidora de la prolactina (HIP) la cual regula la liberación de la prolactina y de la hormona de crecimiento en la pituitaria anterior.

Norepinefrina

La norepinefrina es otro nombre utilizado para la noradrenalina.

Estrógenos

El 17β -estradiol es el principal estrógeno producido por los ovarios.

Gastrina

La gastrina es un péptido que está presente en dos formas, una es la gastrina “grande” (34

aminoácidos) y la otra es la gastrina “pequeña” (17 aminoácidos). Es secretada desde el tracto gastrointestinal, estimula la secreción de ácido gástrico y la motilidad gástrica. Es similar en estructura a la colecistoquinina (CCK).

Epinefrina

La epinefrina es otro nombre utilizado para la adrenalina.

Testosterona

La testosterona es secretada en las testículos y produce los caracteres sexuales secundarios en los machos.

III. MECANISMOS CELULARES DE LA ACCIÓN HORMONAL (menú)

III.1 Hormonas peptídicas y catecolaminas

III.2 Hormonas esteroideas y tiroideas

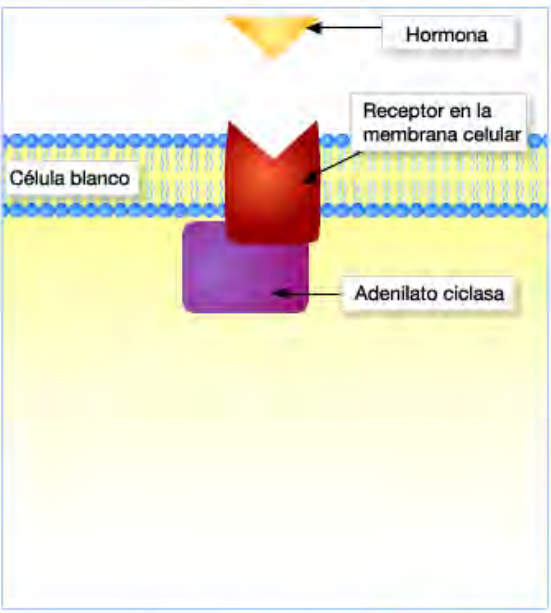
III.1 Hormonas peptídicas y catecolaminas. Actividad (i)

Etapa 1 de 4

Las hormonas péptidicas y catecolaminas actúan vía segundos mensajeros.

Debido a que estas hormonas son moléculas grandes muy solubles en agua, no pueden difundir mediante procesos de difusión simple a través de las membranas. Ellas producen sus efectos a través de la unión a receptores de membrana en las células blanco.

Pulse el botón Play para ver esto en acción.



El diagrama ilustra el mecanismo de acción de una hormona peptídica. Una hormona (representada por una molécula amarilla) se une a un receptor en la membrana celular (representado por una estructura roja). Este receptor está conectado a la adenilato ciclasa (representada por una estructura púrpura) que se encuentra en el interior de la célula. La adenilato ciclasa produce segundos mensajeros que activan la respuesta celular. El diagrama está etiquetado con 'Hormona', 'Receptor en la membrana celular', 'Célula blanco' y 'Adenilato ciclasa'.

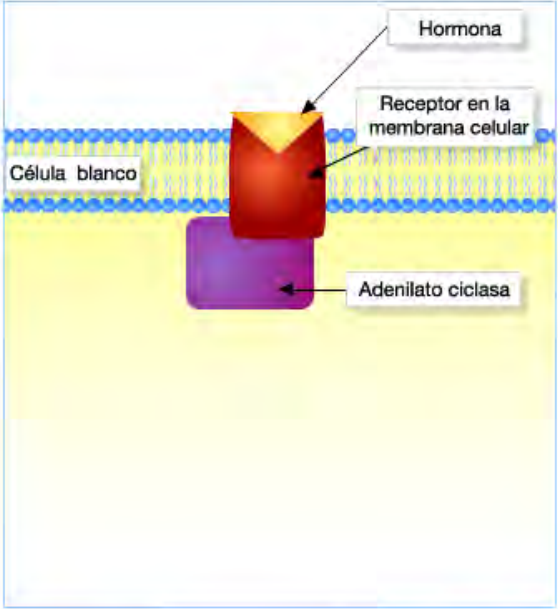
Anterior Siguiente > Play

Etapa 2 de 4

Cuando la hormona se une a sus receptores en las células blanco, activa a la enzima membranal adenilato ciclasa.

Esto convierte al ATP intracelular (Adenosin trifosfato) en AMP cíclico (Adenosin monofosfato cíclico)

Pulse el botón Play para ver esto en acción.



The diagram illustrates a cell membrane with a blue lipid bilayer. A red and yellow envelope-shaped hormone is shown binding to a purple rectangular receptor embedded in the membrane. Below the membrane, a purple rectangular enzyme labeled 'Adenilato ciclasa' is shown. The entire scene is set against a light yellow background representing the cytoplasm. Labels with arrows point to the hormone, the receptor, and the enzyme. The text 'Célula blanco' is also present.

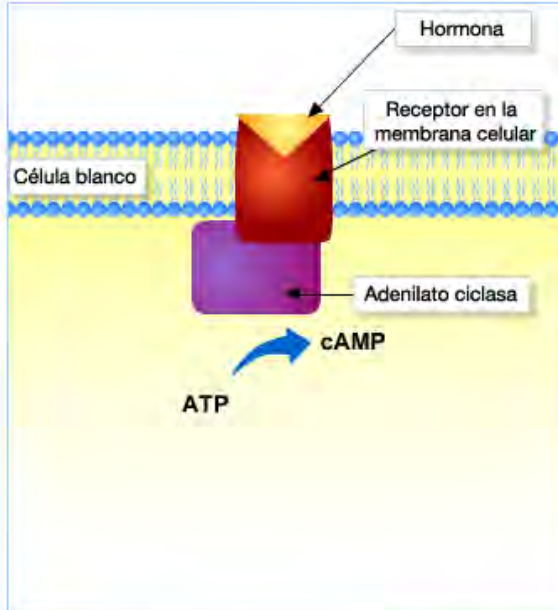
At the bottom of the interface are three buttons: 'Anterior', 'Siguiente >', and 'Play'.

Etapa 3 de 4

El AMPc actúa como un segundo mensajero y activa o inactiva a una proteína cinasa en el citoplasma.

Después la proteína cinasa cataliza la fosforilación de diferentes proteínas en las células blanco. Estos eventos pueden activar o inhibir enzimas, cambiando el metabolismo celular.

Pulse el botón Play para ver esto en acción.



This diagram is similar to the previous one, showing the hormone bound to the receptor and the adenylate cyclase enzyme. However, a blue arrow now points from the enzyme towards the text 'cAMP'. Below this, the text 'ATP' is shown, indicating the conversion of ATP to cAMP. The labels for the hormone, receptor, and enzyme are still present.

At the bottom of the interface are three buttons: 'Anterior', 'Siguiente >', and 'Play'.

Etapa 4 de 4

En este proceso la hormona es el "primer mensajero" y AMPc el "segundo mensajero". Además del AMPc, se conocen otros segundos mensajeros importantes en la acción de las hormonas.

GMPC: Monofosfato cíclico de guanosina. La enzima de unión membranar es la guanilato ciclasa la cual cataliza la conversión de GTP a GMPC. La guanilato ciclasa se acopla al receptor mediante una proteína-G.

DAG/IP3: Algunas hormonas interactúan con receptores que regulan el ciclo del fosfatidil inositol. Esto produce dos mensajeros intracelulares el DAG (diacilglicerol) y el IP3 (inositol trifosfato). Los receptores hormonales están acoplados a una enzima fosfoinositidasa mediante proteínas-G. DAG activa a la proteína cinasa C, una enzima reguladora importante. IP3 causa la liberación de Ca^{++} del retículo endoplásmico para producir sus efectos fisiológicos.

Diagrama de la vía de señalización cAMP:

- Hormona
- Receptor en la membrana celular
- Adenilato ciclasa
- cAMP
- ATP
- Activa Proteína Cinasa
- Altera el Metabolismo Celular

« Atras Sigüente » Play

III.1 Hormonas peptídicas y catecolaminas. Actividad (ii)

Etapa 1 de 4

Mecanismo de acoplamiento de la proteína-G.

La unión de la hormona al sitio receptor activa la enzima adenilato ciclasa por un mecanismo de acoplamiento con la proteína-G.

Diagrama del mecanismo de acoplamiento de la proteína-G:

- Hormona
- Receptor
- Membrana celular
- Proteína G
- Adenilato ciclasa
- ATP

« Atras Sigüente » Play

Etapa 2 de 4

Las proteínas G están formadas por tres subunidades α , β y γ . La subunidad α es la más larga y está unida a GDP.

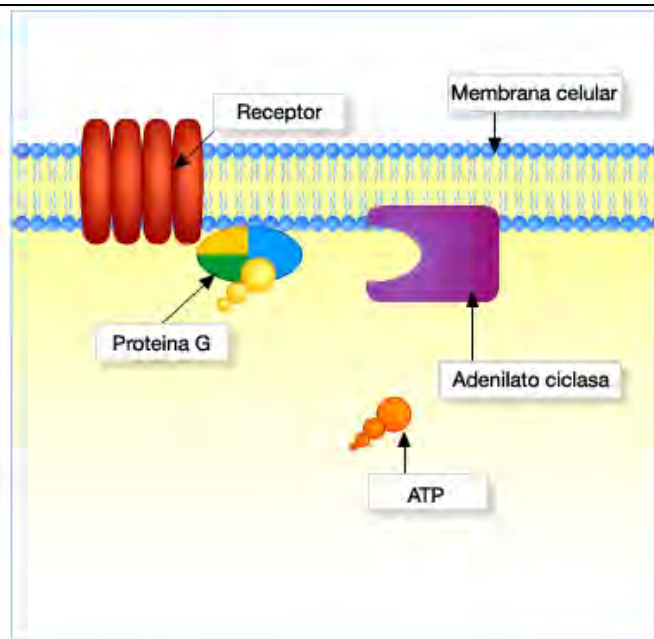
Cuando la hormona se une al receptor; GDP se intercambia a GTP y la subunidad α se separa del complejo β/γ activando la adenilato ciclasa.

Esta enzima convierte al ATP en AMPc

Proteínas-G: Hay un gran número de proteínas-G que se identifican mediante sus subíndices por ejemplo: Gs, Gi, Gq y Gt.

GDP: Difosfato de guanosina

GTP: Trifosfato de guanosina



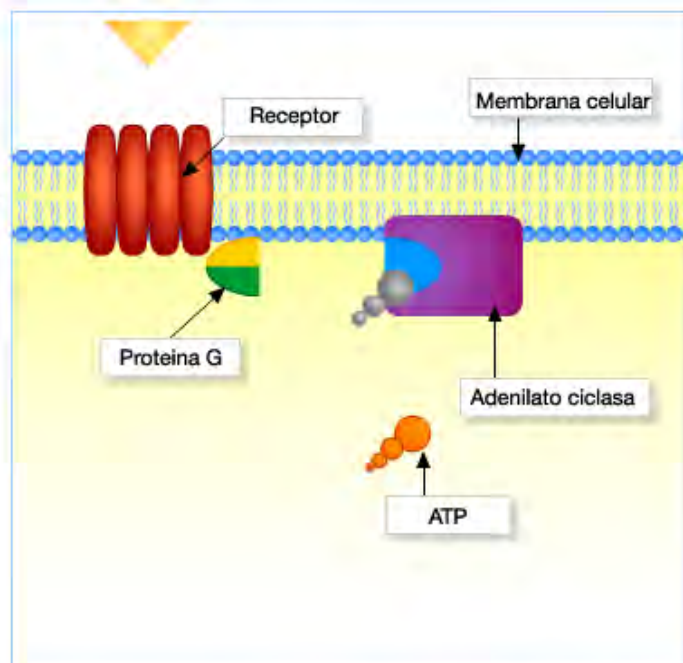
« Atras

Siguiente »

Play

Etapa 3 de 4

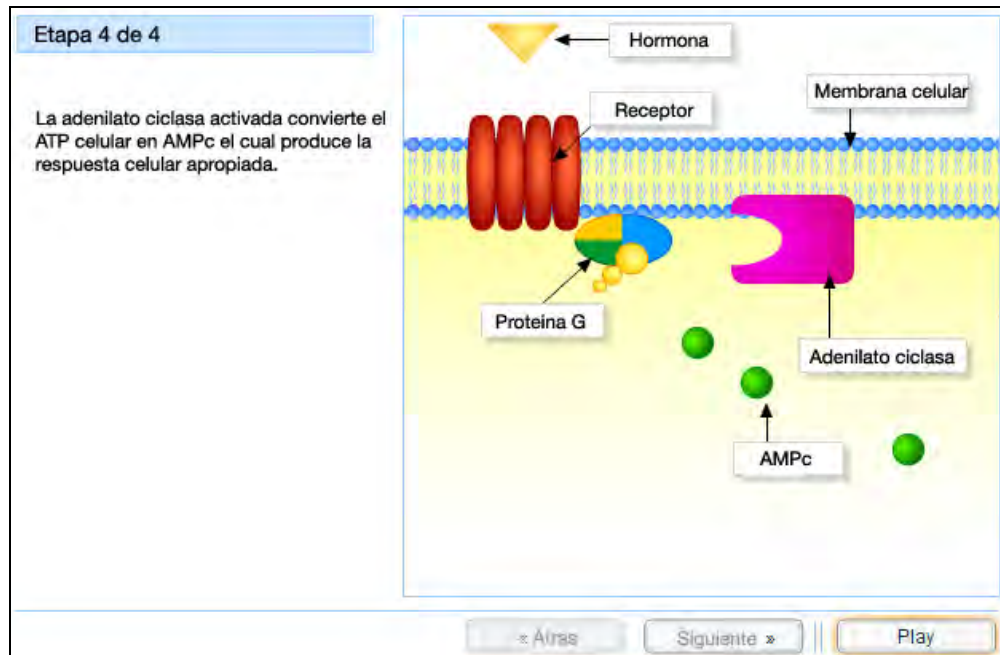
La subunidad α tiene actividad GTP-asa y convierte GTP a GDP dando lugar a que la subunidad α se re-asocie con las subunidades del complejo β/γ terminando la activación de la enzima.



« Atras

Siguiente »

Play



III.1 Hormonas peptídicas y catecolaminas. Actividad (iii)

Complete la tabla colocando cada etapa de acción de las hormonas peptídicas en el orden correcto. Ubique cada etapa de la parte final del cuadro en el sitio que le corresponde.

Etapa	Acción de la Hormona Peptídica
	El ATP es convertido a AMPc
	La hormona se une a la membrana celular
	Se altera el metabolismo celular
	Una enzima unida a la membrana (ej. adenilato ciclasa) se activa.
	La enzima protein cinasa se activa

Etapa 1 Etapa 2 Etapa 3 Etapa 4 Etapa 5

Reiniciar Respuesta

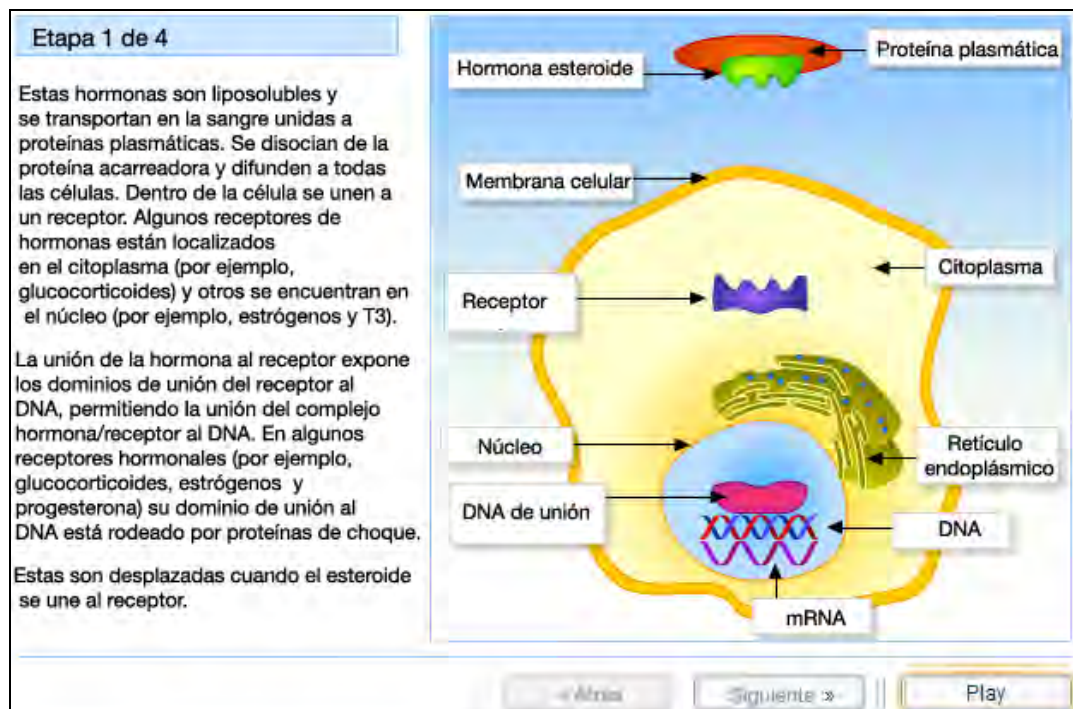
III.1 Hormonas peptídicas y catecolaminas (iv)

Estas preguntas comprenden algunas propiedades de los segundos mensajeros. Intente contestarlas marcando verdadero o falso en el espacio junto a cada enunciado.

Los segundos mensajeros son

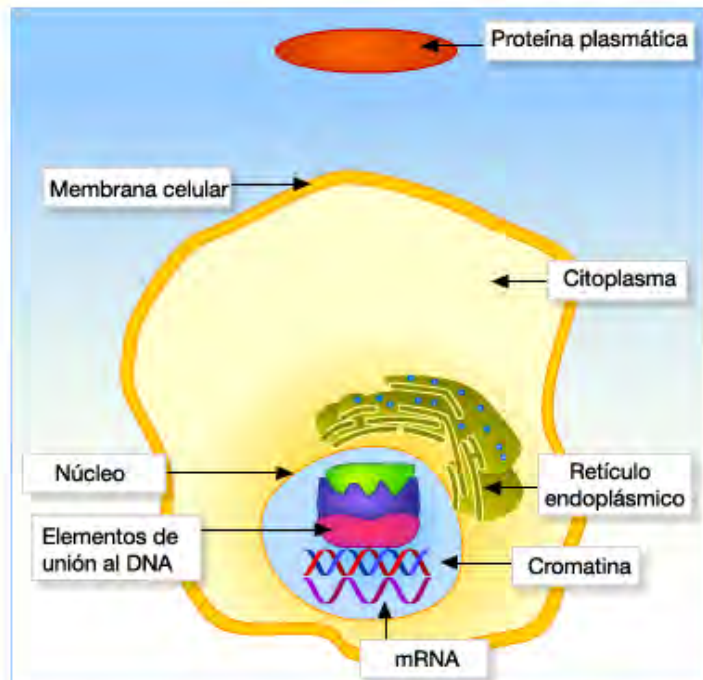
Formados como resultado de la activación hormonal de receptores en la membrana celular.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Formados cuando las proteínas -G actúan sobre moléculas intracelulares como ATP o GTP	☐ Verdadero ☐ Falso	
Moléculas como AMPc, DAG, IP3, GMPc	☐ Verdadero ☐ Falso	
Involucrados en el mecanismo de acción de hormonas esteroides	☐ Verdadero ☐ Falso	
Involucrados en el mecanismo de acción de catecolaminas	☐ Verdadero ☐ Falso	

III.2 Hormonas esteroides y hormonas tiroideas. Actividad (i)



Etapa 2 de 4

El complejo hormona/receptor se une a la cromatina en el núcleo y activa genes específicos produciendo la transcripción del mRNA.



« Atras

Siguiente »

Play

Etapa 3 de 4

El mRNA recién formado deja el núcleo y viaja a los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso en donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas.

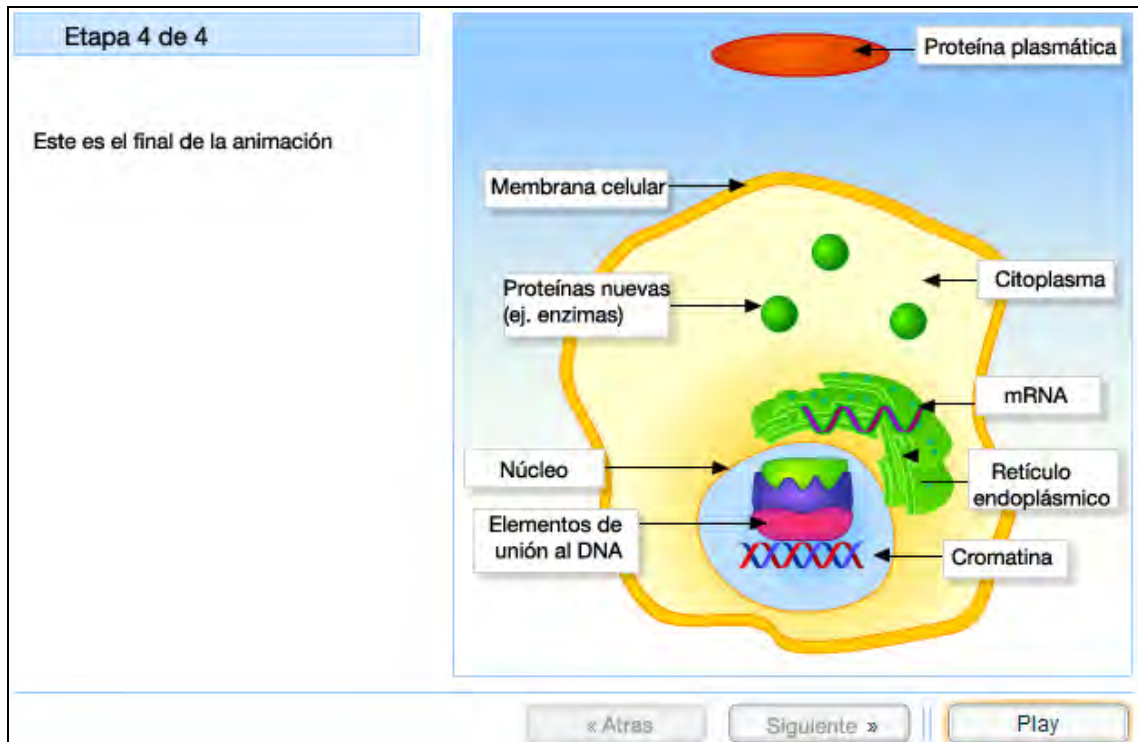
Algunas de estas proteínas recién sintetizadas pueden ser enzimas cuyos efectos en el metabolismo celular constituyen las respuestas atribuibles a la hormona esteroide específica en cuestión.



« Atras

Siguiente »

Play



III.2 Hormonas esteroides y hormonas tiroideas. Actividad (ii)

Complete la tabla colocando cada etapa de acción de las hormonas esteroides en el orden correcto. Ubique cada etapa de la parte final del cuadro en el sitio que le corresponde.

Etapa	Acción de las hormonas esteroides
	El complejo hormona-receptor se une a genes específicos del DNA.
	La hormona difunde a través de la membrana celular.
	Se altera el metabolismo celular.
	El mRNA se mueve a los ribosomas
	El complejo hormona-receptor se mueve al núcleo.
	Son sintetizadas nuevas proteínas.
	La hormona se une a un receptor intracelular.
	El mRNA es formado.

Etapa 1 Etapa 2 Etapa 3 Etapa 4 Etapa 5 Etapa 6 Etapa 7 Etapa 8

Reiniciar Respuesta

III.2 Hormonas esteroides y hormonas tiroideas. Cuestionario. Actividad (iii)

Estas preguntas comprenden algunas propiedades de las hormonas esteroides.
Intente contestarlas marcando verdadero o falso en el espacio junto a cada enunciado.

Las hormonas esteroides

Son transportadas en la sangre unidas a proteínas plasmáticas.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Ejercen sus efectos por unión a receptores intracelulares.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Ejercen sus efectos por mecanismos vía segundos mensajeros.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Incluyen: aldosterona, tiroxina, testosterona y progesterona.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Son sintetizadas desde colesterol.	☐ Verdadero ☐ Falso	

IV. HIPOTÁLAMO-GLÁDULA PITUITARIA

IV.1 Introducción

IV.2 Lóbulo Posterior (neurohipófisis)

IV.3 Lóbulo Anterior (adenohipófisis)

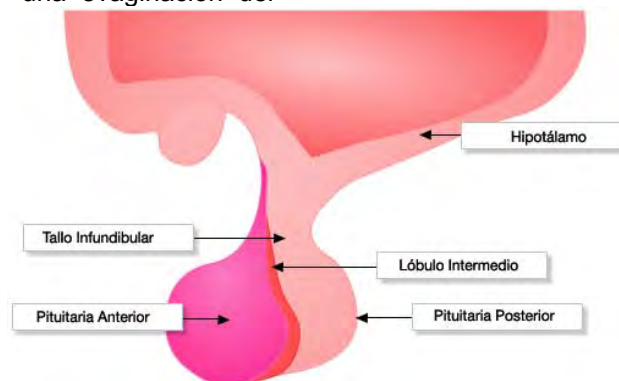
IV.4 Actividades

IV.1 Introducción (i)

Glándula pituitaria (Hipófisis)

La glándula pituitaria esta compuesta de tres lóbulos, cada uno de los cuales funciona como glándula endocrina separada. Se forma en el embrión a partir de una evaginación del

hipotálamo el cual se convierte en el infundíbulo y lóbulo posterior y una evaginación de la cavidad oral (bolsa de Rathke) la cual forma los lóbulos anterior e intermedio.



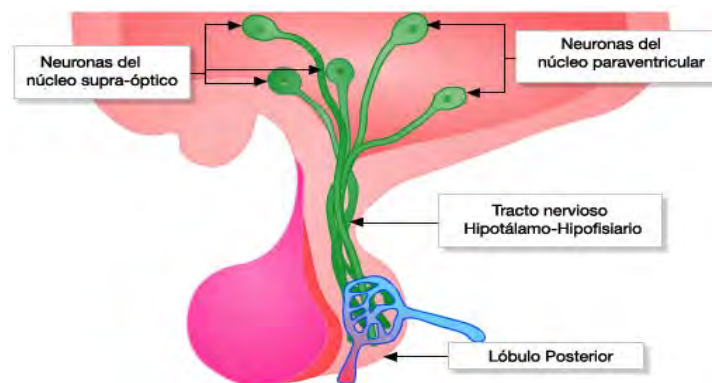
IV.1 Introducción. (ii). Aspectos esenciales acerca de la pituitaria

- Estructura pequeña (1 cm de diámetro: 0.5-1.0g) situada por debajo del hipotálamo
- Regulada por el hipotálamo
- Comprende:
 - a) lóbulo anterior (adenohipófisis; parte distal)
 - b) lóbulo posterior (neurohipófisis; parte nerviosa)
 - c) lóbulo intermedio (vestigial en humanos)

IV.2 El lóbulo posterior (iii)

Las hormonas son almacenadas en gránulos neurosecretores en las terminaciones nerviosas que inervan vasos sanguíneos pequeños en el lóbulo posterior (neurohipófisis).

Son liberadas con la neurofisisina a la circulación por potenciales de acción propagados en las células nerviosas.



IV.2 El lóbulo posterior (i)

Secreta dos neurohormonas (péptidos pequeños), la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina.

- Las dos hormonas son sintetizadas en los cuerpos de células nerviosas de dos poblaciones de neuronas hipotálamicas en el núcleo supra-óptico y en el núcleo paraventricular.

IV.2 El lóbulo posterior (ii)

- Los axones de éstas neuronas se proyectan hacia abajo dentro del lóbulo posterior para formar el tracto nervioso hipotálamo-hipofisario.
- Las células secretoras de ADH y de oxitocina se encuentran en ambos núcleos.
- Las hormonas son transportadas a lo largo de los axones unidas a una proteína grande que es la neurofisisina.

IV.2 El lóbulo posterior (iv)

El lóbulo posterior secreta dos neurohormonas. Estas son:

- **Hormona anti-diurética (ADH) o arginina vasopresina (AVP)**
- **Oxitocina**

IV.2 El lóbulo posterior (v) Hormona anti-diurética (ADH) Aspectos esenciales (i)

- Péptido pequeño (9 aminoácidos).
- Vida media corta (10 minutos), metabolizada en hígado y riñón.
- Secretada cuando la osmolaridad sanguínea se incrementa debido a la deshidratación.
- Un cambio en la osmolaridad es detectado por los osmoreceptores (neuronas hipotálamicas especializadas) las cuales hacen sinapsis principalmente con neuronas supraópticas.

Información relevante para el estudiante

Osmolaridad.

La osmolaridad es la presión osmótica de una solución (osmoles o miliosmoles por kg de agua). La sangre tiene una osmolaridad de 285-295 mOsm/kg debido a las concentraciones de electrolitos osmóticamente activos (por ej. Na⁺, Cl⁻) y no electrolitos (por ejem. glucosa, urea).

Osmoreceptores

Los osmoreceptores son neuronas especializadas que se encuentran principalmente en el hipotálamo anterior. Cuando la osmolaridad plasmática se eleva por arriba de 285 mOsm/kg la frecuencia de los potenciales de acción generados por las neuronas se incrementa, lo cual a su vez, ocasiona la secreción de ADH. Son sensibles a cambios en la osmolaridad plasmática tan pequeños como del 1%.

IV.2 El lóbulo posterior (vi)

Hormona anti-diurética (ADH)

Aspectos esenciales (ii)

- La generación de potenciales de acción de las neuronas supraópticas y paraventriculares causan la liberación de ADH de las terminaciones nerviosas a la circulación sanguínea.
- La ADH actúa en células blanco en el riñón (principalmente las células que recubren los ductos colectores) para conservar agua.
- La deficiencia de ADH da como resultado la diabetes insípida.
- La ADH también causa vasoconstricción de los vasos sanguíneos en el riñón, hígado y cerebro e incrementa la secreción de ACTH por una acción en la glándula pituitaria anterior (adenohipófisis).

Información relevante para el estudiante

Diabetes insípida. La falta de ADH causa que los túbulos distales y colectores sean impermeables al agua y esto conduce a la excreción de grandes cantidades de orina (15 litros/día) produciendo sed. Esto puede ser

tratado con la administración de ADH (spray nasal o inyección).

Conservación de agua. La ADH actúa en los receptores V2 de la vasopresina que se encuentran en la membrana luminal de las células, principalmente en los túbulos colectores, aunque también en los túbulos contorneados distales, para aumentar la permeabilidad al agua (y en menor grado de la urea).

La activación del receptor aumenta los niveles intracelulares de AMPc por medio de un mecanismo de acoplamiento a una proteína G. El agua se difunde pasivamente desde los túbulos colectores dentro de los espacios peritubulares y difunde a la sangre disminuyendo la osmolaridad sanguínea y reduciendo la osmolaridad de los osmoreceptores (retroalimentación negativa).

Cuando un individuo toma una gran cantidad de líquidos, la sangre se vuelve hipoosmótica y la secreción de ADH cesa. Los túbulos colectores permanecen impermeables al agua y se secreta orina diluida.

IV.2 El Lóbulo Posterior (vii)

Oxitocina

Aspectos esenciales

Peptido pequeño (9 aminoácidos) involucrado en dos reflejos endocrinos:

i) Reflejo de eyección de leche

ii) Contracción uterina durante el trabajo de parto

Información relevante para el estudiante:

Reflejo de eyección de leche

- La oxitocina es secretada en respuesta a la succión del pezón por el recién nacido (activación de receptores táctiles).
- Sinapsis de nervios sensoriales con núcleos hipotalámicos.
- El aumento de la frecuencia de potenciales de acción en neuronas supraópticas y paraventriculares causa la liberación de

oxitocina desde las terminales nerviosas del lóbulo posterior (neurohipófisis) al torrente sanguíneo.

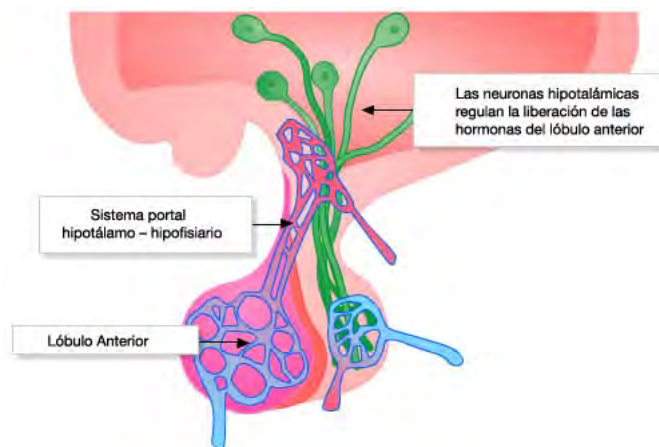
- La oxitocina causa la contracción de células mioepiteliales de los alvéolos y de los ductos de las glándulas mamarias.
- Causa eyección de leche lo que estimula una mayor succión (retroalimentación positiva).

Contracción uterina durante el trabajo de parto.

- La oxitocina es liberada en respuesta a la activación de los receptores uterinos de estiramiento.

- La sinapsis de nervios sensoriales con núcleos hipotalámicos.
- El aumento de la frecuencia de potenciales de acción en neuronas supraópticas y paraventriculares causan la liberación de oxitocina desde las terminales nerviosas del lóbulo posterior al torrente sanguíneo.
- La oxitocina indirectamente causa la contracción del músculo liso uterino estimulando la liberación de prostaglandinas (PGE y PGF).
- El estrógeno liberado por la placenta durante el embarazo estimula la expresión de los receptores de oxitocina en células del miometrio uterino.
- Este es otro ejemplo de retroalimentación positiva.

IV. HIPOTÁLAMO-GLÁNDULA PITUITARIA



IV.3 El lóbulo anterior

Aspectos esenciales (i)

Está conectado al hipotálamo por un sistema especializado portal-vascular que es el sistema portal hipotálamo-hipofisiario.

Sistema portal hipotálamo-hipofisiario

Las células neurosecretoras en la eminencia media del hipotálamo producen neurohormonas que son suministradas mediante la arteria hipofisaria superior. Por otra parte la sangre también drena desde la red de capilares en la eminencia media a las vénulas, las cuales llevan sangre que contiene neurohormonas como un suministro

independiente, a la pituitaria anterior. Este tipo de suministro hormonal donde hay dos lechos capilares en serie se le conoce como sistema portal.

Las neurohormonas actúan en células blanco en la pituitaria anterior la cual sintetiza y libera otras hormonas, por ejemplo, la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) hipotalámica, estimula la liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la pituitaria anterior; asimismo, la hormona inhibidora de la prolactina (PIH) inhibe la liberación de prolactina.

IV.3 El lóbulo anterior. Aspectos esenciales (ii)

El lóbulo anterior secreta seis hormonas.

- 1) ACTH- Hormona adrenocorticotrópica (adrenocórticotropina).
- 2) TSH-Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina).
- 3) GH- Hormona de crecimiento.
- 4) Prolactina.
- 5) FSH-Hormona estimulante del folículo.
- 6) LH-Hormona luteinizante.

Información relevante para el alumno

1) ACTH – Hormona adrenocorticotrópica (adrenocorticotropina)

- Péptido (39 aminoácidos)
- Su secreción está regulada por la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) desde el hipotálamo y es liberada durante estrés fisiológico por ej: dolor, trauma o hipovolemia.
- La CRH libera ACTH y β -endorfinas.
- La ACTH estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides (cortisol) por la corteza adrenal.
- El cortisol es el principal regulador de las respuestas adaptativas al estrés, por ejemplo el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre. Conservación de fluidos, cambios cardiovasculares y conductuales.

2) TSH- Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina)

- Glicoproteína.
- La secreción y síntesis de la TSH está regulada por la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) desde el hipotálamo cuando los niveles circulantes de hormonas tiroideas son bajos o por exposición al frío.
- La TSH estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas tiroxina o tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3).
- T4 y T3 estimulan el metabolismo celular e incrementan la producción de calor.

3) GH- Hormona de crecimiento

- Polipéptido (191 aminoácidos) con vida media de 20 minutos.
- La secreción y la síntesis de GH está regulada por dos hormonas secretadas por el hipotálamo:

- Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GRH).
- Somatostatina es una hormona inhibidora.
- La GH tiene efectos promotores del crecimiento (estimula la síntesis de proteínas) en muchos tejidos somáticos.

4) Prolactina

- Polipéptido (198 aminoácidos), vida media de 30-50 minutos.
- La secreción y la síntesis de prolactina está regulada por la hormona inhibidora de la prolactina (PIH) y los estrógenos (que estimulan) durante el embarazo. La succión también estimula la liberación de prolactina.
- Estimula la producción de leche durante la lactancia.
- Inhibe la producción de LH y FSH causando que los períodos menstruales cesen.

5) FSH- Hormona folículo estimulante

- La secreción y síntesis de FSH está regulada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).
- La FSH estimula el crecimiento y la secreción de los folículos ováricos en hembras y la producción de esperma en machos.

6) LH- Hormona luteinizante

- En hembras.
Una elevación de LH (y de FSH en menor grado) a la mitad del ciclo menstrual dispara la ovulación y la conversión de los folículos ováricos en cuerpo luteo.

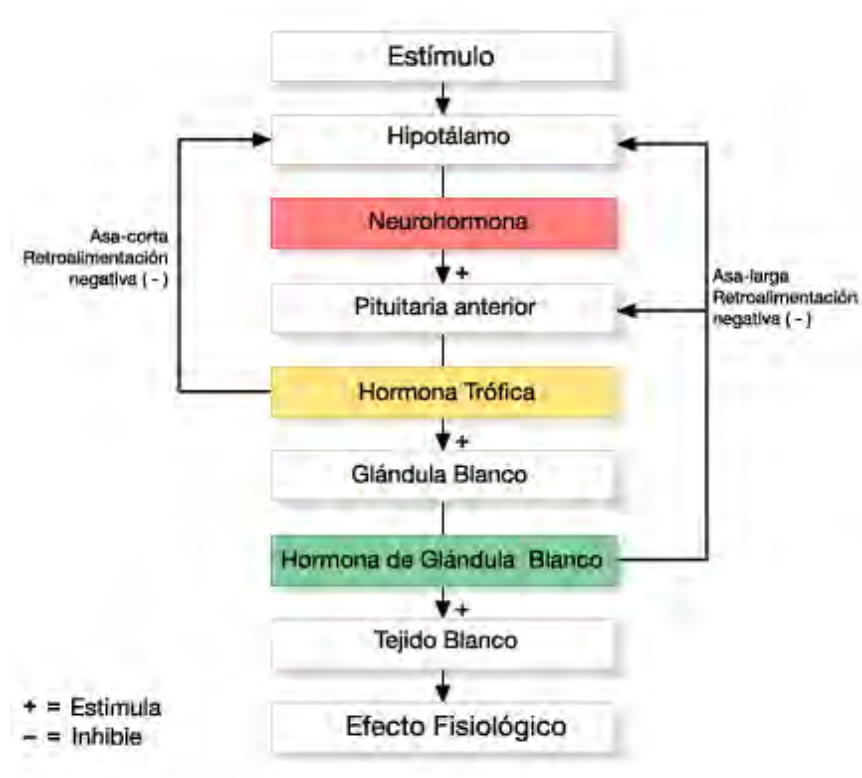
- En machos.

La LH o ICSH. Hormona estimulante de células intersticiales) actúa sobre las células de Leydig en los testículos y estimula la síntesis y secreción de hormonas sexuales masculinas (testosterona).

IV.3 El lóbulo anterior (iii)

- Las hormonas de la pituitaria anterior estimulan la síntesis y la liberación de hormonas en las glándulas blanco.

- Las hormonas de la glándulas blanco regulan su propia liberación. Como se muestra en el diagrama.
- Las hormonas tróficas regulan la liberación de neurohormonas hipotalámicas.



V.4 Actividades

IV.4. Hipotálamo-glándula pituitaria. Actividad (i). Cuestionario. Verdadero/Falso

Se le ha proporcionado información acerca de hormonas de la pituitaria.
Intente responder las siguientes preguntas marcando verdadero o falso en el espacio junto a cada enunciado.

La hormona Anti-Diurética...

Es una hormona esteroide secretada por la pituitaria posterior.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Actúa en los ductos colectores y túbulos distales para incrementar la permeabilidad del agua.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Causa un aumento en la presión sanguínea a concentraciones fisiológicas.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Es secretada en respuesta a un aumento en la osmolalidad sanguínea.	☐ Verdadero ☐ Falso	

Reiniciar Respuesta

IV.4 Hipotálamo-glándula pituitaria. Actividad (ii). Cuestionario. Verdadero/Falso

Se le ha proporcionado información acerca de hormonas de la pituitaria.
Intente responder las siguientes preguntas marcando verdadero o falso para ver cuanto puede recordar.

Oxitocina...

Estimula la producción de leche en la mujer lactante.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Causa contracciones uterinas durante el trabajo de parto.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Es una hormona peptídica secretada por la pituitaria posterior.	☐ Verdadero ☐ Falso	
No tiene efectos en el hombre.	☐ Verdadero ☐ Falso	

Reiniciar Respuesta

IV.4 Hipotálamo-glándula pituitaria. Actividad (iii). Cuestionario. Verdadero/Falso

Se le ha proporcionado información acerca de hormonas de la pituitaria.
Intente responder las siguientes preguntas marcando verdadero o falso para ver cuanto puede recordar.

Hormonas liberadoras hipotalámicas....

Son péptidos pequeños.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Son liberadas en el suministro de sangre portal de la pituitaria anterior.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Son secretadas desde las terminales nerviosas en la pituitaria posterior.	☐ Verdadero ☐ Falso	
Estimulan o inhiben la liberación de seis hormonas en la pituitaria anterior.	☐ Verdadero ☐ Falso	

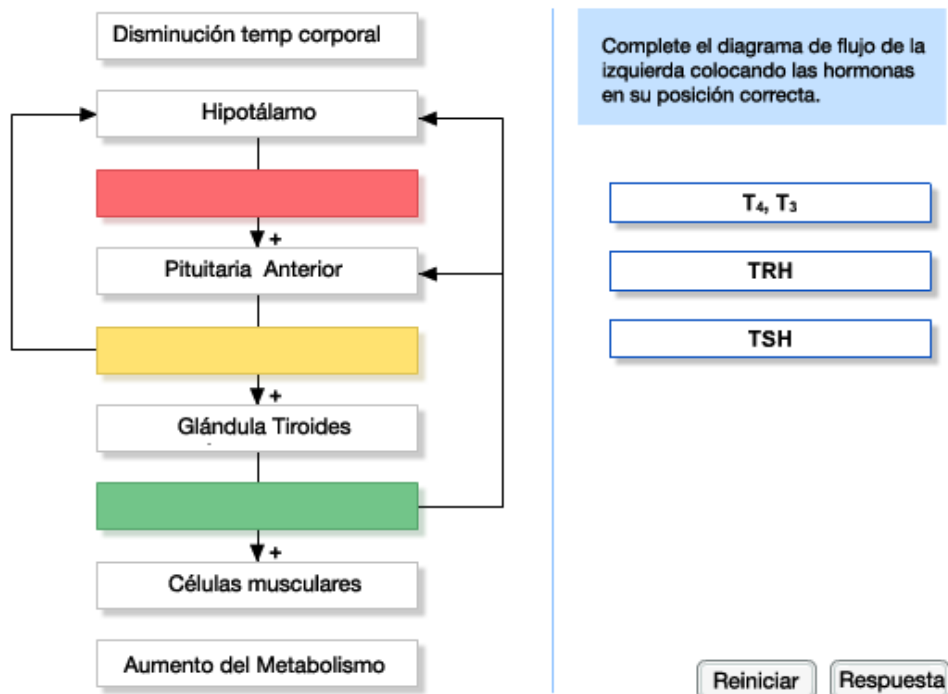
Reiniciar Respuesta

IV.4 Hipotálamo-glándula pituitaria. Actividad (iv). Identificación de hormonas hipotalámicas y de la pituitaria anterior y efecto de su liberación.

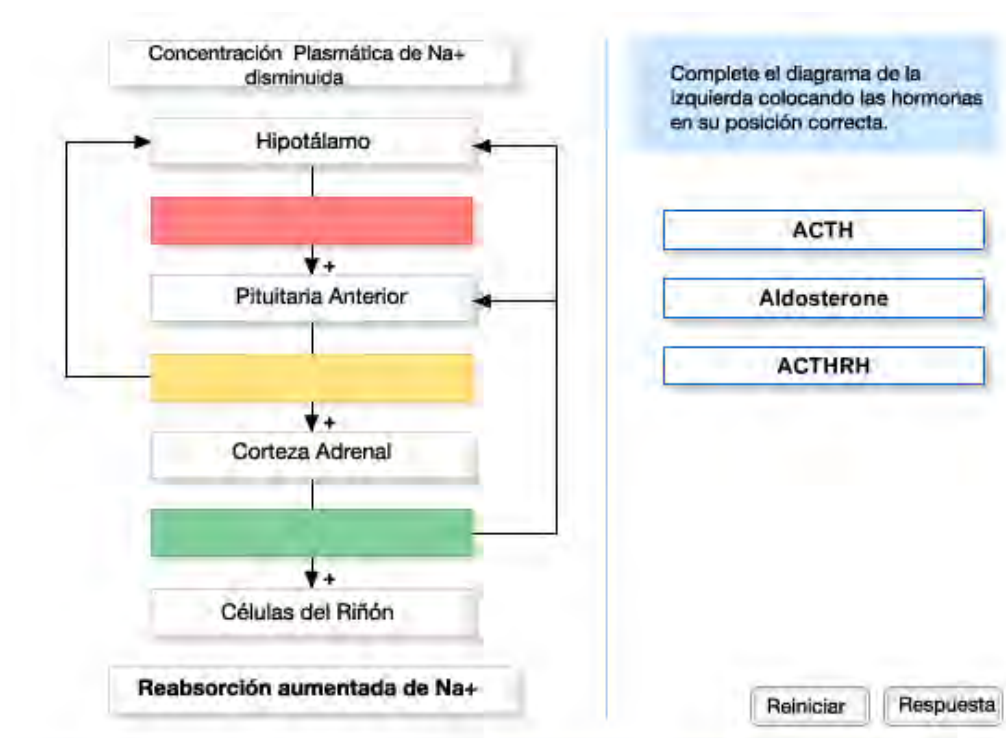
En esta sección se explicó como las neurohormonas hipotalámicas regulan la liberación de las hormonas de la pituitaria anterior. En el siguiente ejercicio podrá apreciar cuanto recuerda sobre el tema. Seleccione la respuesta correcta de la lista de la derecha y colóquela en el espacio que le corresponde.

Hormonas Liberadoras Hipotalámicas	Hormonas de la Pituitaria Anterior	Efecto de la Liberación Hormonal
GnRH		Estimula
	GH	Inhibe
TRH		Estimula
ACTHRH	ACTH	
	GH	Estimula
PIH		Inhibe

IV.4 Hipotálamo-glándula pituitaria. Actividad (v). Completar el diagrama de flujo (i)



IV. Hipotálamo-glándula pituitaria. Actividad (vi). Completar el Diagrama de flujo (ii)



V. LECTURA RECOMENDADA

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. eds. *Goodman & Gilman's. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica*. 11ª. México. McGraw-Hill, 2006.

Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, y Armstrong AW eds. *Principles of Pharmacology. The Pathophysiology Basis of Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.

Mendoza Patiño N. *Farmacología Médica*. México. Editorial Panamericana, 2008.

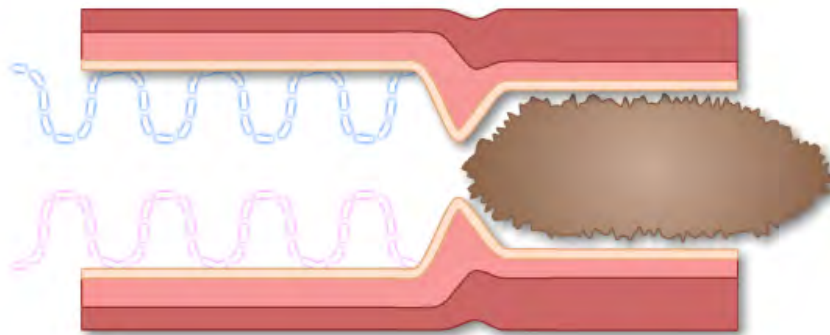
Rodríguez Carranza R, Vidrio López H, Campos Sepúlveda AE, eds. *Guía de Farmacología y Terapéutica*. 2ª. ed. México, McGraw-Hill Interamericana Editores; 2009.

Rodríguez Carranza R, y cols. *Vademécum Académico de Medicamentos*, 5ª ed. México, McGraw-Hill, 2009.

FARMACOLOGÍA DE LA MOTILIDAD INTESTINAL

SIMULACIÓN COMPUTARIZADA DE EXPERIMENTOS QUE MUESTRAN EL EFECTO DE VARIOS FÁRMACOS SOBRE LA PERISTALSIS

Título original: Intestinal motility. David Dewhurst, Helen Leathard, Richard Ulliyott and Stewart Cromar. Agradecimientos: Deseamos agradecer a The Lord Dowding Fund (NAVS) por el soporte financiero. RECAL alternatives repository - powered by Labyrinth. Published by the Learning Technology Section - last updated 11/5/2010. Copyright © 2010 - College of Medicine and Veterinary Medicine, The University of Edinburgh*



*Traducción y adaptación: Rosa Ventura-Martínez, María Elena Martínez Enriquez

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Propósito

Este programa simula experimentos en el colon aislado de rata, *in vitro*, los cuales son útiles para estudiar la motilidad intestinal. La peristalsis en el colon de la rata difiere en algunos detalles, pero en general, sigue los mismos principios que la del ser humano.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Comprender como la actividad de los músculos circular y longitudinal son coordinados por los nervios intrínsecos para producir peristalsis, y como la contracción o relajación excesiva del músculo circular interfiere con la propulsión a través del lumen.

2. Comprender como se modifica la peristalsis con fármacos que mimetizan, potencian o antagonizan la neurotransmisión excitatoria colinérgica.

3. Comprender como las aminas simpáticas, como la epinefrina (adrenalina), modifican la peristalsis.

4. Investigar si la acción estimulante de un laxante como la fenoltaleína involucra la activación de la vía colinérgica intrínseca.

III. COMPETENCIAS

Al final de esta sesión el estudiante:

1. Integra la fisiología y la farmacología de la peristalsis intestinal.

2. Predice el efecto de los fármacos sobre la peristalsis intestinal de acuerdo a su mecanismo de acción.

Experimentos

Los experimentos que se describen se enfocan principalmente en dos aspectos de la motilidad del colon

i. El efecto de estímulos fisiológicos y químicos que activan la contractilidad intestinal.

Se demostrará el efecto de un incremento moderado en la presión intraluminal y de la acción de varios fármacos (acetilcolina, carbacol, epinefrina) sobre la contractilidad intestinal. Además, se estudiarán las interacciones entre la neostigmina o atropina administradas exógenamente y la acetilcolina endógena.

La neostigmina inhibe la hidrólisis de la acetilcolina, tanto la administrada exógenamente como la liberada de las terminales nerviosas del tejido. Por este mecanismo se incrementa la actividad basal, la respuesta refleja mediada por la administración intraluminal de pequeños volúmenes de sustancias y, las contracciones de ambas capas musculares en respuesta a una prueba refleja producida por un incremento de 10 cm en la presión de la perfusión luminal desde el reservorio de la solución Krebs. Por otro lado, la atropina antagoniza competitivamente las acciones mediadas por la acetilcolina al interactuar con el receptor muscarínico, inhibiendo así las contracciones inducidas ya sea por la acetilcolina liberada de las terminales nerviosas intrínsecas (neurotransmisor colinérgico) o por la administración exógena de agonistas colinérgicos.

ii. Estudio del mecanismo de acción del bifosfato de fenoltaleína.

El bifosfato de fenoltaleína (laxante del grupo de fenilmetano) incrementa la motilidad y los movimientos de propulsión del colon por mecanismos que involucran la activación de neuronas colinérgicas. El fundamento de este experimento se basa en que la fenoltaleína, al igual que el bisacodil, está clasificada como un "laxante de contacto", ya que es necesario que estén en contacto con la superficie de la mucosa intestinal para producir su efecto laxante. Estas sustancias estimulan las neuronas sensoriales de la mucosa produciendo la secreción de fluidos y electrolitos desde el lumen del colon, un efecto que puede ser antagonizado por un anestésico

local. También estimulan la propulsión, pero no se ha establecido si este efecto es:

a) secundario a un incremento sobre la distensión producida por la activación del receptor, que induce un incremento del fluido; o, b) debido a un mecanismo directo que involucra la activación, por estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales, de la peristalsis mediada colinérgicamente.

En la peristalsis de la preparación del colon, cualquier fluido secretado podría simplemente fluir del mismo sin activar receptores de distensión, entonces, cualquier activación de los nervios sensoriales estimulados químicamente de las vías colinérgicas (b, arriba) puede ser detectado, independientemente de la propulsión mediada por el receptor de distensión.

Otras vías a través de las cuales pueden actuar los fármacos laxantes son:

1. Activación de neuronas sensoriales por distensión;
2. Activación de neuronas sensoriales de la mucosa por disminución del pH intraluminal;
3. Activación directa de las neuronas sensoriales de la mucosa (laxantes de contacto como la fenolftaleína);
4. Incremento de la secreción de electrolitos y fluidos ó la disminución en su absorción;
5. Estimulación de neuronas mientéricas;
6. Relajación del colon y del músculo circular del esfínter;
7. Liberación de colecistocinina durante el paso a través del intestino delgado; y/o,
8. Incremento en la presión osmótica dentro del colon por incremento de la actividad bacterial.

Control nervioso de la motilidad del colon.

Peristalsis

El músculo intestinal muestra contracción fásica y relajación de las capas del músculo circular y longitudinal. Estas acciones son coordinadas por las neuronas intrínsecas del plexo mientérico con el propósito de producir la propulsión del fluido a través del lumen en la ausencia de cualquier gradiente de presión aplicada externamente. Las contracciones propulsivas pueden iniciarse por distensión luminal causada por un bolo líquido o semisólido, por estimulación química de las neuronas sensoriales de la mucosa; o por fármacos que incrementan la actividad de las neuronas mientéricas.

El reflejo peristáltico es el equivalente intestinal del reflejo espinal y ocurre como consecuencia de la actividad muscular en respuesta a la estimulación de los receptores intramurales de estiramiento. La secuencia estereotipada de eventos se lleva a cabo de la siguiente manera:

- 1) El músculo circular se relaja antes del bolo y se contrae detrás de él produciendo una fuerza y un bajo gradiente de presión por el cual el bolo es expulsado;
- 2) El músculo longitudinal se contrae antes del bolo, facilitando la relajación del músculo circular;
- 3) Después del bolo, el músculo longitudinal se relaja permitiendo la contracción óptima del músculo circular (Figura 1).

IV. TUTORIAL

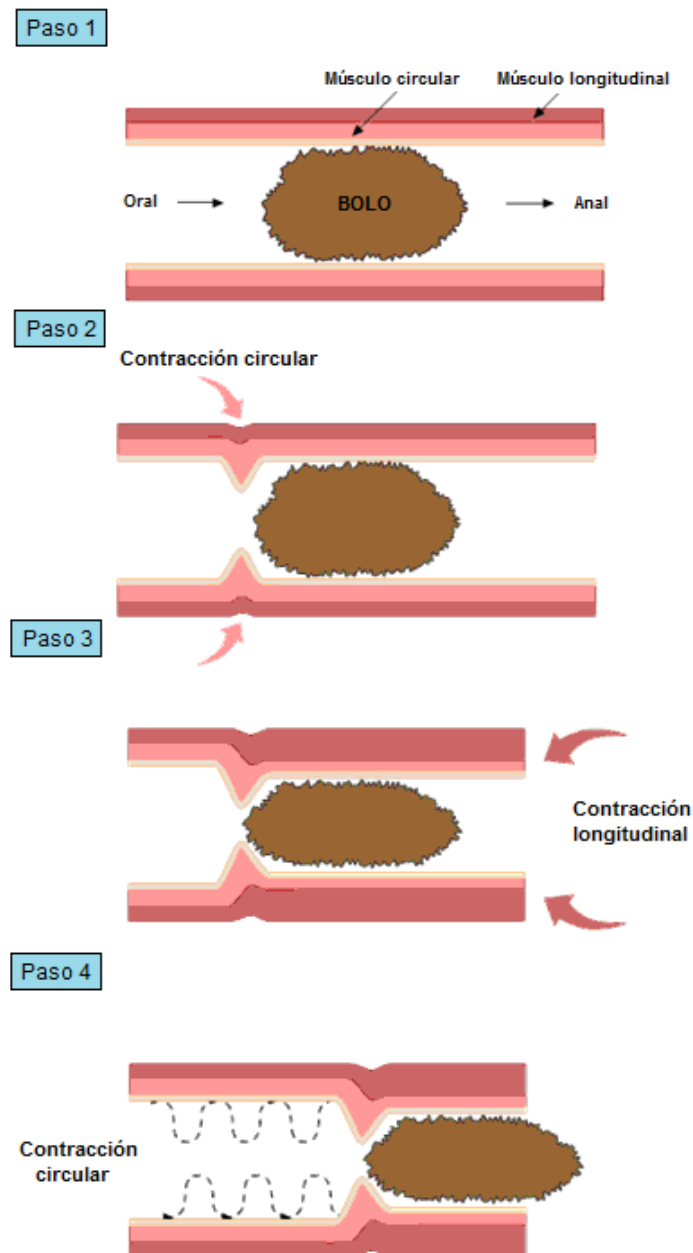


Figura 1. Reflejo peristáltico.

Vía excitatoria

La presencia del bolo es detectada por los receptores sensoriales (de distensión). Las neuronas sensoriales activan una interneurona excitatoria colinérgica que, a través de la acetilcolina, activa a una segunda neurona colinérgica que proyecta en sentido oral (ascendente) y aboral ó anal (descendente). La

proyección aboral inerva al músculo longitudinal donde los receptores colinérgicos muscarínicos median contracción de esta capa muscular antes del bolo. La proyección oral inerva al músculo circular, donde los receptores colinérgicos muscarínicos median contracción del músculo circular después del bolo (Figura 2).

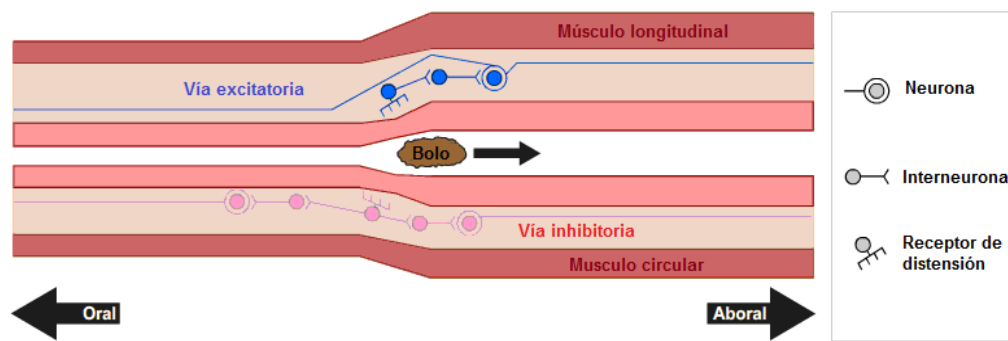


Figura. 2. Vía inhibitoria y vía excitatoria de la peristalsis.

Vía inhibitoria

La activación de los receptores sensoriales (de distensión) por el bolo activan tanto interneuronas inhibitorias como excitatorias. Las interneuronas excitatorias proyectan en sentido anal (aboral) estimulando a las neuronas inhibitorias que proyectan analmente y que inervan el músculo circular causando relajación antes del bolo y produciendo la fase inhibitoria descendente del reflejo peristáltico.

Algunos de los neurotransmisores inhibitorios que se han caracterizado son: la adenosina 5-trifosfato (ATP), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el óxido nítrico (ON). Las interneuronas inhibitorias que proyectan en sentido oral, inhiben (apagan) la innervación inhibitoria del músculo circular después del bolo, facilitando así la contracción colinérgica propulsiva (Figura 2).

V. MÉTODO

Preparación del tejido

Se extrae el colon de la rata y se mantiene en solución Krebs con burbujeo constante con una mezcla de 95% de O₂ y 5% de CO₂, a una temperatura de 37°C. El colon es tan corto que casi todo el tejido puede ser incluido en la preparación, cualquier sobrante se corta del extremo proximal. El

extremo proximal del tejido se distingue porque el músculo está arreglado espiralmente en bandas, mientras que en el extremo distal no presentan ese arreglo.

El lumen es perfundido en dirección anal (normal) con solución Krebs que se encuentra en un reservorio y es liberada a una presión constante (0.5-2 cm H₂O); ésto proporciona una estimulación moderada para la peristalsis. El extremo distal del colon se conecta a un tubo de vidrio que está unido a un pivote para dos propósitos:

- i. permitir que la actividad del músculo longitudinal se registre isométricamente a través de un transductor de tensión; y,
- ii. controlar la velocidad de perfusión, a través de un circuito de perfusión que consta de una cámara de goteo donde el perfundido activa un contador de gotas permitiendo un determinado flujo que es registrado electrónicamente. Cabe aclarar que cada gota produce un ligero desplazamiento de la plumilla.

Los componentes del sistema de mantenimiento del tejido y del sistema de registro se muestran en la Figura 3.

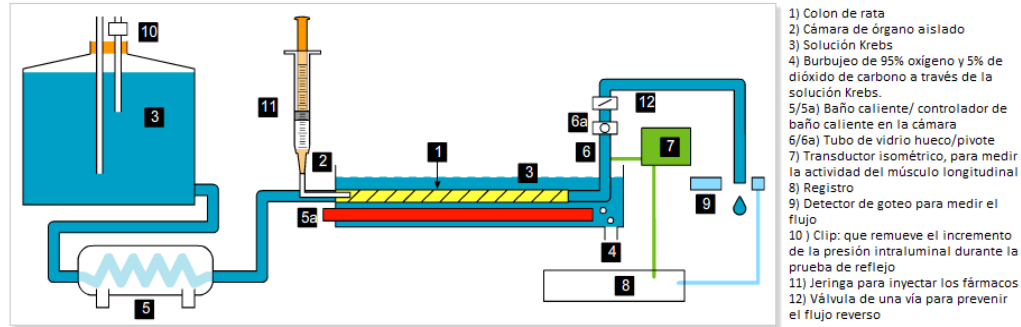


Figura 3. Componentes del sistema de registro.

A pesar de que la actividad del músculo circular es difícil de registrar, es posible observarla directamente e inferir las fases de la actividad a partir de los otros registros. De esta manera se pueden distinguir cuatro fases:

1. Actividad en reposo – con poco o ningún flujo;
2. Contracciones propulsivas – con aumento del flujo;
3. Contracciones estáticas del colon o parte de él – con disminución del flujo, incluso mientras se realiza la prueba del reflejo peristáltico (ver más adelante);
4. Relajación – con el flujo basal, excepto mientras se realiza la prueba del reflejo peristáltico, que es cuando el flujo se incrementa debido a que el colon dilatado ofrece menos resistencia al movimiento pasivo de un gradiente bajo de fluido.

También es necesario resaltar los siguientes puntos:

1. A menos que el músculo circular esté contraído, el colon permitirá el flujo pasivo así como la propulsión activa de su contenido. En consecuencia, la administración de fármacos o la activación del reflejo peristáltico, causará un flujo ligero que no está asociado con actividad muscular y no se considera actividad peristáltica.
2. Además de participar en la propulsión del fluido, el colon secreta moco, particularmente cuando es estimulado por fármacos colinérgicos. Este moco bloquea el circuito de perfusión produciendo un falso incremento de

la actividad del tejido que se observa en los registros. Estos falsos positivos se excluyen en el programa simulado.

La administración de fármacos

Los fármacos evaluados se administran en el interior del lumen intestinal, desde un sitio adyacente al baño del tejido, a través de una aguja conectada a un fino tubo de polietileno que se encuentra dentro del colon. Cada administración se da en un volumen de 0.2 ml seguido por 0.1 ml de solución salina al 0.9%. Después de la evaluación de su efecto, el fármaco se elimina del espacio intraluminal por la prueba del reflejo peristáltico (ver abajo). Si la acción del fármaco persiste, este paso se repite a intervalos de 2 a 3 minutos hasta que la respuesta control se restablezca.

Resultados

Los resultados se presentan en un papel de registro simulado y muestran la tensión en gramos del músculo longitudinal y la propulsión del fluido desde un detector de goteo (Figura 4). Cada gota produce un desplazamiento de la plumilla sobre el papel de registro. A una velocidad baja del flujo, se puede observar y cuantificar cada gota. Sin embargo, a una velocidad alta, y particularmente después de la prueba del reflejo peristáltico, es imposible cuantificar el goteo desde el trazo. Para facilitar la cuantificación de la velocidad de flujo en estas condiciones, el número de gotas (un promedio de varios experimentos) se muestra sobre el trazo. Al evaluar el o los efectos de los fármacos estudiados, recuerde que es importante compararlos con el control (vehículo solo).

Respuesta control

La respuesta control se obtiene al aplicar 0.2 ml de NaCl al 0.9% seguida por 0.1 ml de la misma solución; dos minutos después, se realiza la prueba de reflejo peristáltico. La solución salina causa una ligera estimulación de la preparación por un incremento transitorio en la presión intraluminal producida durante su administración (Figura 4). Esta respuesta control debe tomarse en cuenta cuando se evalúa el efecto del fármaco estudiado. Cuando la solución salina no sea el vehículo apropiado, se deberá obtener un control para el vehículo solo.

Fármacos estudiados

Fármacos de prueba. La mayoría de los fármacos administrados se disuelven en solución salina y se administran en un volumen de 0.2 ml, lavando la jeringa con un volumen adicional de 0.1 ml. La salina acidificada se utiliza como vehículo para la administración de epinefrina (adrenalina).



Figura 4. Papel de registro que muestra la actividad del tejido con el vehículo solo (respuesta control).

Prueba del Reflejo Peristáltico

Esta prueba involucra un incremento de la presión intraluminal ocasionada por la liberación de la pinza (10, ver Figura 3) del frasco que contiene la solución Krebs (reservorio del fluido intraluminal) durante 15 segundos, después de este tiempo la pinza se cierra nuevamente. Esto ocasiona un incremento de la presión intraluminal en el extremo proximal del colon por 10 cm de H₂O (la diferencia en altura entre los extremos de los dos tubos sumergidos en el frasco, ver Figura 3). El incremento en la presión causa la distensión inicial del colon seguida de la actividad coordinada del músculo longitudinal y circular, produciendo la propulsión del fluido a lo largo del intestino (Figura 5).

Cuando se realiza la prueba refleja después de la administración de un fármaco, ésta muestra si la sustancia causa contracción o relajación del intestino; de manera que, bajo condiciones de perfusión normal, ambos tipos de sustancias (contráctiles o relajantes) pueden causar una reducción en propulsión del fluido. Si la sustancia relaja el intestino, la prueba del reflejo peristáltico producirá un gran incremento en el flujo; mientras que para una sustancia contráctil, la prueba del reflejo mostrará una caída en la propulsión del fluido comparada con el control salino. Durante esta prueba, también se elimina el fármaco del lumen.

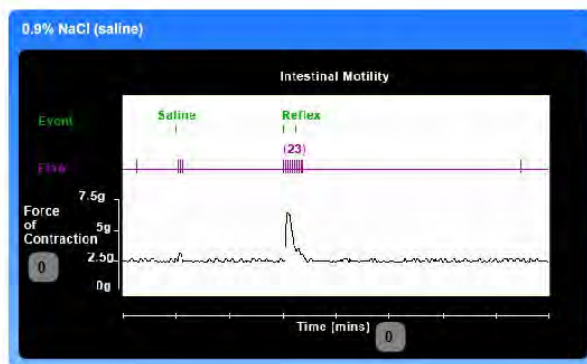


Figura 5. Prueba del reflejo peristáltico.

IV. MENÚ DE EXPERIMENTOS

- 1) NaCl al 0.9% (salina)
- 2) Acetilcolina
- 3) Carbacol
- 4) Neostigmina
- 5) Epinefrina
- 6) Fenoltaleína

Experimento 1. Solución salina (NaCl al 0.9%)

De acuerdo a los resultados obtenidos con solución salina conteste las siguientes preguntas.

Preguntas. Efecto de la administración de atropina y neostigmina sobre el control salino		
La administración de solución salina causa una reducción transitoria cuando se presenta un fluido bajo	☐ Verdadero	☐ Falso
La atropina incrementa la actividad basal del colon comparado con el control salino	☐ Verdadero	☐ Falso
La atropina no tiene efecto en el flujo después de la prueba del reflejo	☐ Verdadero	☐ Falso
La atropina antagoniza la acción de la ACh al actuar sobre los receptores muscarínicos	☐ Verdadero	☐ Falso
La neostigmina incrementa la motilidad basal	☐ Verdadero	☐ Falso
La neostigmina no tiene efecto sobre la respuesta de la prueba del reflejo	☐ Verdadero	☐ Falso
La neostigmina es un agonista del receptor colinérgico	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

La solución salina es farmacológicamente inerte, el incremento transitorio en la presión intraluminal causado por la administración de un pequeño volumen de ésta, causa una ligera estimulación del colon y una reducción transitoria en el número de gotas. El tono basal del músculo circular se mantiene por liberación espontánea y refleja de ACh. La atropina antagoniza la acción de la ACh, de manera que el músculo circular se relaja y el colon se distiende en respuesta a la elevada presión intraluminal reproducida experimentalmente por un tubo a través del cual el flujo disminuye y el gradiente de presión se incrementa.

La contracción del músculo longitudinal producida por el reflejo peristáltico persiste en la presencia de atropina, lo que puede explicarse por: 1) un antagonismo parcial de la

ACh liberada exógenamente; o, 2) la posibilidad de que los neurotransmisores no colinérgicos medien esta respuesta.

La actividad fásica del músculo longitudinal producida por la neostigmina y la respuesta a la administración de solución salina en la prueba del reflejo se incrementan debido a que la neostigmina previene la degradación de la ACh. Esto incrementa su concentración dentro de la preparación cuando es liberada espontáneamente (basal) o reflexivamente en respuesta a la distensión causada por la administración de salina o por la prueba del reflejo. La elevada concentración de ACh dentro del tejido causa un incremento en el tono del músculo circular a lo largo de la preparación, produciendo un incremento en la resistencia al flujo que contrarresta la tendencia de un incremento en el flujo inducido por el reflejo.

Experimento 2. Acetilcolina (ACh)

De acuerdo a los resultados obtenidos con la administración de ACh conteste las siguientes preguntas.

Preguntas. Efecto de la administración exógena de ACh		
La ACh incrementa la motilidad basal del colon	☐ Verdadero	☐ Falso
La ACh incrementa la amplitud de la respuesta refleja a un incremento en la presión intraluminal	☐ Verdadero	☐ Falso
La ACh se libera desde las terminaciones simpáticas del intestino	☐ Verdadero	☐ Falso
La atropina antagoniza la acción de la ACh sobre los receptores muscarínicos	☐ Verdadero	☐ Falso
La ACh actúa en los receptores muscarínicos sobre las células del músculo circular y longitudinal del colon	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

La acetilcolina difunde a través de la mucosa intestinal y activa a los receptores colinérgicos muscarínicos. La secuencia de minutos. Una dosis moderada produce un menor efecto sobre la respuesta refleja comparada con el control salino debido a que contracciones que lleva a la propulsión del contenido intraluminal es coordinada por el plexo mientérico. La administración exógena de ACh incrementa la actividad

basal del músculo longitudinal del colon durante 1 a 2 la acción de la ACh se termina rápidamente por la actividad de la colinesterasa y a la dilución en el fluido del baño antes de que el reflejo sea evaluado. Las altas concentraciones de ACh en el tejido estimulan inicialmente la propulsión pero, como los niveles tisulares incrementan la contracción del músculo circular, se previene la secuencia coordinada de relajación y contracción, y se detiene el flujo. Durante la prueba del reflejo y en la

presencia de altas concentraciones de ACh, el músculo circular podría resistir inicialmente la distensión pero la exposición prolongada a la presión elevada en el extremo proximal, junto con la degradación de la ACh por la colinesterasa, podría llevar a una relajación progresiva del músculo circular y a la propulsión del fluido.

Note que la concentración de ACh administrada dentro del lumen, con el propósito de estimular al músculo

longitudinal en esta preparación, es casi 10,000 veces la concentración requerida en una cámara de órgano aislado convencional probablemente debido a que: 1) la colinesterasa presente en la mucosa, submucosa y plexo mientérico hidroliza a la ACh antes de que alcance al músculo longitudinal; y, 2) la ACh que alcanza al músculo longitudinal puede difundir dentro de la cámara de órgano aislado donde es rápidamente diluida en 250 ml de solución Krebs.

Preguntas. Efectos de la neostigmina sobre la respuesta a ACh exógena. En la presencia de neostigmina, la ACh:		
Produce una contracción sostenida en el colon	☐ Verdadero	☐ Falso
No existen contracciones fásicas y se superpone la relajación	☐ Verdadero	☐ Falso
La respuesta refleja produce un decremento en la propulsión del fluido comparado con el control	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

En la presencia de neostigmina, la ACh (a una dosis que previamente produjo una pequeña respuesta) causó una contracción rápida y sostenida que se mantiene con contracciones fásicas y relajación superpuesta hasta que se realiza la prueba de la respuesta refleja. La neostigmina inhibe la hidrólisis de ACh por las colinesterasas dentro de la preparación, y la terminación de su efecto depende de su eliminación dentro del baño por lavado a través del lumen y su dilución en el fluido del baño.

Cuando la respuesta refleja se produce por un incremento de la presión intraluminal en el extremo proximal del músculo longitudinal, éste se contrae de inmediato, pero el flujo a

través del lumen se retarda. En estas condiciones, el músculo circular del colon se contrae por la administración de ACh y su liberación endógena. Sólo cuando las neuronas inhibitorias se activan para liberar suficiente neurotransmisor, se contrarresta la contracción colinérgica, pudiendo propagar la inhibición descendente a lo largo del colon y permitiendo la propulsión del fluido intraluminal. El número total de gotas de la solución Krebs se reduce debido a que el diámetro del colon permanece reducido, provocando un incremento en la resistencia al flujo comparado con los controles iniciales.

Eventualmente, las contracciones disminuyen cuando la ACh se elimina del lumen y se diluye en el fluido del baño.

Experimento 3. Carbacol

De acuerdo a los resultados obtenidos con la administración del carbacol conteste las siguientes preguntas.

Preguntas. El carbacol:		
Incrementa la contracción del músculo longitudinal	☐ Verdadero	☐ Falso
Decrece la respuesta refleja comparada con el control salino	☐ Verdadero	☐ Falso
Es degradado por la acetilcolinesterasa de manera similar a la ACh	☐ Verdadero	☐ Falso
Sus efectos son potenciados por neostigmina	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional.

El carbacol, a una décima parte de la dosis de ACh, produce una contracción del músculo longitudinal que es similar en amplitud pero más prolongada que la causada por ACh, aunque la potencia del carbacol sobre los receptores muscarínicos es menor que la de ACh. El carbacol (colina de carbaminoil) no es un éster de colina, por lo que es resistente a la

hidrólisis por la colinesterasa presente en la preparación, lo que explica su efecto prolongado.

La respuesta refleja a su administración intraluminal es similar a la de la solución salina; la poca distensión lleva a la liberación de ACh producida por reflejo, la cual no es hidrolizada en la presencia de neostigmina y su efecto es aditivo con el del carbacol.

Experimento 4. Neostigmina

De acuerdo a los resultados obtenidos con la administración de neostigmina conteste las siguientes preguntas.

Preguntas. La administración de neostigmina:		
Incrementa la contracción fásica del músculo longitudinal	☐ Verdadero	☐ Falso
Decrece la contracción del músculo circular y la propulsión del fluido	☐ Verdadero	☐ Falso
En la presencia de atropina, el efecto de la neostigmina es abolido	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

La neostigmina se une a las colinesterasas en la misma forma que la ACh, pero es hidrolizada por la enzima mucho más lentamente que el sustrato natural; por ello, la

hidrólisis de la ACh por las colinesterasas se encuentra disminuido durante varias horas.

Durante los primeros minutos después de la administración de neostigmina existe un incremento progresivo de las ondas de

contracción del músculo longitudinal y la emisión del fluido a través del contador de gotas, indicando contracciones propulsivas del músculo circular que ocurren intermitentemente. Después de unos minutos, fuertes contracciones de las capas musculares obstruyen el lumen e impiden el flujo. A pesar de la continua inhibición de la colinesterasa, la atropina reduce la contracción producida por ACh y limita la duración pero no la amplitud de la respuesta refleja del músculo longitudinal.

La atropina inhibe las contracciones colinérgicas producidas por ACh por antagonismo competitivo de los receptores muscarínicos, a pesar de si estas son provocadas por: a) la administración de ACh, b) la liberación de ACh desde las terminales nerviosas post-ganglionares por activación refleja; o, c) la ACh liberada de neuronas pre-ganglionares que activan a las neuronas colinérgicas post-ganglionares por estimulación de receptores nicotínicos.

Experimento 5. Epinefrina

De acuerdo a los resultados obtenidos con la administración de epinefrina conteste las siguientes preguntas.

Preguntas. Epinefrina:		
Su vehículo (salina ácida) ¿ Tiene el mismo efecto que la solución salina normal?	☐ Verdadero	☐ Falso
La epinefrina causa una relajación duradera del músculo longitudinal.	☐ Verdadero	☐ Falso
La epinefrina incrementa el flujo de la solución en respuesta al incremento de la presión intraluminal.	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

Las catecolaminas, como la epinefrina, se oxidan en solución acuosa y esto se evita con la adición de ácido ascórbico a la solución. Esto provoca la necesidad de realizar un experimento control con este vehículo (salina ácida). La salina ácida estimula la motilidad del colon debido a la activación de las neuronas sensoriales de la mucosa por los iones hidrógeno, y la consecuente activación de las vías de las neuronas excitatorias intraluminales. La acidificación del lumen del colon a un pH de 4 o menor, estimula la motilidad del colon, y es una parte integral del mecanismo de acción de algunos laxantes; por ejemplo, el aceite de castor es hidrolizado en el intestino para liberar ácido ricinoléico; por otro lado, la lactulosa es fermentada por una bacteria del colon a ácidos láctico y acético.

La epinefrina activa a adrenoreceptores beta o alfa de las células musculares y causa relajación del músculo longitudinal que persiste durante algunos minutos. La presencia de salina ácida aparentemente compensa la acción inhibitoria de la epinefrina al momento de su administración y durante la primera prueba refleja. Así, existe una inhibición completa de la contractilidad basal y suprime la contracción refleja del músculo longitudinal. El flujo no se altera durante el periodo de incubación de dos minutos, pero se observa un incremento en el flujo durante la prueba refleja que ocurre en el control de la salina normal. Estas observaciones indican que el músculo circular se relajó y proporcionó una reducción en la resistencia al flujo disminuyendo su gradiente de presión durante la prueba del reflejo.

Experimento 6. Fenoltaleína

Con relación a la administración de fenoltaleína constes las siguientes preguntas.

Preguntas. La fenoltaleína:		
Incrementa la propulsión del fluido por arriba del control salino.	☐ Verdadero	☐ Falso
Incrementa las contracciones del músculo circular.	☐ Verdadero	☐ Falso
Las características de la respuesta refleja en su presencia, son similares a las del control salino.	☐ Verdadero	☐ Falso
En la presencia de neostigmina, causa potenciación tanto de la actividad basal como de la actividad del reflejo inducido.	☐ Verdadero	☐ Falso
Sus efectos son contrarestados por atropina.	☐ Verdadero	☐ Falso
Sus efectos son consistentes con los efectos antagonizantes sobre la ACh	☐ Verdadero	☐ Falso

Información adicional

La concentración del difosfato de fenoltaleína utilizado en este experimento es similar a la que se alcanza en el colon después de una dosis terapéutica. Durante los dos primeros minutos de incubación, la fenoltaleína causa la propulsión de dos gotas, sugiriendo que se estimula una contracción propulsiva del músculo circular. El retardo en el inicio del flujo durante la prueba refleja indica que la contracción del músculo circular persiste y sobrecarga al lumen. Cuando el estímulo de distensión se mantiene por pocos segundos, se libera suficiente neurotransmisor inhibitorio para superar el efecto estimulante de la fenoltaleína y activar la fase inhibitoria descendente del reflejo peristáltico causado por el flujo. De esta manera, se prolonga la respuesta refleja y se presenta una segunda onda de actividad contráctil propulsiva seguida de la primera. El incremento en la actividad contráctil fásica asociada con un incremento total en el flujo es consistente con el efecto laxante de la sustancia.

La neostigmina potencia el efecto de la fenoltaleína, aún después de tomar en cuenta el incremento en el efecto estimulante del volumen de administración cuando las colinesterasas en la preparación están

inhibidas por su administración. Esto se muestra como una contracción fásica sostenida del músculo longitudinal y un incremento en la contracción del músculo circular que genera actividad propulsiva intermitente por una reducción en el flujo pasivo y un incremento en la presión intraluminal. La potenciación del efecto de la fenoltaleína inducida por neostigmina puede producirse por un incremento en la liberación de ACh desde los nervios colinérgicos.

La atropina neutraliza tanto el incremento en las contracciones fásicas como el aumento del reflejo, aunque éste parece ser un componente del músculo circular resistente a atropina, simulando el efecto de la fenoltaleína. La atropina antagoniza el efecto de la fenoltaleína, o cualquier sustancia que causa activación de los nervios colinérgicos que inervan las capas musculares, por antagonismo competitivo de la ACh sobre los receptores muscarínicos. El componente resistente a atropina antes mencionado puede ser explicado por: 1) la liberación de prostanoïdes excitatorios endógenos (PGF₂ alfa) desde los nervios o el músculo; o, 2) la activación de las neuronas excitatorias no colinérgicas que involucran a neurotransmisores peptídicos como la Sustancia P.

V. LECTURAS RECOMENDADAS

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2a. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

López-Bárcena J. Fármacos útiles en el tratamiento de la hipomotilidad intestinal. En: Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª edición. Rodríguez R, Campos AE, Vidrio H (eds). McGraw-Hill Interamericana, 2009:157-159.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Pharmacology. 5a. ed. New Cork: Churchill Livingstone, 2003.

Wood JD. Order and disorder in the little brain of the gut: an introduction to the enteric nervous system, Part III. Motility 1989;5:12-13.

SITIO DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

SIMULACIÓN COMPUTARIZADA DE EXPERIMENTOS LLEVADOS A CABO EN LA PREPARACIÓN IN VIVO DE GANGLIO CERVICAL SUPERIOR Y MEMBRANA NICTITANTE DE GATO

Título original: Cat nictitating membrane. David Dewhurst y Jake Broadhurst. Software produced with financial support from the Lord Dowding Fund (NAVS). © Sheffield BioScience Programs (MM)*



* Traducción y adaptación: Rodolfo Rodríguez Carranza

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Introducción i. Membrana nictitante del gato. La parte visible de la membrana nictitante (MN) del gato es un cartílago que se mueve por acción de los dos músculos orbitales, el inferior y el medial. En el gato despierto recibe de manera continua impulsos del sistema nervioso central (SNC) vía la innervación simpática, la cual produce contracción. La relajación de estos músculos produce prolapso de la parte visible de la MN sobre el ojo.

Introducción ii. ¿Porque es útil este experimento? La preparación in vivo del ganglio cervical superior-membrana nictitante se utiliza para investigar la acción de los fármacos que actúan sobre los ganglios simpáticos o sobre la MN.

Tiene varias ventajas: 1) los movimientos de la MN pueden ser fácilmente registrados y las contracciones pueden ser evocadas por la estimulación eléctrica de los nervios preganglionares; 2) la MN tiene una innervación relativamente simple. Esta innervada por fibras esencialmente adrenérgicas cuyos cuerpos están ubicados en el ganglio cervical superior (SCG), al cual se puede llegar fácilmente; 3) el flujo sanguíneo de este órgano está accesible para las inyecciones intravenosas de fármacos que actúan sobre el SCG (ganglio cervical superior) o la MN. Además es un órgano par y las dos MNs son igualmente sensibles a los fármacos (Trendelenburg & Haeusler, 1975). Entonces, la MN contralateral puede ser usada como control ya que sólo puede ser afectada si la acción del fármaco es sistémica y produce estimulación de la medula adrenal.

Introducción iii. ¿Que cubre esta sesión? Esta sesión tiene una parte tutorial que presenta:

a) Introducción. Es un relato muy breve a la farmacología de la sinapsis ganglionar simpática y de la unión neuromuscular; también cubre los sitios de acción potenciales de los fármacos:

b) Métodos. Describe de manera general e

ilustra: i) la preparación del gato; ii) la estimulación nerviosa; y iii) el registro de las contracciones de la MN a la administración de fármacos en el ganglio cervical superior (SCG) y en la MN.

c) Experimentos. Esta parte presenta datos simulados para un rango amplio de fármacos que pueden ser administrados en el ganglio o en la MN de un lado; también se pueden estimular eléctricamente las fibras pregangliónicas.

d) Resultados. Estos se presentan en una hoja de registro graduada que muestra las contracciones de la MN ipsilateral y contralateral. La sección de experimentos también contiene algunas sugerencias para hacer experimentos más complejos.

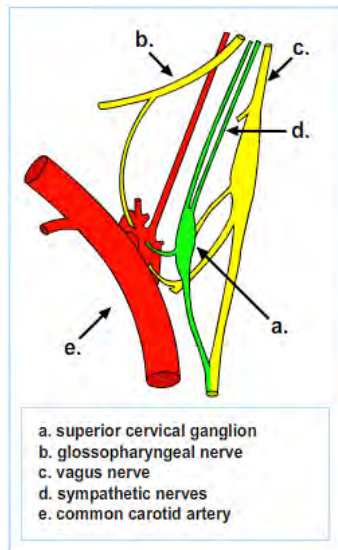
II. TUTORIAL

Tutorial i. ¿Que es el ganglio? Las neuronas postganglionares en el ganglio cervical superior (SCG) reciben tres tipos de innervación. La acetilcolina que se libera de las fibras nerviosas preganglionares terminales activa:

a) a los receptores colinérgicos nicotínicos de la neurona posganglionar para producir un potencial postsináptico excitatorio rápido (EPSP);

b) a los receptores colinérgicos muscarínicos de la neurona posganglionar para producir un EPSP lento y una despolarización prolongada;

c) a las interneuronas dopaminérgicas, lo que da lugar a la liberación de dopamina, la cual activa los receptores alfa2 sobre la neurona posganglionar para producir un potencial inhibitorio postsináptico lento (IPSP). La dopamina liberada también actúa los receptores dopaminérgicos D1, lo que aumenta la respuesta muscarínica. La administración de dopamina produce una despolarización prolongada (varias horas).



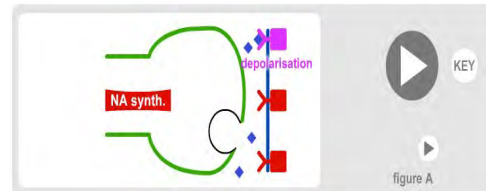
Tutorial (ii). Sinapsis ganglionar. El diagrama ilustra la captura de la colina libre (Ch) en la terminación nerviosa de la neurona preganglionar y su acetilación por la colina acetiltransferasa, lo que genera la acetilcolina (ACh). Una vez que aparece esta figura, hacer clic en las zonas sombreadas.



Tutorial (iii). ¿Que es la unión efectora? Los dos músculos de la MN están inervados por las fibras simpáticas postganglionares cuyos cuerpos celulares esta en el ganglio cervical superior (SCG). La noradrenalina se libera de las terminaciones nerviosas y activa a los receptores adrenérgicos alfa1 ubicados en la membrana celular del músculo liso y provoca una contracción de la MN.

Los receptores beta adrenérgicos también están presentes y su activación por noradrenalina, adrenalina o isoprenalina produce relajación de la MN. La serotonina también causa contracción de la MN, probablemente por actuar sobre los receptores dopaminérgicos D2. Sin embargo, estos receptores parecen tener poco significado funcional en el control de la MN.

Tutorial (iv). El siguiente diagrama ilustra la síntesis y liberación de noradrenalina de las terminaciones simpáticas postganglionares. La norepinefrina liberada se une a los receptores adrenérgicos de las células de la MN. Una vez que aparece esta figura, hacer clic en las zonas sombreadas.



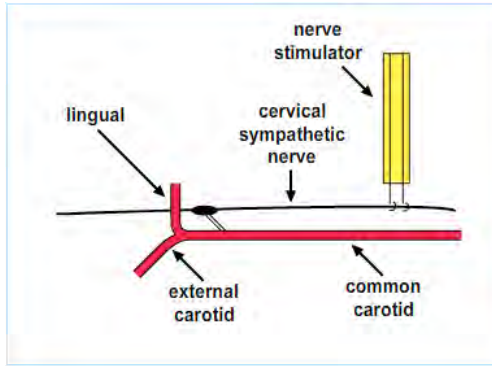
III. MÉTODOS

Métodos i. Preparación. En este experimento se utilizan gatos adultos, hembras o machos, con peso de 3-4 kg, que son anestesiados con pentobarbital sódico (60 mg/kg, ip). El nivel de anestesia se mantiene con la administración intravenosa (vena femoral) de pentobarbital sódico, según necesidades, guiada por el reflejo corneal.

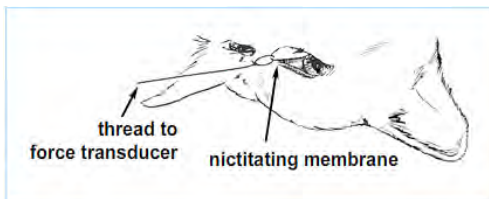
El gato se coloca en posición supina y se le inmoviliza la cabeza. Los animales respiran libremente a través de una cánula endotraqueal. La presión arterial está continuamente monitoreada por medio de un transductor colocado en la arteria femoral. La presión arterial se mantiene en los 100 mm Hg a lo largo del experimento.

Métodos ii. Se disecan los troncos de los nervios vagosimpáticos de ambos lados y se les libera de adherencias y tan cerca del tórax como sea posible. La porción simpática cervical de cada tronco nervioso se separa y se les colocan electrodos de estimulación, los cuales están conectados a estimulador eléctrico.

Se aplican pulsos eléctricos (1 ms de duración; 1 V de amplitud; y 5 Hz de frecuencia) a las fibras preganglionares para producir contracciones submáximas (aproximadamente 50%) en ambas MN. Para evitar la desecación de los nervios se les embebe con parafina líquida.



Métodos iii. Registro de la membrana nictitante. Por medio de un hilo (seda o nylon no flexible), amarrado en el borde del cartílago, se une la porción visible de cada MN a dos transductores de fuerza. La tensión del hilo se ajusta a aproximadamente 5 g y se toman las precauciones necesarias para asegurar que ambos sistemas de registro están balanceadas e iguales.



Los transductores de fuerza se calibran antes y después de cada experimento. Las señales de los transductores de presión se amplifican y se mandan a un registrador de dos canales.

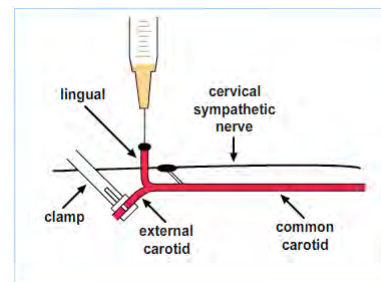
Métodos iv. Administración de fármacos. Todos los fármacos se administran por inyección en la arteria lingual de un lado (ipsilateral). Se disecciona la arteria carótida externa y se le deja libre y puede ser ocluida; la arteria lingual se canula y se ligan todos los casos sanguíneos vecinos (arterias caudal, tiroidea craneal, craneal dorsal muscular tiroidea, occipital, parafaríngea ascendente, laríngea superior, esternomastoidea y maxilares exteriores). En estas circunstancias, los fármacos pueden inyectarse con relativa especificidad en el ganglio cervical superior (SCG) o en la MN.

En este programa computarizado se asume que tú puedes escoger entre administrar un

fármaco en el ganglio cervical superior (SGC) o en la MN, su sitio de acción específico.

Todos los fármacos se administran en 0.1 ml de solución salina (0.9%) como vehículo y a una concentración de 10^{-7} mol; los fármacos pueden ser eliminados (lavados) con un solución de heparinizada de salina. Las administraciones sucesivas se aplican 10 min aparte.

Métodos v. Procedimiento para la administración de fármacos en el ganglio cervical superior (SCG). Se ocluye la arteria carótida externa y los fármacos se inyectan rápidamente en la arteria lingual. La mayor parte del fármaco debe alcanzar el ganglio cervical superior (SGC) y no la MN. La velocidad de la administración debe exceder la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria carótida y esto puede evaluarse por el color del vaso sanguíneo.



El efecto sobre la contracción de la membrana nictitante también puede ser debido a: 1) "escape" del fármaco a través de las conexiones vasculares entre el ganglio cervical superior (SGC) y la MN y, por ello, a un efecto directo sobre la MN; 2) los agentes muy activos pueden escapar hacia la circulación sistémica y estimular la médula adrenal y liberar adrenalina/noradrenalina.

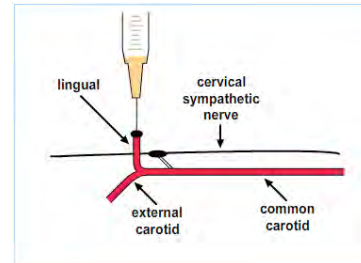
La primera posibilidad se puede eliminar al comparar el efecto del mismo fármaco administrado directamente sobre la MN. La segunda posibilidad se puede eliminar comparando las respuestas ipsi y contralateral de las membranas nictitantes (MNs), y por la comparación en el retraso en la respuesta de la MN ipsilateral con cualquier cambio que el fármaco produzca sobre la presión arterial. La respuesta de la MN debe preceder cualquier cambio de la

presión arterial en por lo menos 4 segundos.

Métodos (vi). Procedimiento para administrar fármacos en la membrana nictitante. Se remueve la pinza que ocluye la arteria carótida externa y el fármaco se inyecta lentamente en la arteria sublingual. La mayor parte de la dosis debe alcanzar la MN y no el ganglio cervical superior (SCG)

La selectividad de la inyección arterial puede ser probada con la administración de adrenalina durante la estimulación del

nervio preganglionar. La inyección que envía al fármaco sobre la MN aumenta la contracción de la MN ipsilateral, mientras que la inyección al ganglio cervical superior (SCG) disminuye la contracción. Ambos efectos preceden el aumento de la presión arterial en por lo menos 5 segundos.



III-A. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer la anatomía, fisiología y farmacología de la preparación ganglio cervical superior-membrana nictitante del gato.
2. Conocer los procedimientos experimentales que permiten identificar el sitio anatómico de acción farmacológica.

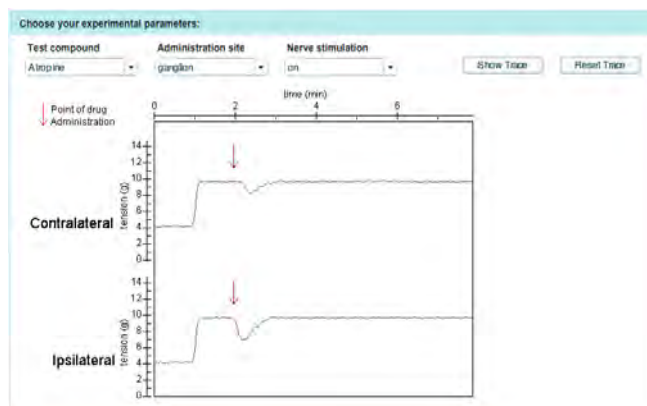
III-B COMPETENCIAS

1. Reconoce la importancia de la investigación científica en el estudio de los medicamentos.
2. Lleva a cabo los estudios requeridos para identificar el sitio de acción de los fármacos que aquí se describen.

IV. EXPERIMENTOS

Experimentos (i). Montaje y conducción del experimento. En esta parte del programa el alumno debe ser capaz de diseñar experimentos: 1) seleccionar un fármaco de la lista (la lista incluye el nombre de un fármaco “desconocido”); 2) decidir cuando estimular los nervios pregangliónicos; y 3) escoger el lugar de administración; ya sea la MN o el ganglio cervical superior (SCG). Seguir las instrucciones que aparecen en el siguiente cuadro.

Los resultados experimentales se presentan en una hoja de papel que se desplaza y que incluye las contracciones de las MNs ipsilateral y contralateral.



Experimentos (ii). El programa se aprovecha más si se les pide a los alumnos que señalen objetivos específicos como parte de la clase. Para los estudiantes que pueden hacer el experimento de manera independiente, que no requieren el soporte tutorial, se sugiere que intenten responder a algunos de los problemas planteados en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Experimentos independientes

1. Investiga la acción de ciertos fármacos y caracteriza los receptores colinérgicos del ganglio cervical superior (SGC). ¿Tus resultados son consistentes con el modelo de transmisión ganglionar descrito por Greengard (1976)?

2. Explica la acción de los agonistas de receptores colinérgicos administrado a la membrana nictitante.

3. ¿Son funcionales los receptores adrenérgicos del ganglio cervical superior (SCG)?

4. ¿Que efecto se espera con los bloqueadores adrenérgicos alfa2 en la membrana nictitante?.

5. Caracteriza la respuesta de la MN a los fármacos que modifican la transmisión sináptica mediada por acetilcolina.

6. Explica la acción de la tiramina sobre la MN.

7. Investiga y explica los efectos dosis-dependientes de la nicotina sobre el ganglio cervical superior (SCG).

8. Investiga y explica la acción de la isoprenalina sobre la membrana nictitante. ¿Que se puede esperar si la fentolamina y el propranolol se administran antes de la isoprenalina?

9. ¿Que dosis de atropina relaja la membrana nictitante estimulado?

10. Identifica uno o más de los fármacos desconocidos

V. REFERENCIAS

Trendelenburg, U. & Haeusler, G. (1975) Nerve-muscle preparation of the nictitating membrane. In "Methods in Pharmacology" (Edited by Daniel E.E. and Paton, D.M.) Vol. 3 pp 457-468. Plenum Press New York

ANESTÉSICOS LOCAL

Título original: Local Anaesthetics Drugs. **Autores:** Dr. Brian Spriggs, Peter Clewes, Dr. Matthew Armstrong, Dr. David Armstrong.

LOCAL ANAESTHETICS

Version 2001



Produced by the
pharma-CAL-ogy project.

Funded by HEFCE, HEFCW,
SHEFC & DENI under TLTP 2.

Copyright British
Pharmacological Society



Author:	Dr. Brian Spriggs (University of Wales, College of Medicine)
Programmer:	Peter Clewes (Liverpool John Moores University)
Graphic Artist:	Matthew Armstrong (Liverpool John Moores University)
Project Co-ordinator:	Dr. David Armstrong (Liverpool John Moores University)

Developed at Liverpool John Moores University.



Liverpool John
Moores University



University of Wales,
College of Medicine

Click
the mouse
button to
continue

*Traducción y Adaptación: Gil Alfonso Magos Guerrero y Marte Lorenzana Jiménez

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

II. OBJETIVO DE LA SESIÓN

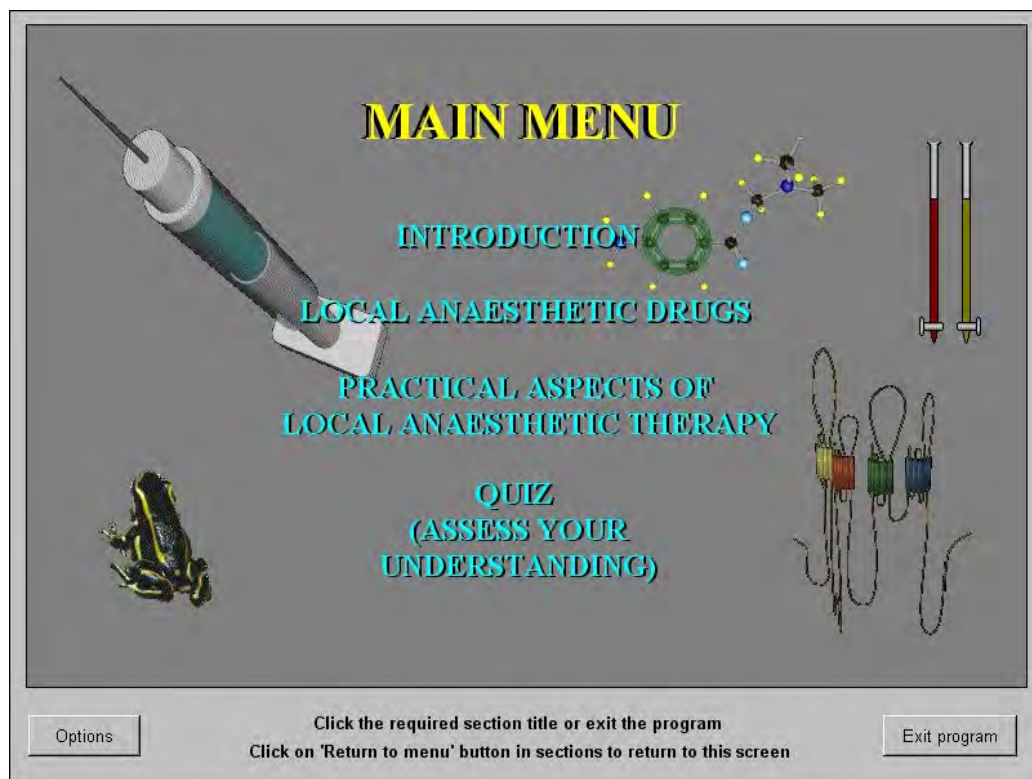
1. Conocer y comprender los procesos fundamentales que explican la actividad terapéutica de la anestesia local.
-

III. COMPETENCIAS

1. Identifica y conoce la naturaleza química de los anestésicos locales.
2. Describe las bases fisiológicas de la sensación del dolor.

3. Conoce las vías de administración, el mecanismo de acción, los efectos farmacológicos y las indicaciones clínicas de los anestésicos locales.

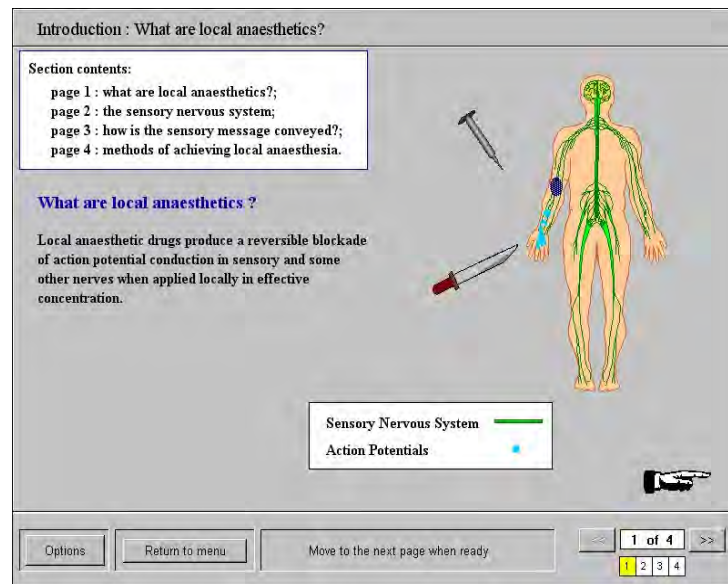
Nota de los traductores: La siguiente imagen contiene los cuatro temas del presente ejercicio. En cada tema, dé clic donde indica la pantalla y revise el contenido. Cada tema tiene subtemas, y para continuar revisándolos en orden numérico (



Del tema **INTRODUCTION** se derivan los siguientes subtemas:

Dé clic en **What are local anaesthetics?** y se despliega la siguiente imagen:

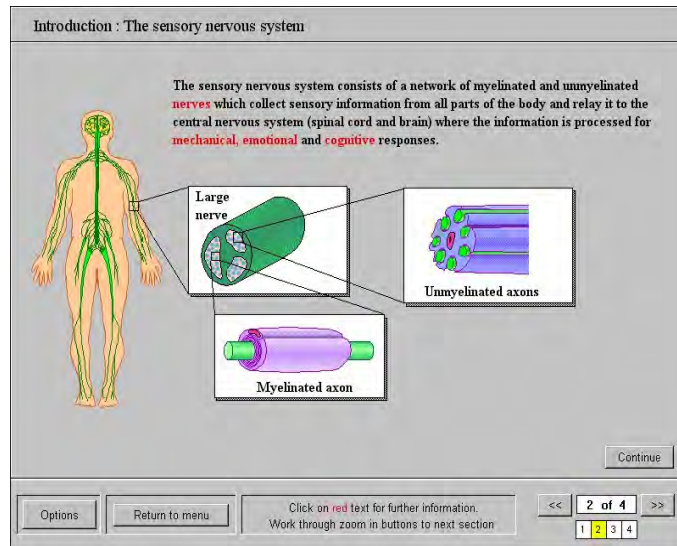
- Página 1. ¿Qué son los anestésicos locales?
- Página 2. El sistema nervioso sensorial.
- Página 3. ¿Cómo viaja el estímulo sensorial?
- Página 4. Métodos para lograr la anestesia local.



Los anestésicos locales son fármacos que bloquean reversiblemente la conducción del potencial de acción (PA) en los nervios sensoriales y en algunos otros nervios cuando son aplicados localmente en concentraciones efectivas.

Para desplegar la siguiente imagen dé clic en el recuadro 2 ó en el prompt (>>) y aparece el **sistema nervioso sensorial**. En esta pantalla se dispone de un Zoom que al activarlo aparece la sección de un tronco nervioso, y con otro clic aparece un segmento de axón mielinizado y otro no mielinizado.

Dé clic en las imágenes y observe el cuerpo humano animado.



El sistema nervioso sensorial

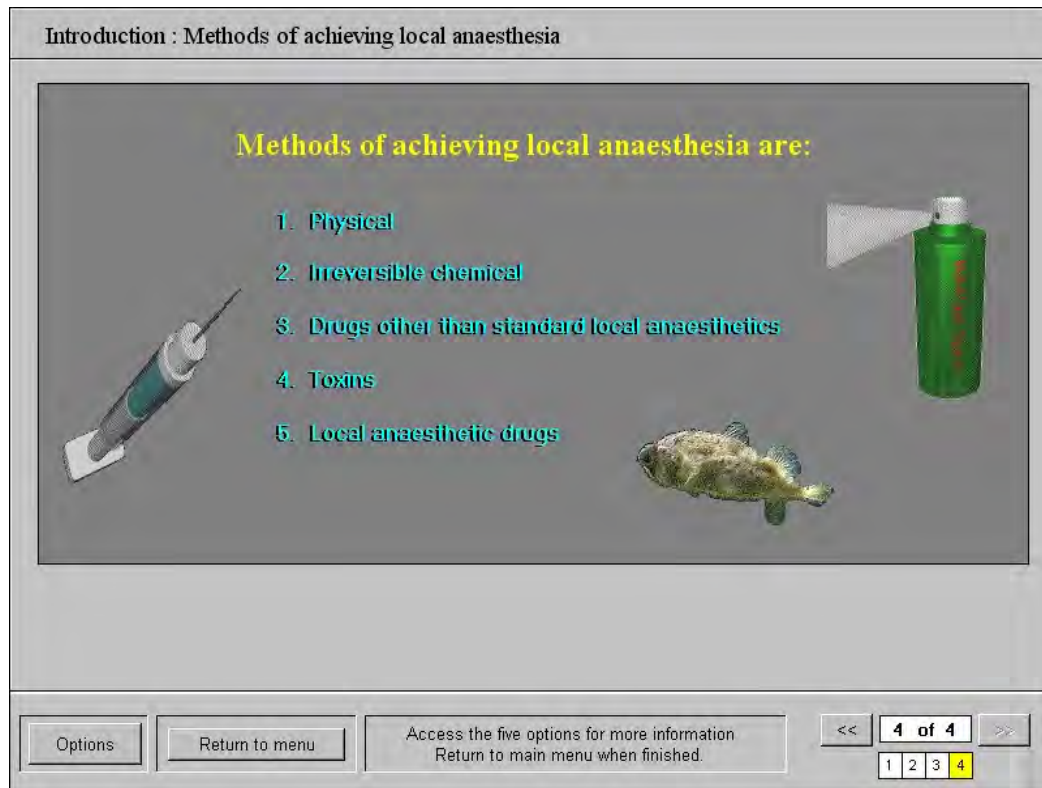
El sistema nervioso sensorial consiste de una red de nervios mielinizados y no mielinizados que recogen la información de todo el cuerpo y la transmiten al sistema nervioso central (SNC: médula espinal y cerebro) donde se procesa la información para producir respuestas mecánicas, emocionales y cognitivas. Analice en los dibujos esquemáticos de neuronas con axón mielinizado y no mielinizado, como el impulso doloroso es transportado por fibras C no mielinizadas o por pequeñas fibras mielinizadas (A delta). Ambas fibras son bloqueadas por los anestésicos locales más rápidamente que las fibras grandes mielinizadas táctiles y propioceptivas o motoras somáticas. El efecto deseado de los anestésicos locales es el bloquear los nervios sensoriales. Sin embargo, tales agentes químicos no son específicos para estos nervios sensoriales, también bloquean otros nervios.

Dé clic en el recuadro 3 ó en el prompt (>>) para entrar a la pantalla de **¿Cómo viaja el estímulo sensorial?**

La información sensorial viaja a través de los nervios sensitivos en forma de PA. La membrana celular de cada axón en estado de reposo está eléctricamente polarizada, siendo su carga positiva por el lado externo de la membrana y cargada negativa en el interno.

Dé clic en How is the **Sensory message conveyed?** y aparece un dibujo que representa un corte longitudinal de un tronco nervioso señalando las cargas eléctricas dentro y fuera de la membrana. Además, se representan terminaciones nerviosas y un tronco que se introduce en la médula espinal con su arribo al cerebro. Al aplicar un estímulo sobre el nervio se observa la inversión de cargas y la generación del PA que se transmite al SNC.

Dé clic en el recuadro 4 ó en el prompt (>>) para entrar a la pantalla: **Métodos para lograr la anestesia local.**



Métodos:

1. Físicos
2. Químicos irreversibles
3. Fármacos diferentes a lo anestésicos locales de referencia, que producen efectos anestésicos locales.
4. Toxinas.
5. Anestésicos locales de referencia.

Dé clic a cada uno de los métodos para proyectar el contenido. En cada método hay diversos ejemplos que se pueden observar dando clic al recuadro de continuar.

1. Métodos Físicos - Enfriamiento

Cuando un nervio se enfría lo suficiente se suspende el PA.

El mantenimiento del PA en la membrana es dependiente de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$, que se lentifica o inactiva cuando se reduce la temperatura. En extremidades dañadas el empleo de hielo produce algún alivio del dolor. Recordar que dedos y manos se entumescen

en los niños que juegan con bolas de nieve durante el invierno.

Cuando el cloruro de etilo, líquido orgánico volátil, es rociado sobre la piel, rápidamente se evapora y quita calor de la piel y se enfrían los nervios sensoriales produciendo un efecto anestésico local. El cloruro de etilo se utilizó para facilitar la extracción dental en niños y como analgésico en el lóbulo de la oreja para poner aretes.

Si el enfriamiento es muy intenso se produce lesión irreversible por la congelación causada. La aplicación de Nitrógeno líquido a -270 grados centígrados se utiliza para congelar verrugas, como una alternativa a la cirugía convencional. El área no dañada alrededor de la lesión quedará anestesiada durante algún tiempo.

Dé clic en el recuadro de **Continue** y se proyectará la siguiente imagen:



La presión física reduce la capacidad de de la fibra de conducir el PA. Sin embargo, el riesgo de aplicar mucha presión daña al nervio irreversiblemente, esto desalienta su empleo en medicina.

Cuando se emplean muletas, la presión sobre las manos impide la presión de la muleta sobre la axila y evita la lesión del nervio.

Dé clic en **Continue** y se proyectará la siguiente imagen:



La anoxia física. El mantenimiento del PA de la membrana axonal es dependiente de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa la cual es manejada por un aporte de ATP que a su vez requiere de una buena disponibilidad de oxígeno. La anoxia será entonces la que impida la conducción del potencial de acción con el riesgo de daño irreversible del nervio. Por lo tanto este método no es útil en medicina para inducir anestesia local.

Dé clic en **other methods** y continúe con **2. Químicos irreversibles.**

Muchos agentes químicos que desnaturalizan a las proteínas han sido utilizados para alivio del dolor causando un daño irreversible del axolema de los nervios sensoriales. Sin embargo, no son específicos y otras células y tejidos son dañados al mismo tiempo.

Ejemplos: nitrato de plata, etanol, fenol, sulfato de amonio, formaldehído.

Algunos de estos componentes están incorporados en pastas dentales para la higiene bucal y para aliviar las encías sensibles.

Dé clic en **other methods** y continúe con **fármacos diferentes a los anestésicos locales de referencia:**

Algunos fármacos a concentraciones bajas tienen otras acciones farmacológicas pero también muestran propiedades anestésicas en concentraciones altas.

Estos fármacos comúnmente no se utilizan para producir anestesia local debido a sus acciones farmacológicas predominantes. Sin embargo, pueden utilizarse como anestésicos bajo ciertas circunstancias.

Como ejemplos:

- 1) Antagonistas de receptores muscarínicos, ejemplo atropina.
- 2) Agentes antiarrítmicos, ejemplo quinidina.
- 3) Agentes bloqueadores de la neurona adrenérgica, ejemplo guanetidina.
- 4) Antagonistas beta adrenérgicos, ejemplo propranolol.

Dé clic en **other methods** y continúe con **4. Toxinas.**

Muchas toxinas inactivan los canales de sodio dependientes de voltaje y por lo tanto actúan como anestésicos locales. La tetrodotoxina (TTX) es la más conocida. La molécula se une a la parte extracelular del canal y esta unión es reversible si la exposición es breve. La TTX se obtiene del pez globo y se postula que un microorganismo que vive en simbiosis con el pez que la produce.

Otro ejemplo es la batracotoxina encontrada en la piel de ranas sudamericanas y se postula que mantiene abierto el canal de sodio dependiente de voltaje.

El pez globo se utiliza en la gastronomía japonesa como un platillo delicado. Solo Chefs con licencia pueden servirlo en los restaurantes, no obstante ocurren envenenamientos. La solución es comer bacalao con papas como Harry Ramsden's.

Dé clic en **other methods** y continúe con **Anestésicos locales de referencia.**

Cocaína, benzocaína, lignocaína, prilocaína y procaína constituyen el principal objeto de este ejercicio.

Regrese al menú principal y dé clic en **Local anaesthetic drugs** y se desplegará la siguiente imagen:

Local anaesthetic drugs : Mechanism of action - sodium channels

Section contents:

- page 1 : mechanism of action - sodium channels;
- page 2 : mechanism of action - tonic/phasic block;
- page 3 : the chemistry of local anaesthetics;
- page 4 : the chemistry of local anaesthetics - an experiment;
- page 5 : chemical structures, esters and amides;
- page 6 : chemical structures, diagrams.

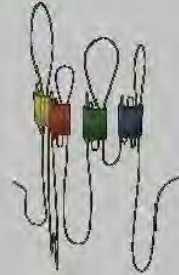
Local anaesthetics block **voltage-gated sodium channels**, thereby preventing the conduction of action potentials.

Failure of action potential propagation in **sensory nerves** results in a **local anaesthetic effect**.

What is a sodium channel ?

Where are sodium channels found ?

How do sodium channels work ?



Options Return to main menu Click the **blue text** for more information

1 of 6

1 2 3 4 5 6

Como puede observar el contenido de esta sección es:

Anestésicos locales: Mecanismo de acción sobre los canales de sodio.

Página 1: Mecanismo de acción sobre los canales de sodio.

Página 2: Mecanismo de acción- bloqueo tónico- fásico.

Página 3: La química de los anestésicos locales.

Página 4: La química de los anestésicos locales, un experimento.

Página 5: Estructura química, ésteres y amidas.

Página 6: Estructuras químicas, diagramas

Los anestésicos locales bloquean a los canales de sodio dependientes de voltaje, de este modo impiden la conducción del potencial de acción. Se impide la propagación del potencial de acción en los nervios sensoriales dando como resultado anestesia local.

Dé clic en **What is a sodium channel?** y avance dando clic en el recuadro **Continue**.

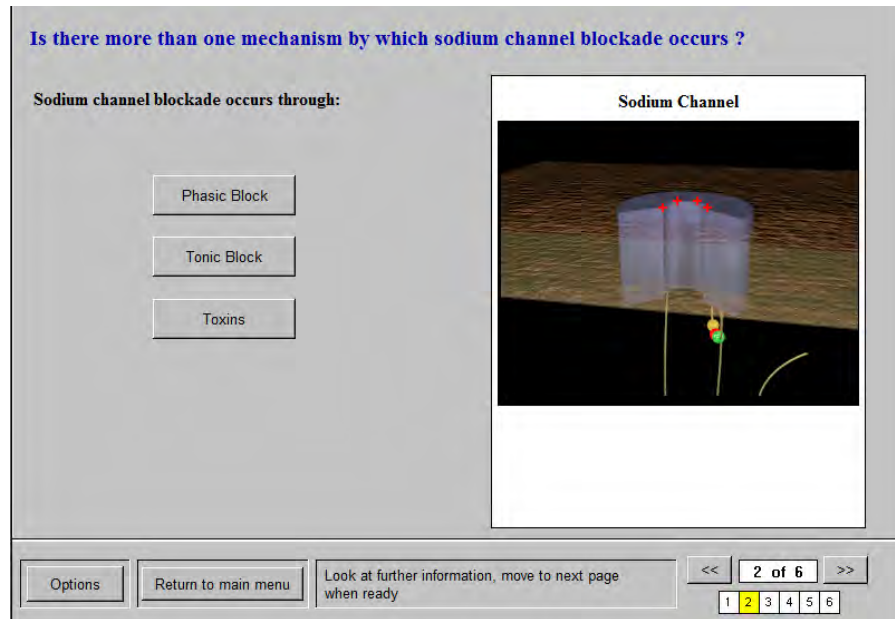
1.- El canal de sodio dependiente de voltaje consiste de una proteína grande con múltiples

dominios que abarcan la membrana los cuales rodean al canal iónico central. Existe un dibujo esquemático a color del canal.

La proteína consta de cuatro mitades, cada una con seis dominios trans membranales los cuales están unidos por cadenas de aminoácidos intracelulares y extracelulares. Algunos canales tienen una o más pequeñas proteínas asociadas que no parecen contribuir al funcionamiento normal del canal y no serán consideradas aquí.

La proteína normalmente se ilustra en una configuración lineal como se muestra en el diagrama de la derecha. Sin embargo, la molécula está doblada y enrollada alrededor del canal. Un dibujo lo muestra en forma plana. Dé clic en el recuadro **Continue** y encontrará un dibujo animado del canal en tercera dimensión.

Continúe con un clic en el recuadro con el número 2 y en **Is there more than one mechanism by which sodium channel blockade occurs?** se desplegará la siguiente imagen:



El bloqueo del canal de sodio ocurre durante: el bloqueo fásico, el bloqueo tónico y con toxinas.

Anestésicos locales: mecanismo de acción bloqueo tónico-fásico.

Dé clic en cada uno de los recuadros **Phasic Block**, **Tone Block** y **Toxins** y se desplegarán imágenes animadas sobre:

- El bloqueo fásico, mecanismo por el cual los anestésicos locales actúan. En el bloqueo fásico, la molécula del anestésico protonado se une al canal dentro del axoplasma. Las moléculas protonadas no puede cruzar libremente la membrana axonal, ellas están formadas por moléculas no ionizadas las que difunden a través de la membrana y se vuelven protonadas al entrar al axoplasma. Se muestra el bloqueo fásico animado.

- El bloqueo tónico ocurre dentro de la membrana plasmática. La molécula de anestésico local no ionizada, es totalmente soluble en la membrana axonal. Estas pueden aumentar la tensión superficial dentro de la membrana y de este modo distorsionan el

canal de sodio y/o pueden unirse al dominio transmembranal y bloquearlo. La benzocaína, la cual existe siempre como molécula no protonada a pH extracelular, es el único anestésico que actúa predominantemente por este mecanismo. La velocidad de bloqueo es independiente de la actividad del nervio. El grado de bloqueo está regulado sólo por la concentración de moléculas no protonadas en la membrana. Se muestra una animación para visualizar el bloqueo tónico.

- Toxinas. Varias toxinas interactúan con el canal de sodio, incluyendo la TTX, la saxitoxina (STX) y la batracotoxina (BTX). La TTX y STX tienen gran afinidad con la parte extracelular del canal, lo cual altera el paso de iones sodio. Se muestra imagen animada de este fenómeno.

Continúe con el recuadro 3 y gradualmente dé clic en continuar hasta completar la siguiente imagen.

Local anaesthetics are weak bases which exist mainly in a **protonated (ionised)** form and obey the equilibrium equation:

Unionised molecules (B) penetrate lipid membranes, enter nerves and cross the blood brain barrier.

$$B + H^+ \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} BH^+$$

Ionised molecules (BH⁺) are soluble in water, penetrate extracellular fluid and enter blood vessels.

At equilibrium, the relative quantities of protonated form and base are given by:

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]} = \text{Constant}$$

where [BH⁺], [B] are the concentrations of ionised and unionised molecules respectively.

This equation is equivalent to $\log \frac{[BH^+]}{[B]} = pK_a - pH$

where pK_a is a constant, the value of which is specific to a given local anaesthetic.

This is known as the **Henderson-Hasselbach equation**.

Derivation of formula

Show pKa values

Options Return to main menu Click buttons including red pH button for more information, move to next page when ready

<< 3 of 6 >>

1 2 3 4 5 6

Continúe con en el recuadro 4 y se desplegará la siguiente pantalla de **la química de los anestésicos locales**.

Local anaesthetic drugs : The chemistry of local anaesthetics - an experiment

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = pK_a - pH \quad B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$$

You are given a 500ml neutral solution which contains 20 millimoles of the local anaesthetic **lignocaine**. (pKa = 7.9)

Click on the burette taps to adjust the pH of the solution and see the effect on the relative proportions of free base (B) and ionic (BH⁺) forms of the L.A.

Show Calculation

Sample of solution at molecular level

■ BH⁺ ion
■ B

Change anaesthetic

Acid Alkaline

Ratio

pKa	pH	[BH ⁺] : [B]
7.9	7	7.94 : 1

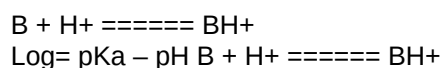
Options Return to main menu Click burette taps to alter pH. Use buttons to choose anaesthetic /see calculations - then go to next page.

<< 4 of 6 >>

1 2 3 4 5 6

La química de los anestésicos locales

Los anestésicos locales son bases débiles que existen principalmente en la forma protonada (ionizada) y obedecen a la ecuación de equilibrio:



Se dan 500 ml de solución neutra la que contiene 20 milimoles de anestésico local (Lignocaína)
pKa = 7.9

Oprima sobre la llave de la bureta para ajustar el pH de la solución y vea el efecto de la proporción de base libre y la forma iónica de lignocaína. Cambie el anestésico y realice la misma operación.

Dé clic en el recuadro 5 para desplegar las **estructuras químicas de los anestésicos locales**.

Los anestésicos locales se dividen en dos grandes grupos de acuerdo a su estructura química: ESTERES y AMIDAS. Se muestran varias estructuras químicas y deben identificarse arrastrando la palabra ESTER o

AMIDE y colocarla en la casilla correspondiente. De clic en **Show answer** par conocer las respuestas correctas.

Las amidas como anestésicos locales, son ampliamente utilizadas en la terapéutica moderna y han reemplazado a los anestésicos del grupo ésteres.

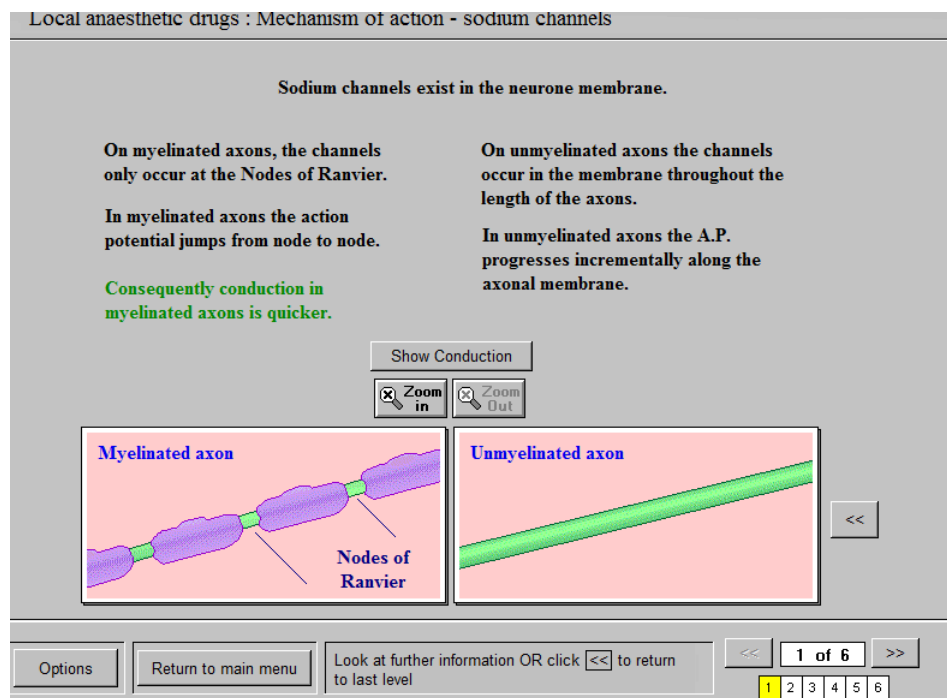
Los anestésicos locales del grupo éster incluyen: Procaína, cocaína, benzocaína y ametocaína.

Los del grupo amida: lignocaína (lidocaína), prilcaína, bupivacaína y cincocaína.

Muchos anestésicos del grupo éster son hidrolizados por la pseudocolinesterasa plasmática mientras que las amidas son metabolizadas por las amidasas hepáticas.

Continúe con el recuadro 6 para mostrar la estructura química desarrollada de los anestésicos locales prototipos: un éster, la procaína y una amida, la lignocaína.

Regrese al menú principal y dé click en **LOCAL ANAESTHETIC DRUGS**, después dé click en **Where are sodium channels found?** y se proyectará la siguiente imagen:



Los canales de sodio se encuentran a lo largo de la membrana neuronal. Sobre los axones mielinizados se encuentran en los nodos de Ranvier. En un axón mielinizado el potencial de acción salta de nodo a nodo, por lo cual la conducción es rápida. Sobre los axones no mielinizados, los canales se encuentran a lo largo de la membrana axonal, por lo cual el potencial de acción es lento. Existe un diagrama que ejemplifica la descripción. Tiene animación que muestra la transmisión de los potenciales de acción.

Regrese al menú principal y vuelva a dar clic en **LOCAL ANAESTHETIC DRUGS**, después

dé clic en **How do sodium channels work?** y continúe desplegando las animaciones de los estados del canal de sodio al darle click a los recuadros **I. Closed, II. Open, III. Inactivated.**

El canal de sodio existe en tres estados o conformaciones: I. Cerrado, II. Abierto, III Inactivado.

Observe los dibujos animados.

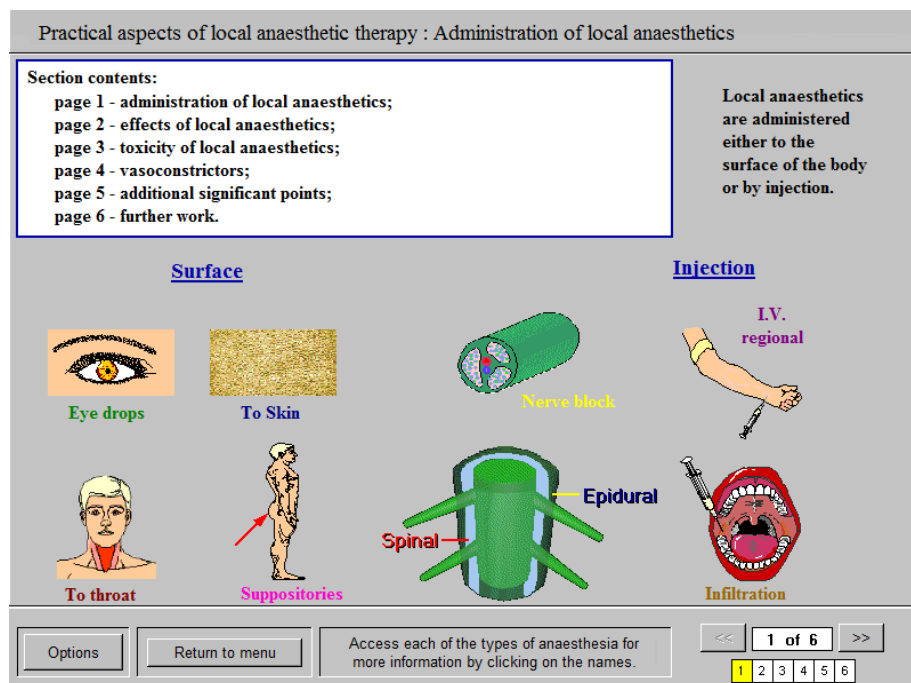
I. Canal de sodio cerrado. El canal está cerrado cuando el axón está en reposo y el potencial de membrana es alrededor de -70 mV. Los grupos químicos cargados positivamente sobre algunos aminoácidos cubren la luz del canal y están posicionados de

tal manera que repelen a los iones positivos como el ion sodio.

II. Canal de sodio abierto. Cuando la membrana se despolariza, alrededor de -50 mV, el cambio del campo eléctrico a través de ella produce un cambio conformacional de los aminoácidos que cubren la luz del canal en consecuencia las cargas positivas no son repelidas a lo largo del nervio y los iones Na^+ pueden fluir a través del canal. El canal está **ABIERTO**. Sin embargo, el canal estará espontáneamente **INACTIVO**, después de pocos milisegundos. Observe el esquema animado que muestra la apertura del canal.

III. Canal de sodio inactivado. La despolarización de la membrana con el canal abierto también induce un cambio conformacional lento de la cadena de aminoácidos. La bisagra es inducida a cerrarse y de este modo aparece el bloqueo físico de la luz del canal impidiendo de algún modo el flujo de sodio a través del canal. Observe el esquema animado y el registro de un potencial de acción.

Regrese al menú principal y dé click en **PRACTICAL ASPECTS OF LOCAL ANAESTHETIC THERAPY** y se proyectará la siguiente imagen.



Aspectos prácticos de la terapéutica con anestésicos locales.

Página 1.- Vías de administración de los anestésicos locales.
 Página 2.- Efectos de los anestésicos locales.
 Página 3.- Toxicidad de los anestésicos locales.
 Página 4.- Vasoconstrictores.
 Página 5.- Puntos significativos adicionales.
 Página 6.- Trabajo adicional.

De clic en cada una de las figuras que representa una vía de administración y lea las características específicas de cada vía.

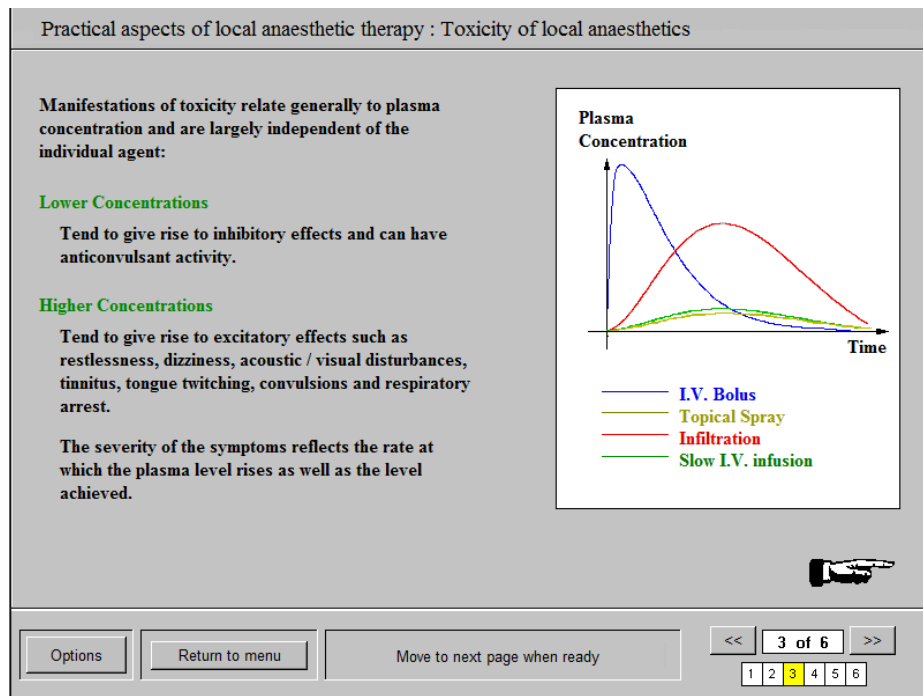
Los anestésicos locales son administrados sobre la superficie del cuerpo o por inyección. En la superficie se administran directamente sobre mucosas: conjuntival (colirios), orofaríngea o rectal (supositorios). Por inyecciones sobre un tronco nervioso, nervios espinales, epidurales o nervios dentarios.

Dé clic en el recuadro 2 y se desplegará el siguiente contenido:

Todos los anestésicos locales producen anestesia sobre los nervios ubicados en el sitio de aplicación. Sin embargo, pueden producir convulsiones o depresión del SNC.

Producen vasodilatación por suprimir el tono simpático que normalmente mantiene el tono vascular. Varios de los anestésicos locales en altas concentraciones relajan directamente el músculo liso vascular y causan disminución de la excitabilidad cardíaca. Este último efecto es útil en arritmias cardíacas. La lidocaína es comúnmente empleada como antiarrítmico por el bloqueo de los canales de sodio.

Dé clic en el recuadro 3 y se desplegará la siguiente imagen.



Efectos tóxicos de los anestésicos locales.

Las manifestaciones de toxicidad se relacionan con las concentraciones plasmáticas y generalmente son debidas al bloqueo de los canales de sodio. Bajas concentraciones producen efecto inhibitorio, aunque pueden tener efectos anticonvulsivantes.

En concentraciones altas tienden a producir efectos excitatorios: falta de sueño, vértigo, alteraciones visuales y acústicas como zumbido de oídos (tinitus), convulsiones. La severidad de los síntomas depende de la concentración plasmática. Se muestra una figura de concentraciones plasmáticas y el comportamiento farmacocinético para diferentes vías de administración.

De clic en el recuadro 4 y se desplegará la imagen de las **ventajas de asociar vasoconstrictores**.

Varios anestésicos locales se administran con un vasoconstrictor como la adrenalina o la felipresina (péptido). Esta combinación tiene la ventaja de:

- Reducir el sangrado en el sitio operatorio, prolongar la acción del anestésico local por reducción del flujo sanguíneo y disminuir la velocidad de remoción del anestésico en el sitio de la inyección.
- Hay retardo de la absorción y disminución de paso a la circulación sistémica con disminución de las concentraciones plasmáticas, así como del riesgo de efectos indeseables.
- Permite emplear dosis bajas de anestésico para reducir el riesgo de efectos indeseables. Recuérdese que la adrenalina puede tener efectos indeseables sobre el corazón (no vistos con la felipresina) y puede producir vasoconstricción intensa si se administra en lechos vasculares distales.

Dé clic en el recuadro 5 para desplegar los **puntos significativos adicionales en los aspectos prácticos de la terapia con anestésicos locales.**

En pruebas cutáneas con anestésicos locales de tipo éster, 50% de los individuos son hipersensibles. Las amidas raramente producen hipersensibilidad.

Se sabe que el metabolito otoluidina de la prilocaína causa metahemoglobinemia que puede comprometer la oxigenación del paciente, especialmente con dosis altas de prilocaína. La metahemoglobinemia se puede resolver con la administración intravenosa de azul de metileno.

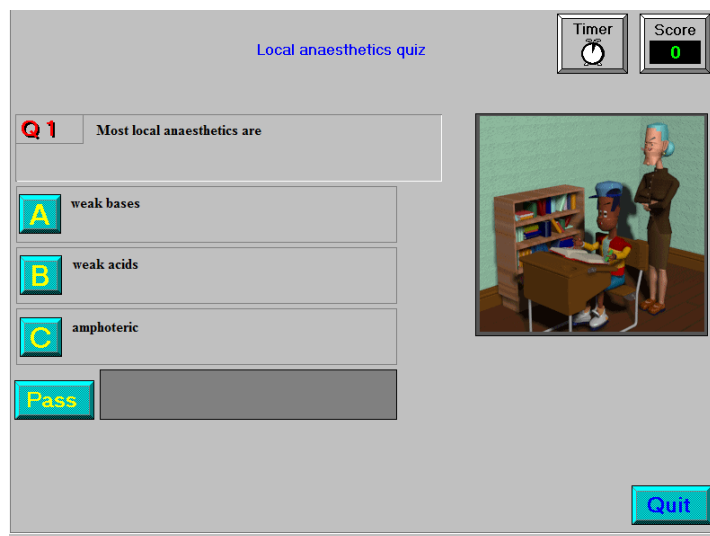
Las inyecciones intravenosas de los anestésicos locales pueden producir síntomas relacionados con las sustancias coadministradas (vasoconstrictores, antioxidantes, antimicrobianos u otros agentes farmacológicos).

De clic en el recuadro 6 para leer el contenido sobre de **trabajo adicional.**

Nuevos anestésicos locales son introducidos periódicamente a la práctica clínica y se debe estar consciente de sus ventajas y desventajas. Piense sobre la efectividad, toxicidad, duración de acción y costos de los nuevos anestésicos y compárelos con lignocaína.

Se debe buscar información en los libros de texto, en los formularios y en las bases de datos de Internet sobre las similitudes y diferencias de los nuevos anestésicos con los de referencia.

Regrese al menú principal y de clic en **QUIZ ASSES YOUR UNDERSTANDING.** La sesión tiene un archivo interactivo llamado loqlquiz que debe abrir para retroalimentarse a través de cuestionarios.



El archivo loqlquiz contiene varios cuestionarios que cambian de 10 en 10. Las preguntas deben resolverse con la máquina funcionando porque la respuesta debe realizarse dentro un tiempo mínimo de 30 seg. Los errores se penalizan.

Para cada pregunta tendrá tres elecciones de respuesta y un máximo de dos intentos para responder.

Una respuesta correcta en el primer intento, le

contará 10 puntos más un bono de tiempo basado en su velocidad de respuesta.

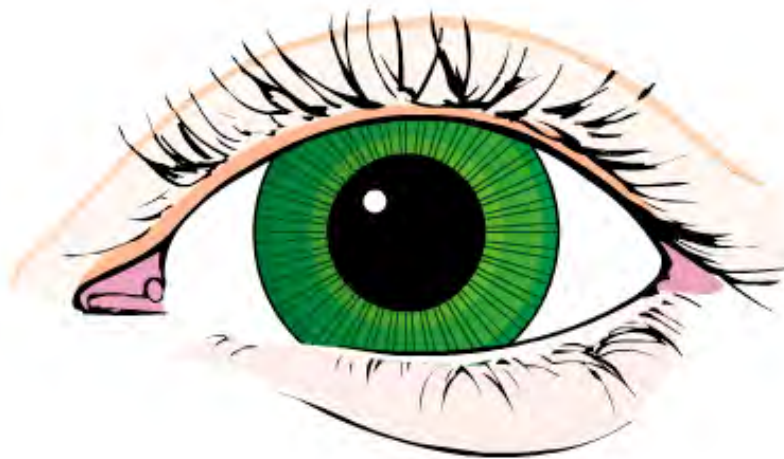
Una segunda respuesta correcta le contará 5 puntos.

La calificación máxima posible es de 170 puntos. Se puede ganar el bono máximo de tiempo para cada pregunta.

Todas las puntuaciones por encima de 100 deben considerarse buenos.

FARMACOLOGÍA OCULAR

Título original: Autonomic Pharmacology. James Ziogas, Michael J.Lew, David Dewhurst, Stewart Cromar. Department of Pharmacology, University of Melbourne. (c) Sheffield Bioscience Programs 2003 <http://www.sheffbp.co.uk>*



*Traducción y adaptación: Jacinto Santiago Mejía, Claudia Gómez Acevedo, Rosa Ventura-Martínez

Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

Esta práctica está diseñada para que los estudiantes puedan observar la respuesta normal a un estímulo fisiológico (cambios en la intensidad de la luz) y el efecto de algunos fármacos sobre el diámetro pupilar del ojo humano. La respuesta normal de un cambio en la intensidad del estímulo luminoso la controla el sistema nervioso autónomo y este programa ofrece un modelo útil para estudiar la farmacología autonómica. Cabe advertir que en la práctica médica algunos de los fármacos aquí estudiados pueden administrarse en la conjuntiva ocular, pero otros no son seguros. También este ejercicio contiene varios casos clínicos que ilustran cómo ciertas condiciones médicas afectan la vía por la cual los ojos responden.

i. Este ejercicio está dirigido a: estudiantes de medicina, de ciencia y de oftalmología.

ii. Propósito: Promover el razonamiento del control autonómico sobre el diámetro pupilar y la farmacología del sistema nervioso autónomo.

iii. Competencias. Al final de esta sesión, el estudiante:

- Describe la innervación simpática y parasimpática que controla el diámetro pupilar, y los neurotransmisores involucrados.
- Comprende cómo el sistema nervioso autónomo regula el diámetro pupilar en respuesta a cambios en la intensidad luminosa.

- Explica el mecanismo y sitio de acción de los fármacos que modifican la respuesta fisiológica a un cambio en la intensidad de la luz.
- Predice cómo los fármacos con mecanismos y sitio de acción conocidos afectan la respuesta fisiológica a cambios en la intensidad de la luz.
- Determina la causa subyacente de un número de anomalías oculares clínicamente importantes (simpática o parasimpática, preganglionar o postganglionar).

II. TUTORIAL

i. Tutorial (i). La respuesta pupilar a la luz involucra a la división simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. La dilatación en respuesta a la disminución en la iluminación es producida por una inhibición del tono parasimpático y un aumento del tono simpático. La constricción en respuesta a niveles altos de luz es el resultado de patrón inverso del tráfico neuronal.

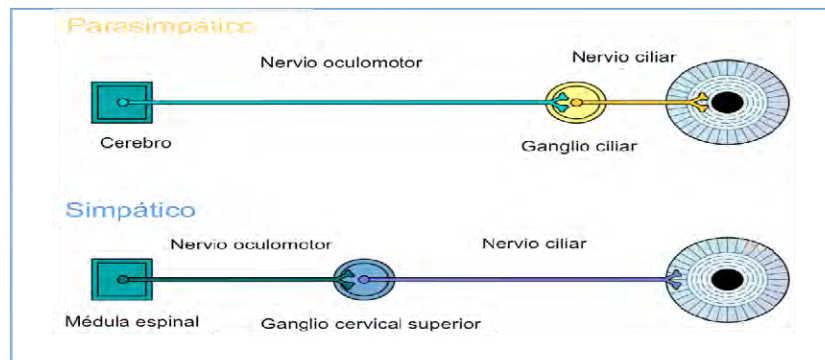


Fig. 1. División parasimpática y simpática del sistema nervioso autónomo en la respuesta pupilar a la luz

ii. Tutorial (ii). Control parasimpático. Los nervios parasimpáticos controlan las células musculares del esfínter pupilar – el constrictor de la pupila. Un músculo circular que al activarse produce constricción pupilar. Las fibras preganglionares emergen con el nervio oculomotor y hacen sinapsis en el ganglio ciliar.

nervios ciliares cortos e inervan a las células del músculo circular del iris. Su activación causa que la apertura del iris se estreche y que la cantidad de luz que alcanza la retina sea menor. Acetilcolina es el neurotransmisor, tanto en ganglios (actúa sobre receptores nicotínicos) como en la sinapsis postganglionar (actúa sobre los receptores muscarínicos M_3).

Las fibras postganglionares viajan con los

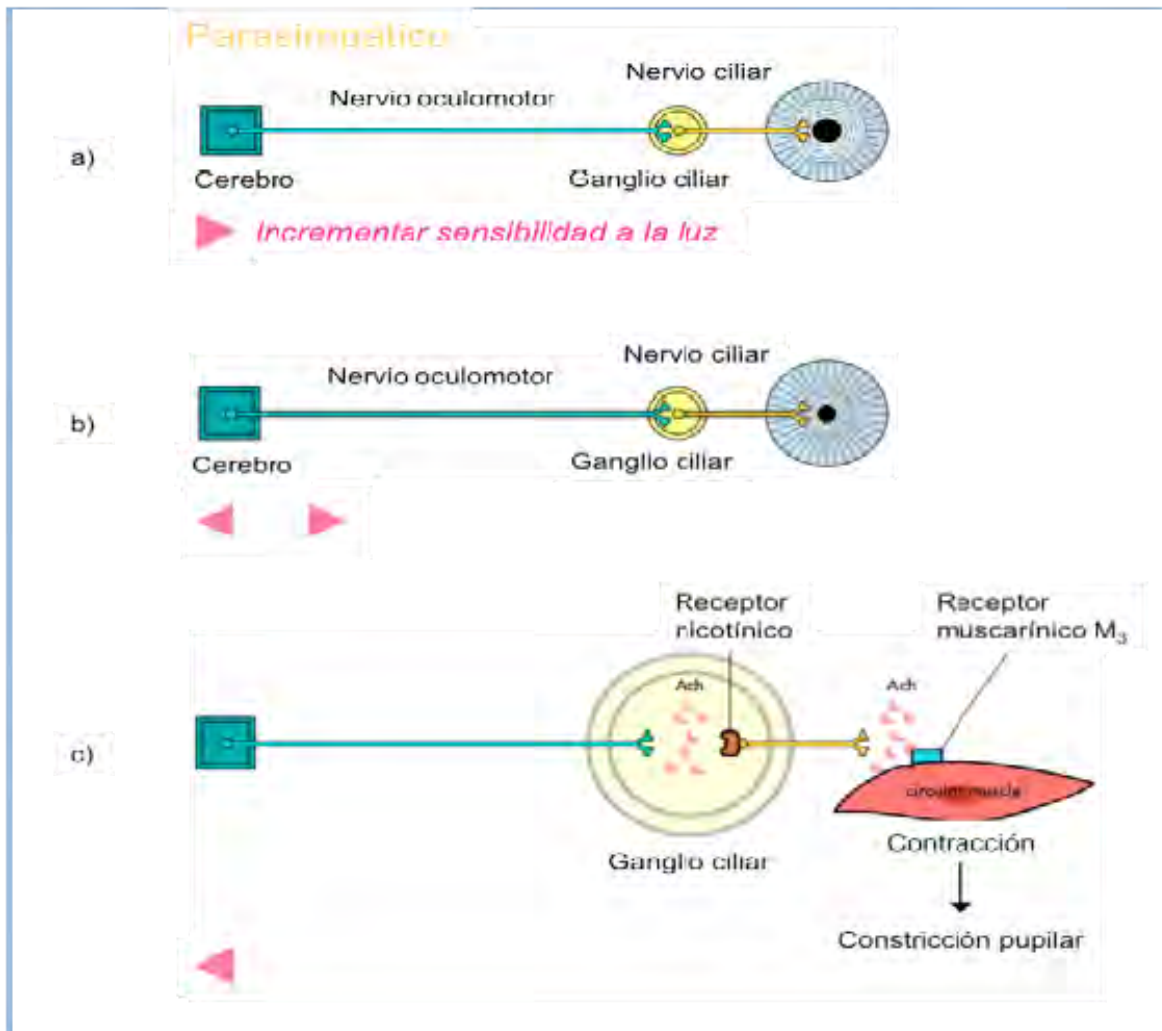


Fig. 2. Control parasimpático del músculo constrictor de la pupila

iii. Tutorial (iii). Control simpático. Los nervios simpáticos controlan al músculo dilatador del iris (músculo radial), causando dilatación de la pupila. También aumentan el tono de los vasos sanguíneos conjuntivales. Las fibras nerviosas preganglionares emergen de la medula espinal torácica, ascienden por la cadena paravertebral de ganglios simpáticos y hacen sinapsis en los ganglios cervicales superior y medio. Las neuronas

postganglionares forman un plexo sobre las carótidas internas (plexo carotídeo) y finalmente inervan al músculo radial del iris. Acetilcolina es el neurotransmisor ganglionar. Noradrenalina es el neurotransmisor en el órgano blanco (postganglionar), el cual al actuar sobre los receptores alfa contrae a las células del músculo radial, dilatando la pupila.

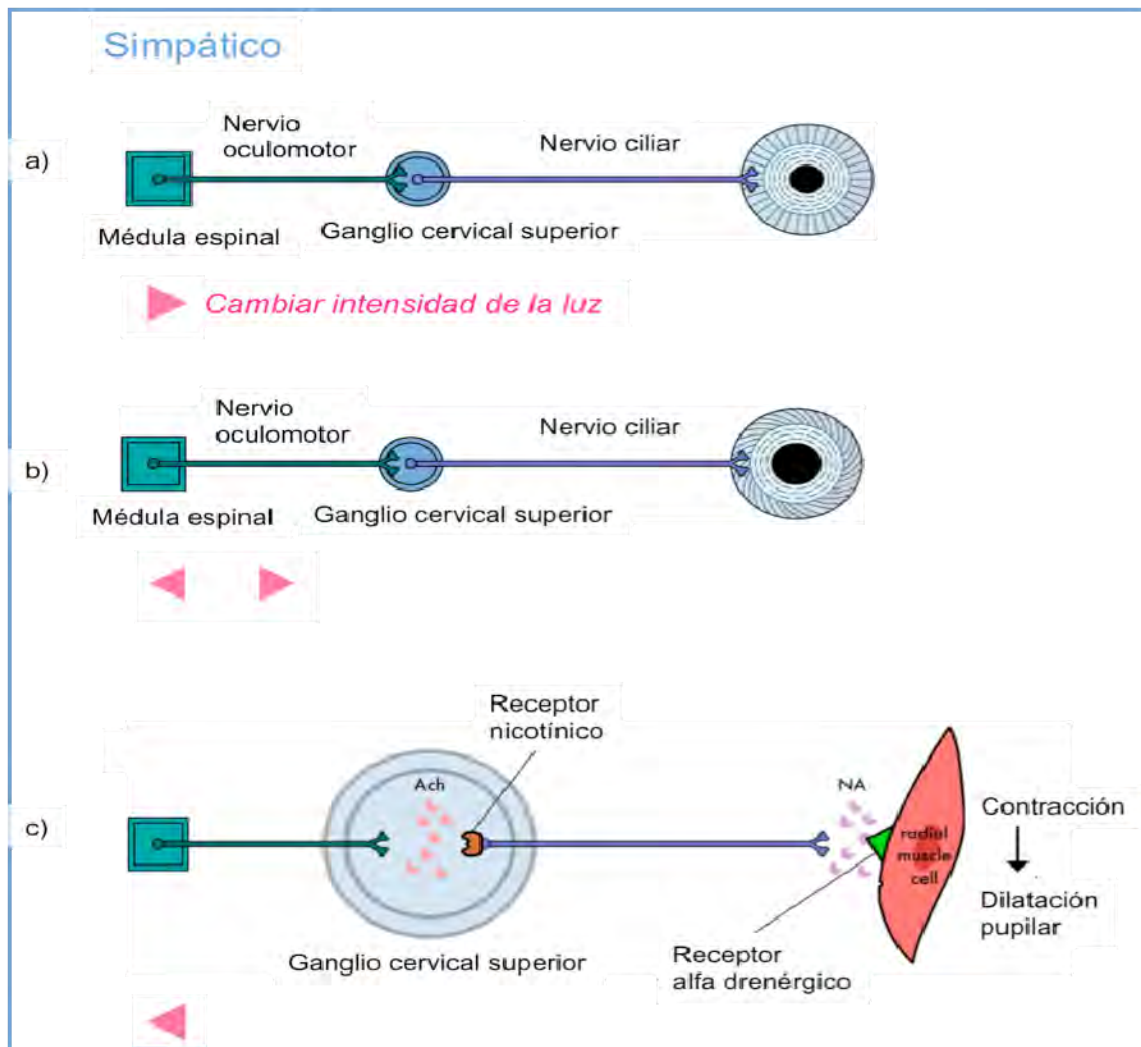


Fig. 3. Control simpático del músculo radial del iris

III. DESARROLLO DEL EJERCICIO

i. Ejercicio (i). Instrucciones. En este ejercicio se espera que el estudiante, utilizando su conocimiento del sistema nervioso autónomo y las acciones de algunos fármacos que actúan sobre él, localice el sitio del daño en cuatro pacientes con disfunción ocular. Al término del ejercicio será capaz de determinar si la causa del déficit es simpática o parasimpática, presináptica o postsináptica.

Con cada paciente la simulación consta de dos partes, en la primera puede alterar el nivel de luz ambiental, y la segunda le permite administrar fármacos en los ojos del paciente. En la primera parte, la reactividad del ojo a la luz deberá usarse para plantear una hipótesis diagnóstica relacionada con la disfunción autonómica de cada ojo. En la segunda parte, la hipótesis deberá probarse con fármacos. La secuencia del ejercicio es importante para lograr un aprendizaje óptimo, de manera que no debe averiguar la acción de los fármacos

antes de que se haya formulado una hipótesis diagnóstica, para el paciente.

ii. Ejercicio (ii). Reactividad a la luz. Probar la respuesta del paciente a diferente intensidad de luz:

1. Deslice la barra para cambiar la intensidad de la luz. Utilice la escala que mide el diámetro pupilar (en milímetros) con luz de intensidad tenue, media y alta.

2. Accione el parpadeo (blink) para observar, en cada ojo, la velocidad con que la pupila cambia su diámetro.

Note que cada paciente tiene, al menos, un ojo anormal, o casi anormal, y usted debe buscar alguna asimetría en las respuestas. También busque alguna anomalía en la conjuntiva, tal como ojo rojo.

Registre sus observaciones usando el formato para ello y trate de concluir qué ojo está alterado e intente establecer si la alteración radica en los nervios simpáticos o parasimpáticos. Esto podría ser su hipótesis o conclusión temporal.

a. Formato 1. Reactividad a la luz



1. ¿Qué observa inicialmente y qué preguntaría a su paciente?			
Accione el parpadeo (blink) para ayudarse en sus observaciones iniciales (p.ej., coloración, asimétrica, velocidad de respuesta pupilar).			
2. Pruebe la respuesta pupilar a condiciones de luz diferentes y mida el diámetro pupilar usando la escala, p.ej., 16 unidades.		RIGHT (derecho)	LEFT (izquierdo)
	DIM (TENUE)		
	MID (MEDIA)		
	HIGH (INTENSA)		
3. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?		A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno	
4. ¿Qué porción del sistema nervioso autónomo considera que tiene el problema?		A. Simpática B. Parasimpática C. Ambos D. Ninguno	

iii. Ejercicio (iii). Instrucciones para probar el efecto de los fármacos. Este programa simulará la administración de los principales fármacos que afectan la neurotransmisión autonómica encargada de controlar el diámetro pupilar. Inicialmente límitese a dos fármacos por paciente, suficiente para probar la mejor hipótesis. Por tal motivo, no elija al azar, si no que ensaye con los fármacos más idóneos para probar su hipótesis.

a. Fármacos disponibles:

- **Atropina:** antagonista competitivo de receptores muscarínicos.
- **Pilocarpina:** agonista de receptores muscarínicos.
- **Fisostigmina:** inhibidor de acetilcolinesterasa.

- **Fenilefrina:** agonista de receptores α -adrenérgicos (selectivo de α_1).

- **Cocaína:** Inhibidor de la recaptura neuronal de noradrenalina (recaptura 1).

- **Anfetamina:** libera noradrenalina de los nervios simpáticos.

iv. Ejercicio (iv). Administración de fármacos

Cada fármaco se aplicará vía ocular (saco conjuntival) en dosis única; dosis suficientemente grande para permitir una respuesta óptima del ojo. Estos fármacos afectarán principalmente la sinapsis simpática o parasimpática postganglionar con poco efecto sobre la transmisión ganglionar.

b. Formato 2. Evaluación farmacológica inicial



1. Registre el diámetro de cada pupila para cada uno de los dos fármacos.		RIGHT (derecho)	LEFT (izquierdo)
	Fármaco 1	?	?
	Fármaco 2	?	?
2. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?		A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno	
3. ¿Qué porción del sistema nervioso autónomo considera que tiene el problema?		A. Simpática B. Parasimpática C. Ambos D. Ninguno	

Usar el ratón para seleccionar un fármaco de la lista y confirmar con el botón “administer”. La simulación de administración del fármaco seleccionado se realiza en ambos ojos. Ahora use la barra para medir el diámetro pupilar y anotar en el formato respectivo.

Decida si el ojo que usted pensó está o no afectado y, si es el caso, decida ¿Cuál de las divisiones autonómicas?

Note que la simulación del lavado de los fármacos y la remoción de sus efectos es instantánea cuando oprime el botón “remove” o cuando se selecciona un fármaco diferente. En la situación real, revertir este efecto puede requerir de varias horas. También notar, que mientras todos los fármacos se usan en procedimientos diagnósticos o en el tratamiento de problemas oculares reales, los practicantes no los aplicarán en ojos reales, tan libremente, como lo simulan aquí.

c. Formato 3: Evaluación farmacológica secundaria



1. Registre el diámetro pupilar para el tercer fármaco.		RIGHT (derecho)	LEFT (izquierdo)
	Fármaco 3	?	?
2. ¿Cuál es su diagnóstico final?	A. Normal B. Síndrome de Horner (postganglionar) C. Síndrome de Horner (preganglionar) D. Irritación moderada E. Parasimpatectomía parcial		

v. Ejercicio (v). Confirmación e instrucciones para el reporte final. La administración de dos fármacos deberá permitirle llegar a una conclusión adecuada, pero antes de hacer el reporte final deberá confirmar su diagnóstico con la administración

de un fármaco más. Seleccione uno del menú, y oprima el botón "administer". Mida la respuesta de cada pupila y registre su resultado sobre la tabla. Después elija un diagnóstico de la lista.

d. Formato 4. Reporte final

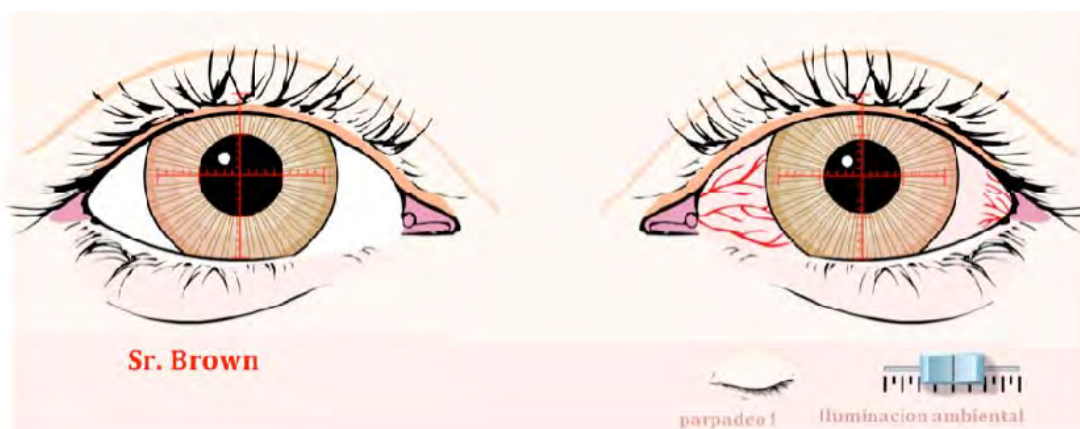
Formato 4. Reporte Final. Nombre del paciente:
Modelo de reporte. El paciente tiene una simetría perfecta y la respuesta pupilar normal.
Sus hallazgos:
¿Que observó inicialmente y que interrogantes tuvo usted?
Después de explorar clínica y farmacológicamente la respuesta pupilar ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?
¿Qué parte del sistema nervioso autónomo (preganglionar o postganglionar) puede estar involucrada en la anormalidad?
¿Cuál es su diagnóstico final?
Fármacos que eligió usted (1º, 2º, 3º):

IV. SIMULACION

a. Elección del paciente. A continuación deberá elegir a un paciente y según la secuencia ya descrita deberá explorar la reactividad a la luz, plantear su hipótesis diagnóstica, estudiar la respuesta a los fármacos y establecer su diagnóstico final. Al final de cada paciente se le presentará información adicional, la cual aclarará varias de las interrogantes surgidas durante el ejercicio.

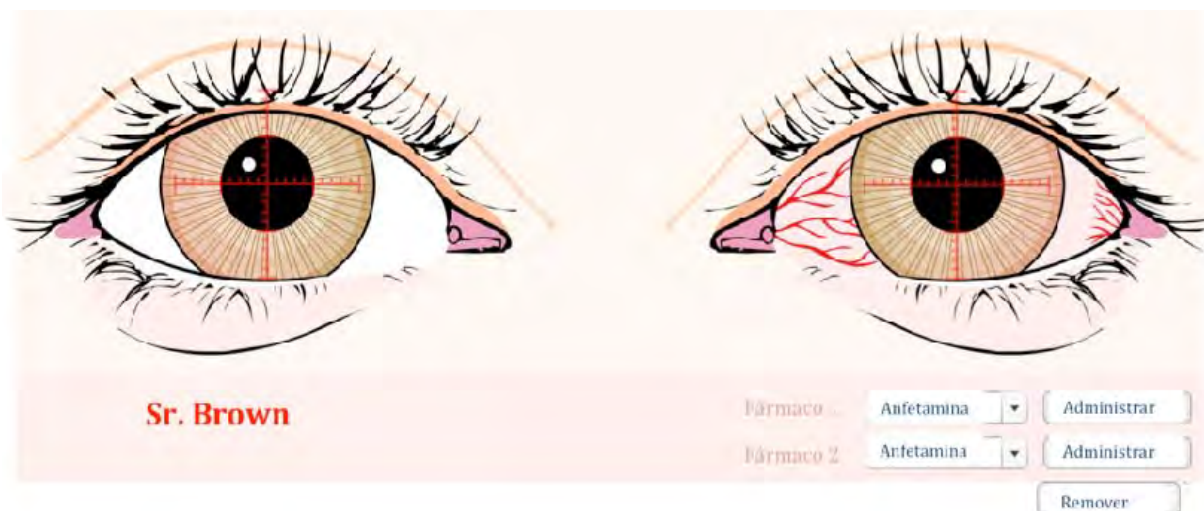
Caso clínico 1: Señor Brown

1. Formato 1. Reactividad a la luz



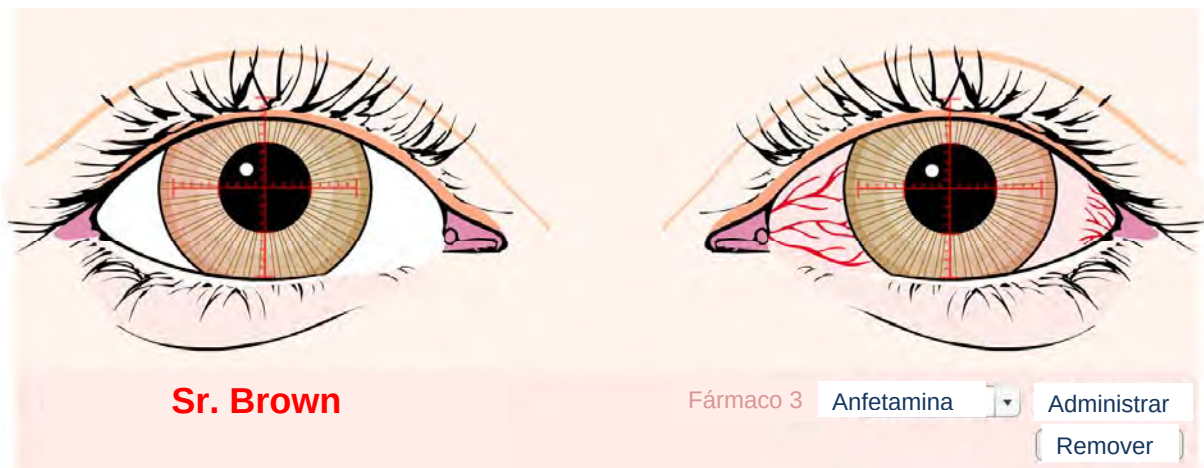
1. ¿Qué observa inicialmente y qué preguntaría usted a su paciente? Accione el parpadeo (blink) para ayudarse en sus observaciones iniciales (p. ej., coloración, asimetría, velocidad de la respuesta pupilar)	?		
2. Pruebe la respuesta pupilar a condiciones de luz diferentes y mida el diámetro pupilar usando la escala, p.ej., 16 unidades.		DERECHO	IZQUIERDO
	TENUE	?	?
	MEDIA	?	?
	INTENSA	?	?
3. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
4. Indicar ¿Cuál división del sistema nervioso autónomo podría estar involucrada en el problema?	A. Simpática B. Parasimpática C. Ambos D. Ninguno		

2. Formato 2. Evaluación farmacológica inicial



1. Registre el diámetro de cada pupila para cada uno de los dos fármacos		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 1	?	?
	Fármaco 2	?	?
2. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
3. ¿Que parte del sistema nervioso autónomo considera usted que tiene el problema?	A. Simpática preganglionar B. Simpática postganglionar C. Parasimpática preganglionar D. Parasimpática postganglionar		

3. Formato 3. Evaluación farmacológica secundaria



1. Registre el diámetro pupilar para el tercer fármaco		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 3	?	?
2. ¿Cuál es su diagnóstico final?	A. Normal B. Síndrome de Horner (postganglionar) C. Síndrome de Horner (preganglionar) D. Irritación moderada E. Parasimpatectomía parcial		

4. Formato 4. Reporte final. Señor Brown

Sus hallazgos:

1.1 ¿Qué observó inicialmente y qué preguntó al Sr. Brown?

Después de explorar farmacológicamente la respuesta pupilar.

1.4 ¿Qué división del sistema nervioso autónomo está involucrada?

2.2 ¿Qué ojo considera que tiene el problema?

2.3 ¿Qué parte del sistema nervioso autónomo (preganglionar o postganglionar) considera que tiene el problema?

3.2 ¿Cuál es su diagnóstico final?

Fármacos que eligió usted (1º, 2º, 3º):

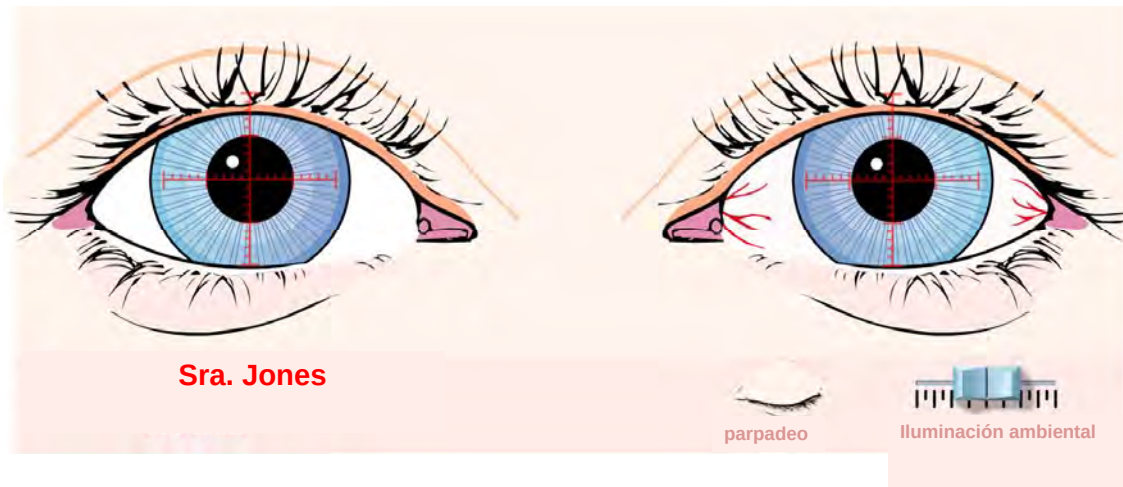
Ejemplo de reporte:

El señor Brown tiene síndrome de Horner (preganglionar) en su ojo izquierdo. Él tiene ptosis (esto es, no puede levantar el párpado), como el signo no siempre se presenta en el síndrome de Horner, los estudiantes no conocen su importancia. La evidencia inicial del déficit simpático se deduce por el ojo rojo (pérdida del tono simpático en los vasos sanguíneos), por la disminución del diámetro pupilar en reposo y de una respuesta adaptativa lenta y reducida a la luz (la

adaptación residual permanece vía retirada o repliegue del tono parasimpático). La falla para dilatar la pupila en respuesta a la cocaína y la reducción del ojo rojo indican la falta de transmisión del sistema nervioso simpático, y la habilidad de la anfetamina para dilatar la pupila muestra que la parte simpática postganglionar contiene noradrenalina. Así, el síndrome de Horner preganglionar es el diagnóstico probable (están ahora indicados los estudios para detectar algún tumor, por ejemplo: pulmonar o cerebral).

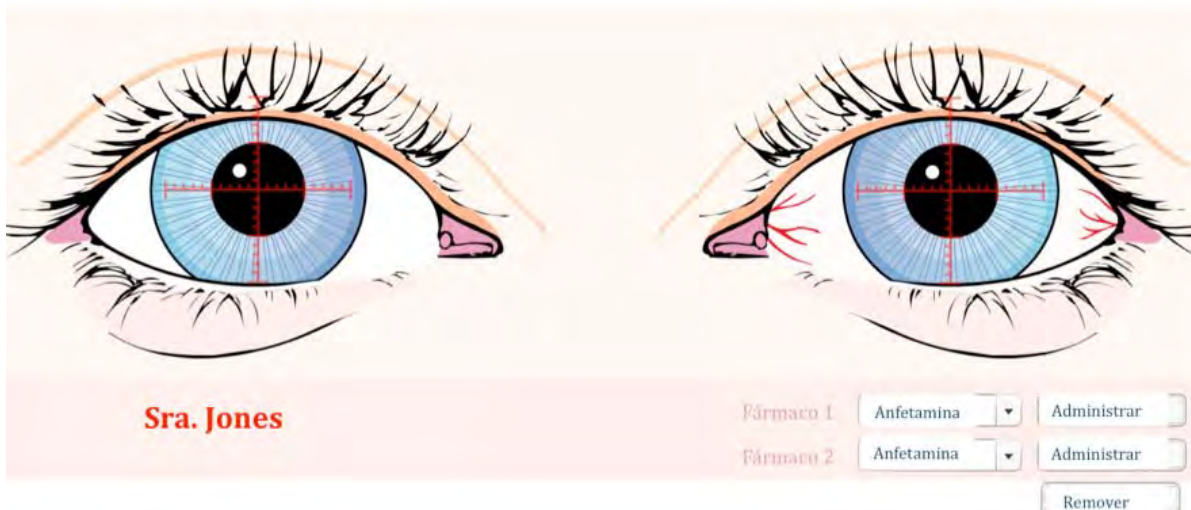
c. Caso clínico 2: Señora Jones

1. Formato 1. Reactividad a la luz



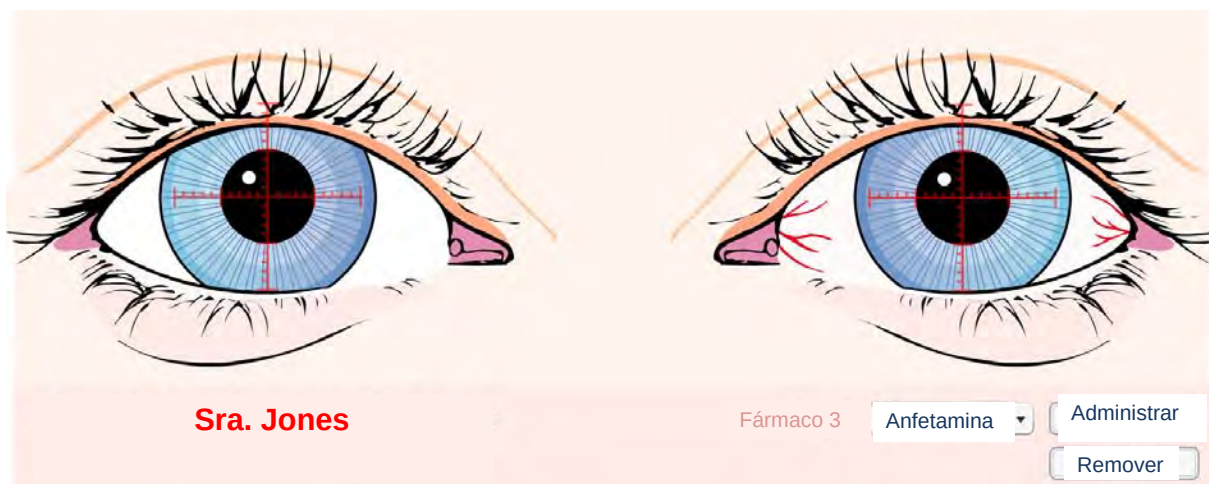
1. ¿Qué observa inicialmente y qué preguntaría usted a su paciente? Accione el parpadeo (blink) para ayudarse en sus observaciones iniciales (p. ej., coloración, asimetría, velocidad de la respuesta pupilar)	?		
2. Pruebe la respuesta pupilar a condiciones de luz diferentes y mida el diámetro pupilar usando la escala, p.ej., 16 unidades.		DERECHO	IZQUIERDO
	TENUE	?	?
	MEDIA	?	?
	INTENSA	?	?
3. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
4. Indicar ¿Cuál división del sistema nerviosos autónomo podría estar involucrada en el problema?	A. Simpática B. Parasimpática C. Ambos D. Ninguno		

2. Formato 2. Evaluación farmacológica inicial



1. Registre el diámetro de cada pupila para cada uno de los dos fármacos		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 1	?	?
	Fármaco 2	?	?
2. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
3. ¿Qué parte del sistema nervioso autónomo considera usted que tiene el problema?	A. Simpática preganglionar B. Simpática postganglionar C. Parasimpática preganglionar D. Parasimpática postganglionar		

3. Formato 3. Evaluación farmacológica secundaria



1. Registre el diámetro pupilar para el tercer fármaco.		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 3	?	?
2. ¿Cuál es su diagnóstico final?	A. Normal B. Síndrome de Horner (postganglionar) C. Síndrome de Horner (preganglionar) D. Irritación moderada E. Parasimpatectomía parcial		

4. Formato 4. Reporte final. Señora Jones

Sus hallazgos:

1.2 ¿Qué observó inicialmente y qué preguntó a la Señora Jones?

Después de explorar clínica y farmacológicamente la respuesta pupilar.

1.3 ¿Qué división del sistema nervioso autónomo está involucrada?

2.2 ¿Qué ojo considera que tiene el problema?

2.3 ¿Qué parte del sistema nervioso autónomo (preganglionar o postganglionar) considera que está involucrada en el problema?

3.2 ¿Cuál es su diagnóstico final?

Fármacos que eligió usted (1º, 2º, 3º):

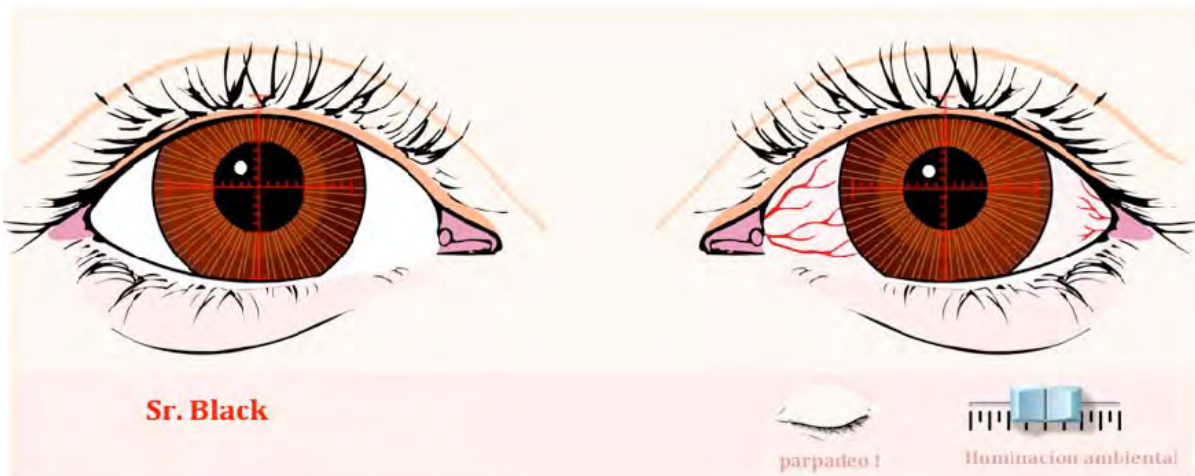
Ejemplo de reporte:

La señora Jones tiene los ojos normales. Su respuesta a cambios en la intensidad de la luz, el parpadeo y a los fármacos es normal. Ella

se ha frotado el ojo izquierdo, manchando su constitución haciéndolo un poco rojo. Además, ella tiene anisocoria fisiológica (una pupila levemente más pequeña que la otra; todos tenemos un poco de asimetría).

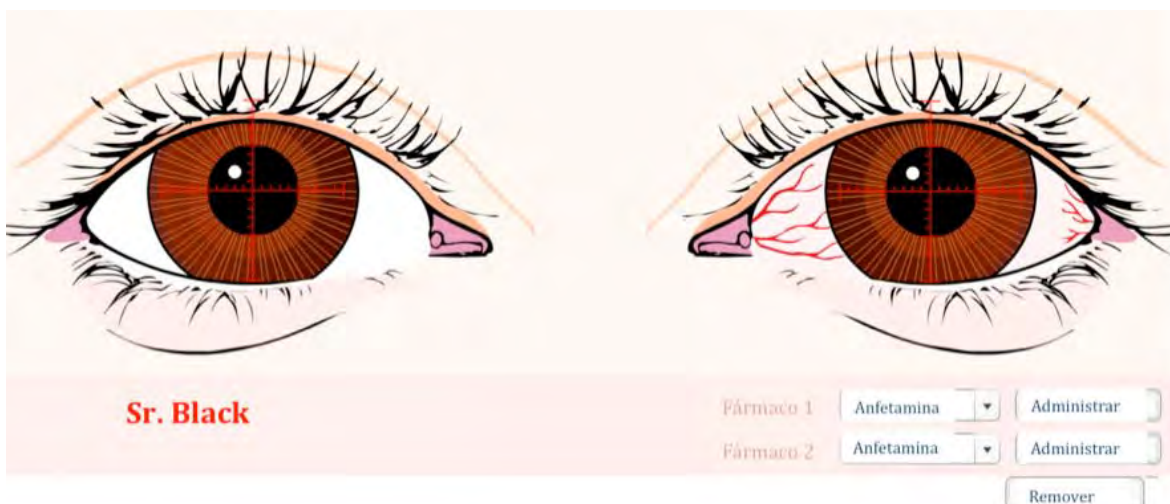
c. Caso clínico 3. Señor Black

1. Formato 1. Reactividad a la luz



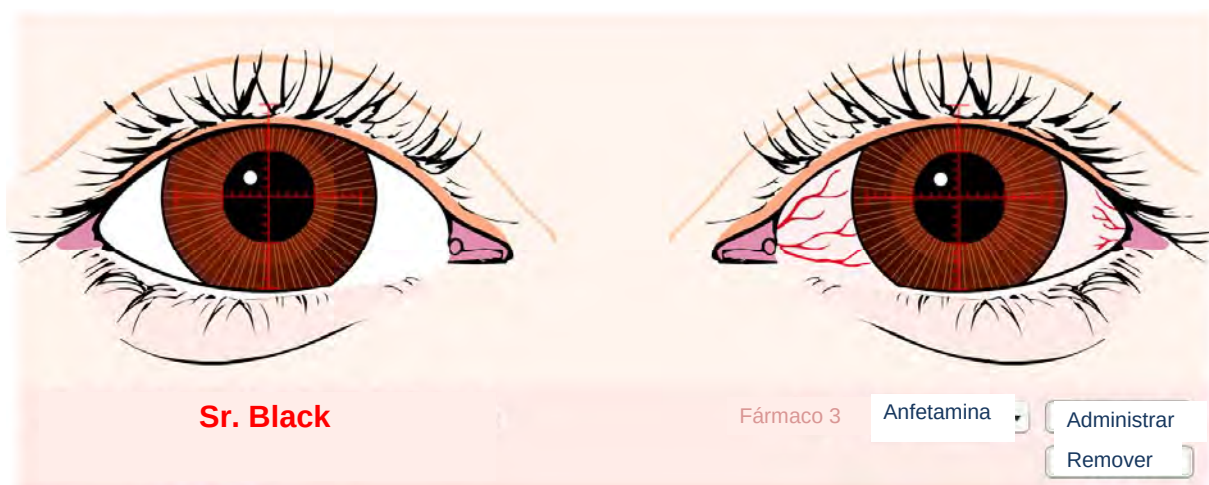
1. ¿Qué observa usted inicialmente y que preguntaría usted a su paciente? Accione el parpadeo (blink) para ayudarse en sus observaciones iniciales (p. ej., coloración, asimetría, velocidad de respuesta pupilar)	?		
2. Pruebe la respuesta pupilar a condiciones de luz diferentes y mida el diámetro pupilar usando la regla, p.ej., 16 unidades.		DERECHO	IZQUIERDO
	TENUE	?	?
	MEDIA	?	?
	INTENSA	?	?
3. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
4. Indicar ¿Cuál división del sistema nervioso autónomo podría estar involucrada en el problema?	A. Simpática B. Parasimpática C. Ambos D. Ninguno		

2. Formato 2. Evaluación farmacológica inicial



		DERECHO	IZQUIERDO
1. Registre el diámetro de cada pupila para cada uno de los dos fármacos	Fármaco 1	?	?
	Fármaco 2	?	?
2. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
3. ¿Que parte del sistema nervioso autónomo considera usted que tiene el problema?	A. Simpática preganglionar B. Simpática postganglionar C. Parasimpática preganglionar D. Parasimpática postganglionar		

3. Formato 3. Evaluación farmacológica secundaria



1. Registre el diámetro pupilar para el tercer fármaco		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 3	?	?
2. ¿Cuál es su diagnóstico final?	A. Normal B. Síndrome de Horner (postganglionar) C. Síndrome de Horner (preganglionar) D. Irritación moderada E. Parasimpatectomía parcial		

4. Formato 4. Reporte final. Señor Black

Sus hallazgos:

1.3 ¿Qué observó inicialmente y que preguntó al Sr. Black?

Después de explorar clínica y farmacológicamente la respuesta pupilar.

1.4 ¿Qué división del sistema nervioso autónomo está involucrada?

2.2 ¿Qué ojo considera que tiene el problema?

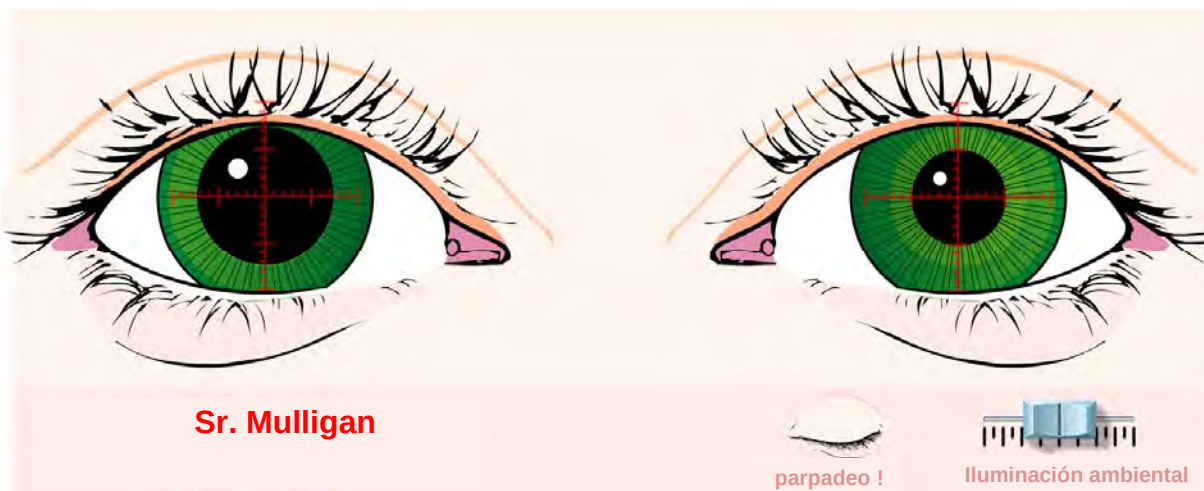
2.3 ¿Qué parte del sistema nervioso autónomo (preganglionar o postganglionar) considera que tiene el problema?

3.2 ¿Cuál es su diagnóstico final?

Fármacos que eligió usted (1º, 2º, 3º):

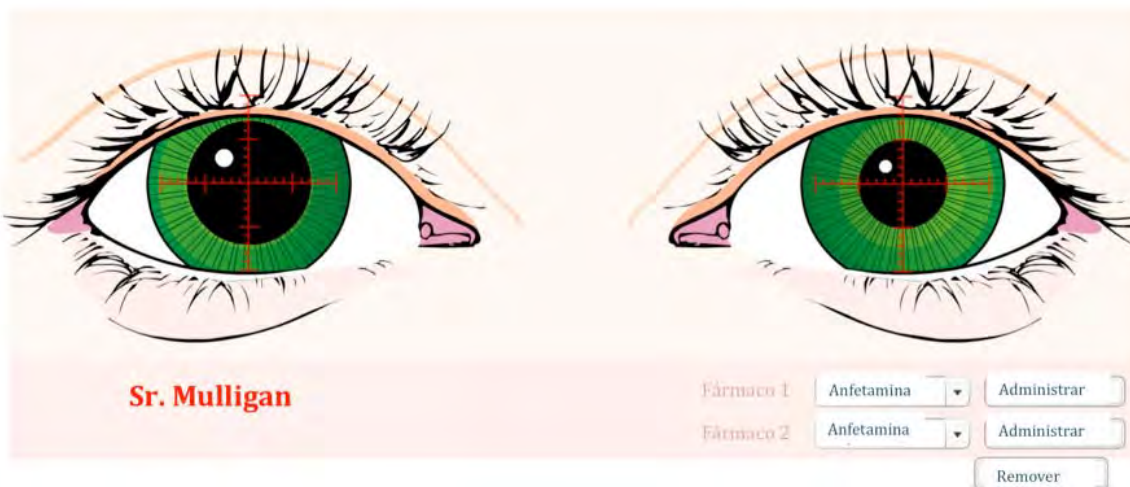
d. Caso clínico 4. Señor Mulligan

1. Formato 1. Reactividad a la luz



1. ¿Qué observa inicialmente y qué preguntaría usted a su paciente? Accione el parpadeo (blink) para ayudarse en sus observaciones iniciales (p. ej., coloración, asimetría, velocidad de la respuesta pupilar)	?		
2. Pruebe la respuesta pupilar a condiciones de luz diferentes y mida el diámetro pupilar usando la regla, p.ej., 16 unidades.		DERECHO	IZQUIERDO
	TENUE	?	?
	MEDIA	?	?
	INTENSA	?	?
3. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
4. Indicar ¿Cuál división del sistema nervioso autónomo podría estar involucrada en el problema?	A. Simpática B. Parasimpática C. Ambos D. Ninguno		

2. Formato 2. Evaluación farmacológica inicial



1. Registre el diámetro de cada pupila para cada uno de los dos fármacos.		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 1	?	?
	Fármaco 2	?	?
2. ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?	A. Izquierdo B. Derecho C. Ambos D. Ninguno		
3. ¿Qué parte del sistema nervioso autónomo considera usted que tiene el problema?	A. Simpática preganglionar B. Simpática postganglionar C. Parasimpática preganglionar D. Parasimpática postganglionar		

3. Formato 3. Evaluación farmacológica secundaria



1. Registre el diámetro pupilar para el tercer fármaco.		DERECHO	IZQUIERDO
	Fármaco 3	?	?
2. ¿Cuál es su diagnóstico final?	A. Normal B. Síndrome de Horner (postganglionar) C. Síndrome de Horner (preganglionar) D. Irritación moderada E. Parasimpatectomía parcial		

4. Formato 4. Reporte final. Señor Mulligan

Sus hallazgos:

1.3 ¿Qué observó inicialmente y que preguntó al Sr. Mulligan?

Después de explorar clínica y farmacológicamente la respuesta pupilar.

1.4 ¿Qué división del sistema nervioso autónomo está involucrada?

2.2 ¿Qué ojo considera usted que tiene el problema?

2.3 ¿Qué parte del sistema nervioso autónomo (preganglionar o postganglionar) considera que tiene el problema?

3.2 ¿Cuál es su diagnóstico final?

Fármacos que eligió usted (1º, 2º, 3º):

Ejemplo de reporte:

El señor Mulligan tiene una parasimpatectomía parcial en su ojo derecho (posiblemente se contaminó su ojo con un alcaloide de plantas, tal como atropina). La evidencia para el diagnóstico preliminar viene del gran diámetro pupilar en reposo y la lenta y reducida adaptación al incremento de la luz (alguna adaptación se mantiene debido tanto a la naturaleza parcial de la parasimpatectomía y a la retirada del tono simpático normal). La pilocarpina es menos eficaz que la respuesta

ocular normal en el ojo derecho, como es la fisostigmina. La respuesta residual a fisostigmina indica que existe alguna actividad del sistema parasimpático. No existe manera de confirmar de manera absoluta que el déficit es de naturaleza postganglionar, pero la región postganglionar es el diagnóstico más probable. Se puede preguntar a los estudiantes para que sugieran que otros fármacos podrían ser más certeros (una buena sugerencia puede ser el estimulante del receptor nicotínico ganglionar tal como DMPP).

V. LECTURAS RECOMENDADAS

Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. (Eds). The localization of lesions affecting the ocular motor system. *In*: Localization in clinical Neurology, (pp 169-270). Philadelphia: Ediciones LWW (Lippincott Williams & Wilkins), 2007.

Tenorio Guajardo G. Fármacos útiles en el tratamiento del glaucoma. *En*: Guía de Farmacología y Terapéutica. Rodríguez R, Vidrio H, Campos E. 2ª edición. McGrawHill-Interamericana. México, 2009.

Tenorio Guajardo G. Fármacos útiles en el tratamiento de la congestión ocular. *En*: Guía de Farmacología y Terapéutica. Rodríguez R, Vidrio H, Campos E. 2ª edición. McGrawHill-Interamericana. México, 2009.

Tenorio Guajardo G. Midriáticos y ciclopléjicos. *En*: Guía de Farmacología y Terapéutica. Rodríguez R, Vidrio H, Campos E. 2ª edición. McGrawHill-Interamericana. México, 2009.

EL RAZONAMIENTO CLÍNICO Y EL RAZONAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MEDICINA



Rodolfo Rodríguez Carranza, Nicandro Mendoza Patiño

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

a. El razonamiento clínico

Razonamiento clínico es el concepto que se utiliza en medicina para describir a los procesos mentales que los clínicos expertos llevan a cabo para resolver un problema médico.

En la medicina actual se acepta que el razonamiento clínico es un componente central de las competencias del médico y algunos lo definen como “el proceso por el cual los médicos encausan su pensamiento hacia un diagnóstico probable”. Se le considera una mezcla entre el razonamiento hipotético-deductivo y el reconocimiento de “patrones” clínicos. De manera práctica se puede decir que el razonamiento clínico implica: a) obtener información útil; b) organizarla e interpretarla; c) generar una hipótesis diagnóstica válida; d) evaluar otras alternativas diagnósticas y fundamentar su descarte; y d) proponer un esquema de medidas para controlar o erradicar la enfermedad. Por ello, los elementos clave del razonamiento clínico son 1) obtención de información; 2) representación adecuada del problema; 3) generación de hipótesis; 4) reconocimiento del algún “patrón”; y 5) diagnóstico probable.

Para llevar a cabo ese proceso se requieren dos dominios básicos: uno se refiere a los conocimientos biomédicos (anatomía, patología, fisiología, etc.) del cuerpo humano, y el otro se refiere a todos los conocimientos propios de las ciencias clínicas, incluida la relación médico-paciente.

En medicina, las decisiones tomadas a partir de procesos inductivos, deductivos e intuitivos, también están impregnados por los aspectos éticos y culturales, de forma que el razonamiento clínico es fundamentalmente un proceso de interacción contextualizado en la práctica de la medicina. Así, algunos autores proponen la integración de esas lógicas en el concepto de razonamiento clínico.

A partir del tercer año de la licenciatura, en los cursos clínicos, se aborda la educación de los estudiantes en el tema del razonamiento clínico; es decir en la forma de como analizar

el problema médico y humano del enfermo durante la toma de la historia clínica y el examen físico. En particular sobre la identificación eficiente de las preguntas relevantes, y de los exámenes físicos y de otros tipos que se requieren para un diagnóstico correcto. La meta principal de esa educación es enseñar a los estudiantes como hacer decisiones correctas, fundamentadas, en el proceso que culmina con un diagnóstico. Es decir, enseña a los estudiantes como adquirir las habilidades cognitivas para resolver correctamente los problemas médicos.

Para los estudiantes de medicina conviene subrayar que el razonamiento clínico integra diversos aspectos de la medicina, como el reconocimiento de los signos y síntomas de las enfermedades, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que permiten explicar la enfermedad y la aplicación del conocimiento epidemiológico. Y no hay duda que el conocimiento básico y clínico es un requisito fundamental para un razonamiento clínico satisfactorio y que, como los alumnos se percatarán en los cursos clínicos, la exposición repetida a casos bien seleccionados es el procedimiento ideal para absorber ese conocimiento y almacenarlo en la memoria.

En esta introducción sólo se pretende subrayar la importancia del razonamiento clínico en la práctica de la medicina y, en los siguientes párrafos, se hace notar su estrecha relación con el razonamiento farmacológico; razonamiento que debe conducir a la mejor decisión terapéutica para un paciente específico, y para subrayar que el diagnóstico clínico válido conduce a un razonamiento farmacológico fundamentado.

b. El razonamiento farmacológico

Al inicio del curso se mencionó que la farmacología es la disciplina que se ocupa de estudiar todos los aspectos relativos a los fármacos; asimismo, que dentro de la Licenciatura de Médico Cirujano el curso de farmacología tiene como propósito el que los alumnos adquieran las competencias requeridas para hacer buen uso de los

medicamentos en la práctica clínica. Por lo anterior, a lo largo de las sesiones teóricas y prácticas, el proceso educativo ha buscado que los estudiantes comprendan los principios básicos en que descansa la disciplina; que profundicen en los mecanismos de acción farmacológica; que consideren las consecuencias biológicas de la interacción fármaco-receptor, particularmente de las moléculas consideradas prototipo, y que manejen eficientemente las fuentes de información.

Todo ello con el propósito de que puedan aplicar, más adelante, ese tipo de conocimientos en la solución de problemas médicos específicos.

También se ha procurado que se familiaricen con la metodología de la investigación y con el razonamiento científico. Un buen número de acciones han buscado coadyuvar a la formación científica del estudiante.

Se acepta que el conocimiento farmacológico constituye el fundamento del uso racional de las sustancias químicas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, tal conocimiento no es suficiente para tratar apropiadamente a los enfermos. Existen diferencias importantes entre la farmacología, que refiere el conocimiento sobre los fármacos, incluyendo sus indicaciones en el control de enfermedades específicas, y la terapéutica, que implica la aplicación de diversas medidas para beneficio del enfermo. En otras palabras, si la farmacología se ocupa de las sustancias químicas que son potencialmente útiles en el manejo de las enfermedades, la terapéutica se ocupa del tratamiento de los enfermos.

La decisión terapéutica es consecuencia de la evaluación cuidadosa de las causas y manifestaciones de todo tipo que produce una enfermedad en un individuo dado, concreto y personalizado (el enfermo), dentro de un ambiente, también específico, que fundamenta un diagnóstico integral. La acción terapéutica que va dirigida a un individuo puede incluir o no el uso de medicamentos.

Ante un caso específico, que implique el uso de medicamentos, el médico está obligado a una serie de consideraciones que requieren del conocimiento farmacológico, de conocimientos de estadística, y del criterio necesario para prescribir el medicamento más adecuado al caso y situación particular.

Las preguntas y reflexiones que se describen a continuación sólo representan una porción del razonamiento del clínico relativo a la decisión terapéutica.

Para el buen desarrollo de este ejercicio, se presenta primero una historia clínica real, en la que se proporciona la información útil relativa al paciente. Con base en esta historia clínica, el alumno debe dar una respuesta breve y concisa a cada una de las 18 preguntas que se indican. Cada pregunta debe dar lugar a un razonamiento válido (fundamentado en la mejor evidencia disponible). Desde luego, los alumnos pueden conectarse a la red y consultar las fuentes de información que consideren más pertinentes al caso clínico. Se recomienda que el profesor proponga un caso clínico alternativo (hipertensión arterial, epilepsia) y pida a los alumnos que, bajo su asesoría, den respuesta fundamentada a cada una de las preguntas:

HISTORIA CLÍNICA

Paciente masculino de 36 años con antecedentes familiares (padre) de diabetes mellitus. Bajo nivel socioeconómico. Refiere tener malos hábitos alimenticios (no desayuna, come pan, fruta y un vaso de jugo de naranja a las 12 del día y cena pan, frijoles, arroz y pollo frito), no hace ejercicio y fuma 10 cigarros al día. En el centro de salud le hicieron una glucometría después de 12 hrs. de ayuno; el laboratorio reportó 135 mg/dl. Acude al médico para un chequeo general. Tiene una talla de 1.65 m, un peso de 82 Kg., una presión arterial de 120/80 y una FC de 72 x minuto. Tiene acantosis nigricans en el cuello. El paciente está asintomático. Se le solicitó una glucosa en ayunas y el laboratorio reportó 148 mg/dl.

COMPONENTES DEL RAZONAMIENTO FARMACOLÓGICO

1. ¿Cuál es el diagnóstico de este paciente? _____

2. ¿Se conoce la causa del padecimiento que aqueja al paciente? _____

3. ¿Cuál es la fisiopatología de ese padecimiento? _____

4. ¿Cuáles son los signos y síntomas que se pueden presentar en este padecimiento? _____

5. ¿Cuáles son las posibles complicaciones agudas y crónicas que pueden presentarse en pacientes con este padecimiento?

6. ¿Cuáles son los distintos tipos de medicamentos disponibles para el tratamiento farmacológico de este padecimiento?

7. ¿Cuál es uno de los medicamentos más eficaces y seguros para tratar este padecimiento?

8. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este medicamento?

9. ¿Cuáles es la dosis, vía y la frecuencia de administración más apropiadas?

10. ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas con ese medicamento?

11. ¿Cuáles son los factores que en el paciente específico pueden alterar la respuesta farmacológica?

12. Cuáles son los factores que en el paciente específico pueden favorecer la aparición de las reacciones adversas?

13. ¿En este paciente, es necesaria la administración simultánea de varios principios activos?

14. ¿Si tal es el caso, se puede presentar interacción farmacológica entre las sustancias químicas que se administran simultáneamente, y cuáles son las posibles consecuencias?

15. ¿Cuál es el costo mensual aproximado del tratamiento con el medicamento seleccionado?

16. ¿Qué advertencias y consejos se deben brindar al paciente para lograr su cooperación en el manejo de su padecimiento?

17. ¿Cuánto tiempo después del inicio del tratamiento se deben verificar los resultados del mismo?

18. ¿Qué estudios le pediría al paciente en la próxima consulta?

Una vez instaurado el tratamiento farmacológico, el médico está obligado vigilar la evolución del padecimiento y a una serie de consideraciones adicionales; sólo se mencionan algunas de ellas.

1. ¿Se logró el efecto buscado?
2. ¿Se modificó el curso de la enfermedad?
3. ¿Cuál fue la magnitud del efecto y su relación con la dosis?
4. ¿Cuáles fueron las reacciones adversas y cuál fue su intensidad y gravedad?
5. ¿Cuáles fueron los factores que en el caso particular modificaron la respuesta al medicamento?

c. Consideraciones finales

que aún persigue: conservar la salud y curar las enfermedades. En el curso del tiempo se ha entendido que el avance de la medicina requiere de más y no de menos ciencia; que la comprensión y manejo de los fenómenos que

La preservación de la salud y el manejo del enfermo son los propósitos primarios de la actividad clínica y la razón de ser de la profesión médica. En el cuidado de los pacientes el clínico realiza continuamente experimentos, aún cuando habitualmente no lo considera así, y cada acción terapéutica puede ser planeada y ejecutada con un razonamiento análogo al que se emplea en la situación experimental. Y es claro que, en general, sus propósitos son diferentes. A través del experimento convencional de laboratorio se buscan nuevos conocimientos.

La terapéutica trata, esencialmente, de reproducir los resultados que han tenido éxito en experimentos realizados en el pasado.

El conocimiento médico, cuyo desarrollo y beneficios son incuestionables, está lejos de satisfacer a plenitud el propósito que la medicina se ha planteado desde su origen y ocurren en los seres vivos, ya sea en el estado fisiológico, ya en el patológico, requieren, ante todo, el plantear los principios de la experimentación y aplicarlos a la fisiología, la patología y la terapéutica. Y es indudable que

la experimentación es más difícil en medicina que en cualquier otra ciencia; pero, por esto mismo, en ninguna es más indispensable.

Si el médico en ejercicio es producto de un proceso educativo bien equilibrado, tendrá tanto las competencias profesionales suficientes y la actitud humanística necesaria para un buen desempeño profesional, como la formación científica que le permita participar en la generación del nuevo conocimiento. Su función primaria es de servicio: el cuidado de la salud y de la persona enferma.

Su educación científica es fundamento para que pueda contribuir, sin menoscabo de la calidad de la atención médica, al desarrollo de una mejor medicina. La educación profesional al amparo del método científico, el método experimental, es indispensable en el nivel universitario y una de las armas más valiosas para el desarrollo académico del individuo. En el campo médico, aptitud profesional y método científico están entrelazados en el proceso cotidiano del buen quehacer clínico en sus aspectos diagnósticos, preventivos y terapéuticos.

La importancia del razonamiento científico en la práctica clínica fue claramente expuesta por Claude Bernard, quien además llegó a sostener *“... el método experimental, considerado en si mismo, no es más que un razonamiento con ayuda del cual se someten metódicamente las ideas a la experiencia de los hechos. El razonamiento siempre es el mismo, tanto en las ciencias que estudian los seres vivos como en las que se ocupan de los cuerpos inertes, pero en cada género de la ciencia los fenómenos varían y presentan complejidad y dificultades de investigación que les son propias. El razonamiento siempre será justo cuando descansa sobre nociones exactas y sobre hechos precisos; pero podrá conducir al error cuando las nociones y los hechos en que se apoya están contaminados de error o de inexactitud. Por esto, la experimentación, o el arte de obtener experiencias rigurosas y bien determinadas, es la base práctica y en cierto modo ejecutiva del método experimental aplicado a la medicina...”*

Y cabe subrayar que el acto médico bien realizado es en esencia la aplicación del método científico. Este método, que para muchos autores es sólo una actitud, no es

privativo del profesional de la investigación, es fundamento de la atención médica de la más alta calidad que puede brindarse a un paciente.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer los principios y fundamentos del razonamiento farmacológico.
2. Describir las consideraciones que todo médico debe tomar en cuenta antes y después de la prescripción de medicamentos.

III. COMPETENCIAS

1. Aplica sus conocimientos sobre fuentes de información en la selección del fármaco más eficaz y seguro ante un caso clínico con diagnóstico establecido.

IV. DESARROLLO DEL EJERCICIO

a) Material:

- Utilizar la historia clínica arriba descrita y dar respuesta fundamentada (válida, fuentes de información) a las preguntas planteadas. Además, se sugiere trabajar la historia clínica de un padecimiento personal o de algún familiar.
- Asimilar la información que se describe la parte final de esta sesión: La diabetes mellitus en imágenes. Dar respuesta a las preguntas planteadas.

V. REFERENCIAS

Bernard C. Introducción al estudio de la medicina experimental. Izquierdo JJ. México: UNAM;1969:117 p.

Borleffs JCC, Custers E, van Gijn J, Cate O. Clinical reasoning theater: a new approach to clinical reasoning education. Acad Med 2003;28(3):322—5.

Donnon T, Violato C. Medical student's clinical reasoning skills as a function of basic science achievement and clinical competence measures. A structural equation model. Acad. Med. 2006;81(10):S-120-W123.

Estañol B. La invención del método anatomoclínico. 2a. ed. México: Facultad de Medicina, UNAM/JGH Editores (Ciencia y Cultura Latinoamérica); 2001.

Norman G. Research in clinical reasoning: past history and current trends. Med Educ 2005; 39:418-27.

Pérez Muñoz HA, López Bárcena J, Lifshitz Guinzber A. El método científico y el razonamiento lógico en el diagnóstico clínico. Rev Med IMSS (Mex) 1985; 23: 176-186.

Rodríguez R, Vidrio H, Campos E. Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª. Edición. McGraw-Hill Interamericana, 2009. 381.

VI. DIABETES MELLITUS EN IMÁGENES

1. ¿Qué es la diabetes mellitus?

- El término 'diabetes mellitus' incluye a varios síndromes indicativos de un metabolismo anormal de los carbohidratos; síndromes que se caracterizan por hiperglucemia, reducción parcial o absoluta de la secreción de insulina y grados diversos de resistencia a esta hormona.

2. ¿Cuántos tipos de diabetes mellitus se conocen?

- Dos tipos generales. La **diabetes mellitus tipo 1**, que incluye la diabetes dependiente de insulina y la diabetes juvenil y la **diabetes mellitus tipo 2**, que es la no-dependiente de insulina. En esta sesión solo se revisa la diabetes no-dependiente de insulina o tipo 2.

3. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes e importantes de la diabetes mellitus tipo 2?

-Habitualmente no se presentan manifestaciones clínicas; el inicio es gradual e insidioso. Una tercera parte de los pacientes se identifica como diabéticos de manera accidental o en la unidad de cuidados coronarios cuando un individuo asintomático tiene un IAM (indague que es el IAM).

- El diagnóstico suele hacerse varios años después del inicio del padecimiento y se estima que el paciente ha tenido cierto grado de hiperglucemia durante varios años antes de que se haga el diagnóstico.

- Un 50% de los pacientes se diagnostican como resultado de las manifestaciones típicas: poliuria, nicturia, polidipsia, fatiga, visión borrosa.

- Un 16% de los pacientes se diagnostican después de haber presentado un proceso infeccioso.

4. ¿En quienes se presenta la diabetes mellitus tipo 2?

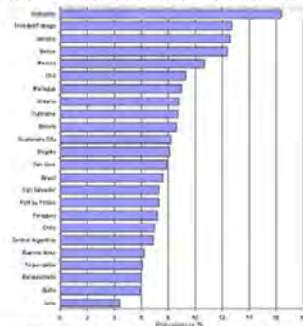
- La Diabetes Mellitus tipo 2 es un padecimiento muy común en nuestro medio, es más frecuente en adultos, se presenta en ambos sexos y en personas de todas las razas y estratos sociales.



5. ¿Cuál es la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en nuestro país?

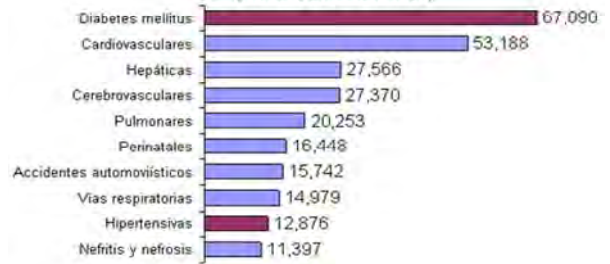
- Consulte la bibliografía más pertinente y de respuesta a esta pregunta:

Gráfico 1. Prevalencia de la diabetes entre adultos en áreas seleccionadas en las Américas

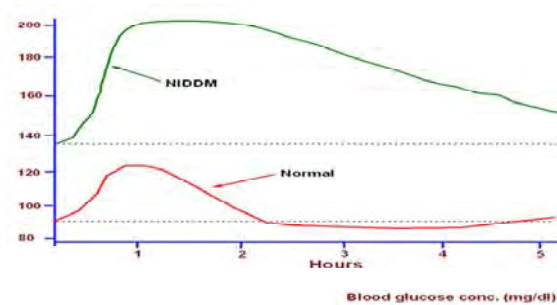


Abordaje poblacional e individual para la prevención y el manejo de la diabetes y la obesidad (2008).

Principales causas de mortalidad en México, 2005
(Número de defunciones)



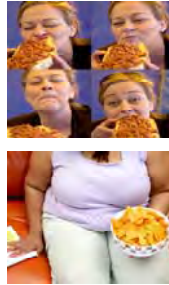
6. ¿Cómo se diagnostica la diabetes mellitus tipo 2?



7. Trate de interpretar la siguiente figura, consulte las referencias pertinentes y describa la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.



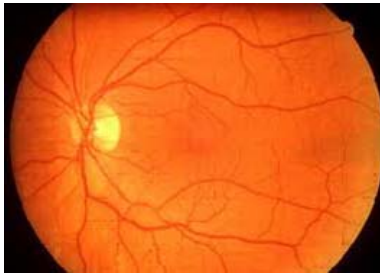
8. ¿Revise las siguientes imágenes, consulte la bibliografía pertinente y anote los factores que favorecen el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2?



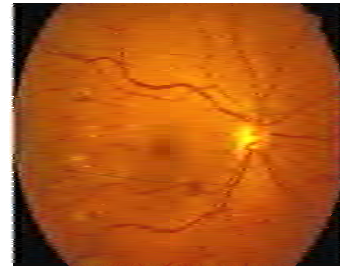
9. Revise las siguientes imágenes, consulte la bibliografía pertinente y describa las lesiones orgánicas y consecuencias para la salud de un paciente con diabetes mellitus no tratado oportunamente.



A. Fondo de ojo normal



B. Retinopatía diabética no proliferativa.
La imagen muestra hemorragias,
Exudados amarillos, y manchas blancas
alodonasas



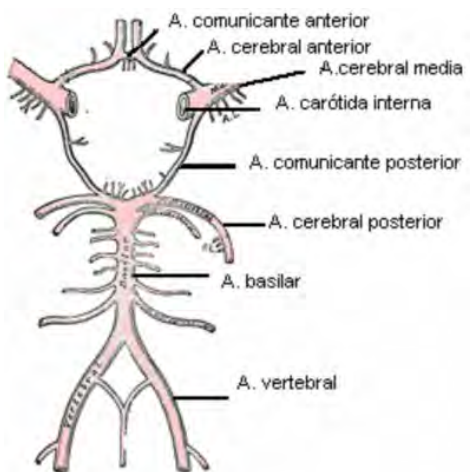
C. Retinopatía diabética proliferativa. Se
observa la neovascularización en el
Disco (NVD)



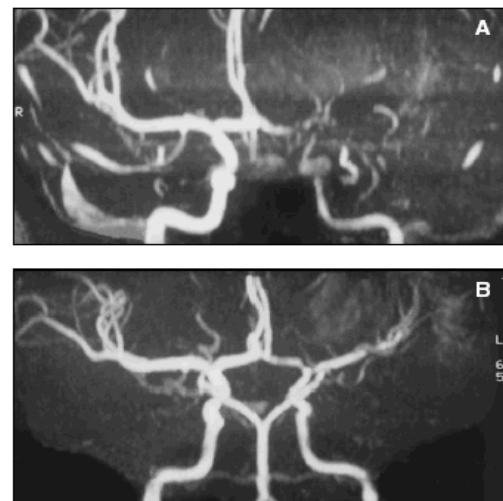
D. Coágulos hemorrágicos en la retina.
Se observan varios coágulos (flechas).
Estas lesiones se deben a oclusión
vascular y ruptura



A. Anatomía vascular cerebral

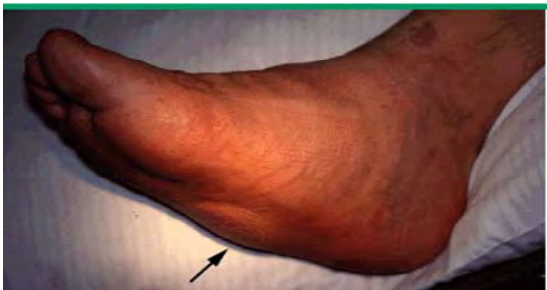


B. Arteriografía de la arteria cerebral media



C. Infarto producido por oclusión de la arteria cerebral media. Nótese la delimitación del del territorio vascular afectado





A. Artropatía de Charcot. El paciente Diabético con artropatía de Charcot se caracteriza por colapso del arco medio del pie, el cual es reemplazado las prominencias óseas (flechas)



B. Ulcera diabética (Wagner grado 1). Se muestra el pie de un paciente diabético con una ulcera superficial que involucra la piel pero no los tejidos subyacentes. Este tipo De lesión cicatriza rápidamente con reposo y cuidados locales



C. Ulcera diabética (Wagner grado 2) y dedo de martillo. Se muestra un pie diabético con una ulcera diabética penetrante que no esta asociada a un absceso ni involucra al hueso.



D. Ulcera diabética (Wagner grado 3). Se muestra un pie diabético con una ulcera que se extiende hasta los tejidos profundos con signos obvios de celulitis e infección.

10. Revise el siguiente diagrama, consulte la bibliografía pertinente y describa que es el síndrome metabólico



11. Revise las siguientes imágenes, consulte la bibliografía pertinente y describa el tratamiento integral de un paciente con diabetes mellitus tipo 2



12. Con fundamento en el resultado de un meta-análisis reciente, identifique el fármaco de primera elección para el paciente de la historia clínica descrita en páginas anteriores.

- Fármacos de elección

- Referencia Bibliográfica

BLOQUE IV. APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO FARMACOLÓGICO



PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS



Consuelo Izazola Conde

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

I. OBJETIVO DE LA SESION

El alumno conoce las partes de una receta médica completa y legal.

II. COMPETENCIAS

1. Escribe una receta médica completa y legal.
2. Evalúa críticamente la prescripción de otros y detecta los errores más frecuentes en la elaboración de una receta.
3. Reconoce que debe proporcionar a sus futuros pacientes información adecuada sobre los medicamentos que receta.
4. Identifica el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud
5. Distingue los elementos de la Ley General de Salud, del Reglamento de Insumos para la Salud en Material de Prestaciones de Servicios de Atención Médica relacionados con la prescripción de medicamentos.

a. Antecedentes

La elaboración de un diagnóstico representa la culminación de una de las etapas más importantes en el proceso de investigación que emprende el médico acerca de su paciente; el tratamiento integral del padecimiento que aqueja al paciente representa el principio de la siguiente etapa que se inicia con la elaboración de la prescripción adecuada e incluirá el seguimiento del paciente, de su padecimiento y de los efectos del tratamiento administrado. Para prescribir se requiere, de parte del médico, la comprensión de un amplio espectro de hechos científicos y psicosociales. La receta médica, es el documento que contiene la orden del médico para preparar o administrar un tratamiento determinado a un paciente. Ésta debe ser la consecuencia de un proceso de pensamiento lógico y una prueba de su capacidad para seleccionar el tratamiento óptimo para su paciente.

Algunos requisitos importantes para proporcionar un tratamiento farmacológico razonado son:

1. Tener certeza razonable del diagnóstico.
2. Entender la fisiopatología de la enfermedad.
3. Conocer la farmacología de los medicamentos a utilizar.
4. Seleccionar el fármaco y la dosis que son óptimos para el paciente específico.
5. Seleccionar los puntos finales de eficacia y toxicidad y vigilar al paciente en relación a esos puntos.
6. Establecer una alianza con el paciente y modificar el tratamiento si hay evidencia objetiva de que no hay eficacia o si se encuentra toxicidad.

La prescripción irracional de los medicamentos existe cuando:

1. Se prescriben medicamentos cuando no se requieren.
2. Se prescriben medicamentos que no están indicados, no son de primera elección o están contraindicados.
3. Se emplean medicamentos inefectivos y/o de eficacia dudosa.
4. Se prescriben medicamentos cuyos efectos representan un riesgo innecesario.
5. No se utilizan medicamentos efectivos que sí están disponibles.
6. Los medicamentos se utilizan incorrectamente (vía de administración o duración del tratamiento son incorrectos).
7. Se duplican medicamentos.
8. No se consideran posibles interacciones farmacológicas.
9. No se proporciona al paciente información sobre el medicamento que se le

prescribe.

El propósito principal del ejercicio de esta sesión es mostrar a los alumnos, los elementos que conforman las recetas médicas y detectar algunos de los errores comunes que se cometen al elaborarlas; también, familiarizar al estudiante con las características que debe tener una receta según el Reglamento de Insumos para la Salud y la clasificación de los medicamentos según la Ley General de Salud. Asimismo, poner en contacto al alumno con el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud. También incluye sugerencias de ejercicios para el análisis de las recetas desde un punto de vista más cualitativo. En esta oportunidad sólo se abordará la elaboración de recetas para “medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba” (fracción IV del artículo 226 de la Ley General de Salud).

Se transcriben algunos artículos de la Ley General de Salud y del Reglamento de Insumos para la Salud relacionados con la prescripción de medicamentos, para que el alumno los conozca y los tome en consideración en el momento en que esté calificado legalmente para prescribir medicamentos.

b. Hipótesis de trabajo.

1. En una muestra de recetas médicas es posible encontrar documentos ilegibles e incompletos.
2. Generalmente se emplean nombres comerciales y se omiten los nombres genéricos para referirse a los medicamentos.
3. Las instrucciones del médico para la administración de los medicamentos son insuficientes.
4. Es común la prescripción de medicamentos que no pertenecen al Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Material

Recetas médicas. Obtenga de sus familiares y amigos, diez recetas médicas que no excedan a un año de antigüedad.

b. Marcha del ejercicio

Trate de identificar en ellas los siguientes componentes de la receta:

Ficha del médico:

- i. Nombre completo
- ii. Domicilio y teléfono.
- iii. Número de cédula profesional.
- iv. Nombre de la institución que expidió el título
- v. Si es especialista, número de registro de especialidad y nombre de la institución y/o consejo que expidió la cedula de especialista.
- iv. Firma.

Cuerpo de la receta:

- i. Fecha.
- ii. Ficha del paciente.
 - a. Nombre.
 - b. Edad.
 - c. Peso.
- iii. El símbolo de prescripción Rx.
- iv. Medicamento:
 - a. Nombre comercial y laboratorio que produce el medicamento.
 - b. Nombre genérico
 - c. Presentación: forma farmacéutica y cantidad de principio activo.
- v. Instrucciones de uso:
 - a. Dosis.
 - b. Vía de administración.
 - c. Frecuencia y/u horario de administración (si es necesario, su relación con los alimentos).
 - d. Tiempo de duración del tratamiento.
 - e. Otras especificaciones como circunstancias en que se debe administrar el medicamento, p.ej. “en caso de dolor”, o restricciones como, “no consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento”.
- vi. Instrucciones para surtir o no de nueva cuenta la receta.

IV. RESULTADOS

Una vez identificadas las partes de una receta, analice y determine en cuántas recetas se incluye esta información. Anote lo correspondiente en los Cuadros 1 y 2.

Cuadro 1. Información sobre la ficha y la firma del médico.

	No. De recetas con la información/No. total de recetas		
	Individual	Equipo	Grupo
Nombre completo	/	/	/
Domicilio	/	/	/
Teléfono	/	/	/
No. de cédula profesional	/	/	/
Incluir No. de cédula de Especialidad	/	/	/
Firma	/	/	/

Cuadro 2. Información sobre los componentes del cuerpo de la receta.

	No. de recetas con la información /No. Total de recetas		
	Individual	Equipo	Grupo
Fecha	/	/	/
Nombre del paciente	/	/	/
Edad del paciente	/	/	/
Peso del paciente	/	/	/
Domicilio del paciente	/	/	/
Nombre comercial	/	/	/
Nombre genérico	/	/	/
Forma farmacéutica	/	/	/
Cantidad del principio activo	/	/	/
Dosis	/	/	/
Vía de administración	/	/	/
Frecuencia y/u horario de administración	/	/	/
Relación con los alimentos	/	/	/
Duración del tratamiento	/	/	/

Con ayuda de sus textos de Farmacología y el apoyo de los documentos electrónicos disponibles a través de la Biblioteca Médica Digital de la Facultad de Medicina (Drugdex de Micromedex), determine a que grupos terapéuticos pertenecen los medicamentos prescritos en las recetas que su grupo analizó. Anote los resultados en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Información sobre grupos terapéuticos a los que pertenecen los medicamentos prescritos en la receta.

GRUPOS TERAPÉUTICOS	No. de recetas		
	Individual	Equipo	Grupo
Analgésicos			
Antibióticos			
Antiparasitarios			
Vitámicos			
Antihipertensivos			
Diuréticos			
Hipoglucemiantes			
Hormonales			
Otros			

Si requiere subclasificación Otros, una sugerencia para hacerlo es utilizar la clasificación ATC (Anatómica-Terapéutica-Química) de los medicamentos.

Determine también la proporción de medicamentos que pertenecen al Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud. Para ello consulte la versión en línea. Anote los resultados en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Información sobre los medicamentos prescritos en la receta y que pertenecen al Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud.

	No. de recetas		
	Individual	Equipo	Grupo
Incluidos en el Cuadro Básico			
No incluidos en el Cuadro Básico			

V. DISCUSIÓN

Discuta con su grupo y con su profesor los hallazgos realizados y su relación con lo expuesto en la Introducción de la práctica.

Finalmente, es conveniente que consulte la Ley General de Salud en la versión más reciente que sea posible, para saber a que grupo pertenecen los medicamentos de las recetas que usted analizó, según su forma de preparación y su naturaleza (Artículo 224), así como por sus denominaciones para uso y comercialización (Artículo 225) y para su venta y suministro al público (Artículo 226). A continuación, se reproducen los artículos mencionados así como algunos de los artículos del Reglamento de Insumos para la Salud relacionados con las recetas.

VI. ELABORACIÓN DE UNA RECETA MÉDICA

Imagine una situación en la que usted tenga que redactar una receta médica. Primero considere un paciente y un diagnóstico. Utilice como guía para la elaboración de la receta la información contenida en esta práctica.

VII. ALGUNOS ARTÍCULOS DE LA LEY GENERAL DE SALUD, DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD Y DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA, RELACIONADOS CON LA RECETA MÉDICA

ARTÍCULOS DEL CAPÍTULO IV DE LA LEY GENERAL DE SALUD

Artículo 225. Los medicamentos para su uso y comercialización, serán distinguidos por sus denominaciones genérica y distintiva. La identificación genérica será obligatoria.

En la denominación distintiva no podrá incluirse clara o veladamente la composición del medicamento o su acción terapéutica. Tampoco indicaciones en relación con enfermedades, síndromes, síntomas, ni aquellas que recuerden datos anatómicos o fenómenos fisiológicos, excepto en vacunas y productos biológicos.

Las disposiciones reglamentarias determinarán la forma en que las denominaciones señaladas deberán usarse en la prescripción, publicidad, etiquetado y en cualquier otra referencia.

Artículo 226. Los medicamentos, para su venta y suministro al público, se consideran:

I. Medicamentos que sólo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la Secretaría de Salud, de acuerdo a los términos señalados en el Capítulo V de este Título;

II. Medicamentos que requieren para su adquisición receta médica que deberá retenerse en la farmacia que la surta y ser registrada en los libros de control que al efecto se lleven, de acuerdo con los términos señalados en el capítulo VI de este título. El médico tratante podrá prescribir dos presentaciones del mismo producto como máximo, especificando su contenido.

Esta prescripción tendrá vigencia de treinta días a partir de la fecha de elaboración de la misma.

III. Medicamentos que solamente pueden adquirirse con receta médica que se podrá surtir hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrarse cada vez en los libros de control que al efecto se lleven. Esta prescripción se deberá retener por el establecimiento que la surta en la tercera ocasión; el médico tratante determinará, el número de presentaciones del mismo producto y contenido de las mismas que se puedan adquirir en cada ocasión. Se podrá otorgar por prescripción médica, en casos excepcionales, autorización a los pacientes para adquirir anticonvulsivos directamente en en los laboratorios correspondientes, cuando se requiere en cantidad superior a la que se pueda surtir en las farmacias;

IV. Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba;

V. Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias, y

IV. Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba;

V. Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias.

VI. Medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en otros establecimientos que no sean farmacias.

No podrán venderse medicamentos u otros insumos para la salud en puestos semifijos, módulos móviles o ambulantes.

ARTÍCULOS DEL REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD.

Artículo 2º.

IV. Denominación Distintiva, al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes;

V. Denominación Genérica, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria;

Artículo 29. La receta médica deberá contener impreso el nombre y el domicilio completos y el número de cédula profesional de quién prescribe, así como llevar la fecha y firma autógrafa del emisor.

Artículo 30. El emisor de la receta al prescribir, indicará la dosis, presentación, vía de administración, frecuencia y tiempo de duración del tratamiento.

Artículo 31. El emisor de la receta prescribirá los medicamentos de conformidad con lo siguiente:

- I. Cuando se trate de Medicamentos Genéricos, deberá anotar la Denominación Genérica y si lo desea, podrá indicar la denominación distintiva de su preferencia.
- II. En el los demás casos podrán expresar la denominación distintiva o conjuntamente las denominaciones genérica y distintiva.

Artículo 32. La prescripción en las instituciones públicas se ajustará a lo que en cada una de ellas se señale, debiéndose utilizar en todos los casos únicamente las denominaciones genéricas de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel o en el Catálogo de Insumos para el segundo o tercer nivel. Por excepción y con la autorización que corresponda, podrán prescribirse otros medicamentos.

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA. CAPÍTULO III. DISPOSICIONES PARA LA PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE CONSULTORIOS.

Artículo 64. Las recetas médicas expedidas a usuarios deberán tener el nombre del médico, el nombre de la institución que les hubiere expedido el título profesional, el número de la cédula profesional emitido por las autoridades educativas competentes. El domicilio del establecimiento y la fecha de su expedición.

Artículo 65. Las recetas médicas expedidas por especialistas de la medicina, además de lo mencionado en el artículo anterior deberán contener el número de registro de especialidad emitido por la autoridad competente.

VIII. REFERENCIAS

Cuadro básico y Catálogo de Medicamentos 2009 y actualizaciones.[Internet] Consultado: 2010 nov 24. Disponible en: <http://www.csg.salud.gob.mx/contenidos/CB2010/medicamentos/med2010>

Izazola-Conde, C. Escuelas y Facultades de Medicina, oportunidades para mejorar la prescripción de medicamentos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44(2):139-46.

Izazola-Conde C. Prescripción de Medicamentos. En: Rodríguez R, Campos E, VidrioH, eds. Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª. Ed. México.Mc Graw-Hill,Interamericana. 2009:358-365.

Ley General de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación 1984 febrero7, última reforma publicada 2010 abril 27. [Internet] [Consultado: 2010 nov 24]. Disponible en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>

Mendoza Patiño N y Figueroa J L. La prescripción como síntesis de la Terapéutica en general y de la farmacoterapéutica en particular Rev Fac Med UNAM 2005; 48(2):73-75.

Nierenberg DW y Melmon KL. Introduction to clinical pharmacology and rational therapeutics. En: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, eds. Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology. 4ª. ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2000:3-62.

Quick JO, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukes MNG, Garnett A, eds. Managing Drug Supply. The selection, procurement, distribution and use of pharmaceuticals. 2a. ed. Connecticut. Kumarian Press; 1997.

Reglamento de Insumos para la Salud, Publicado en el Diario Oficial de la Federación, 1998 febrero 4. [Internet] Modificado: 2010, agosto 17. [Consultado: 2010, noviembre 24.] Disponible en:<http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/482/3/rips.doc>

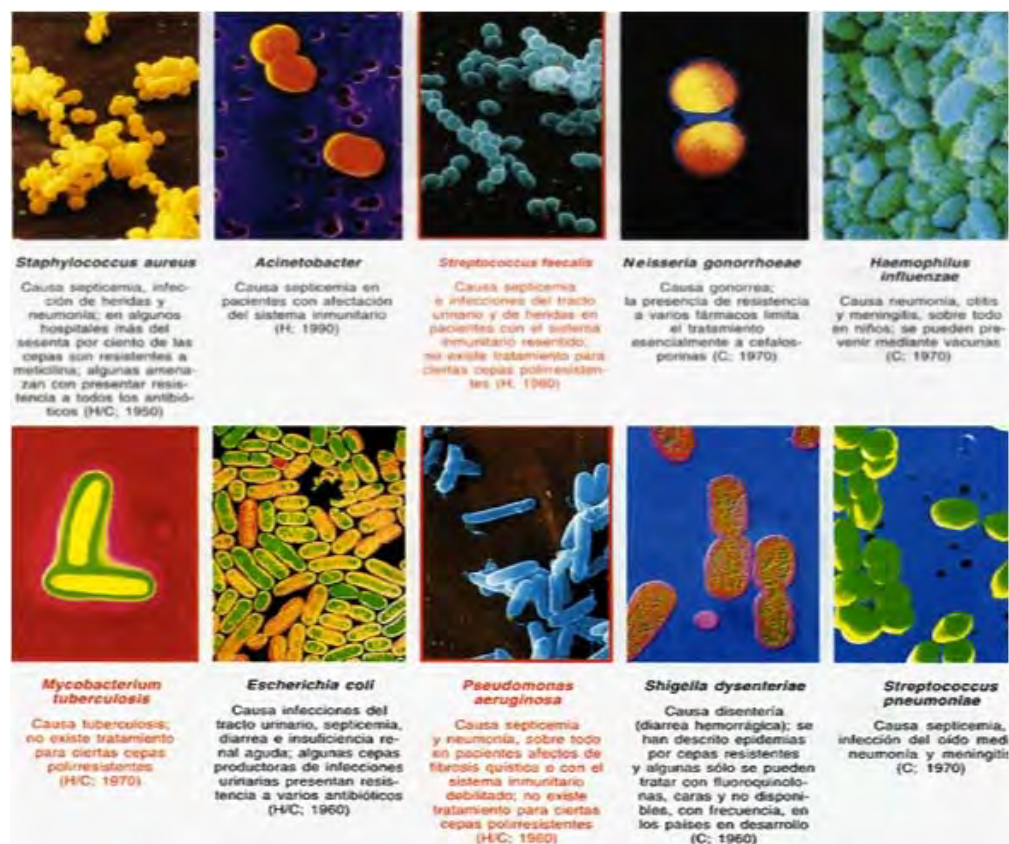
Richir MC, Tichelaar J, Geijteman, ECT, ,De Vries TPGM. Teaching clinical pharmacology and therapeutics with an emphasis on the therapeutic reasoning of undergraduate medical students. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:217-224.

Anis AH, Carruthers G, Carter AO, Kierulf J. variability in prescription drug utilization: issues for research. Can Med Assoc J 1996;154(5):635-640.

De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Freesle D A. Guía de la Buena Prescripción. Ginebra. OMS. 1998 [Internet] [Consultado: 17 junio 2011] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2991s/h2991s.pdf>

QUIMIOTERAPIA

INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS. CISTITIS



Morfología de las bacterias Gram + y Gram – que infectan al hombre

Departamento de Farmacología/Departamento de Microbiología y Parasitología.
Alfonso Efraín Campos Sepúlveda, Adrián Téllez Santoyo, Yolanda Marín Campos, Andi Espinoza
Sánchez, J. Alfredo Saldívar González, Patricia Tato Zaldivar, Yolanda García Yáñez, Aurora
Candil Ruíz, Rafael García González, Beatriz Meraz Rios, Luis Espinosa Hernández.

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

El propósito de esta sesión es realizar una actividad académica eminentemente integradora que requiere de las aportaciones más significativas de las ciencias médicas. Se pretende estimular el desarrollo del pensamiento crítico, relacionar las diferentes características de los antibióticos y favorecer el uso racional de este tipo de fármacos con fundamento en la medicina basada en evidencia.

La información que a continuación se presenta es una guía para el profesor y solo deberá ser utilizada por éste, ya que contiene los resultados de los ejercicios que el alumno desarrollará durante la práctica. El alumno solo contará con una plataforma, previamente instalada en sus computadoras, en la cual se expone el caso clínico ya revisado en microbiología y parasitología, los resultados de los estudios realizados al paciente y las actividades que deberá desarrollar y discutir durante la sesión.

En esta práctica se presentará un caso clínico que los alumnos desarrollaran en 3 tiempos diferentes. Para ingresar a cada uno de los tiempos usted cuenta con las claves que permitan el acceso a sus alumnos. Cuando usted crea que un tiempo ha sido desarrollado por completo podrá proporcionarles la clave a sus alumnos para que continúen el siguiente tiempo. El tiempo 1 no tiene clave mientras que los demás tiempos tienen la clave de acceso al inicio de cada uno de ellos denotados de COLOR ROJO EN ESTA GUÍA.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Que los alumnos adquieran las competencias para identificar los signos y síntomas característicos de las infecciones de vías urinarias.

2. Que los alumnos sean capaces de identificar el agente etiológico de la infección

de vías urinarias en la paciente del presente caso.

3. Que los alumnos sepan que estudios de laboratorio y de gabinete se requieren para el diagnóstico de infección de vías urinarias.

4. Que los alumnos desarrollen las destrezas para identificar que fármacos son útiles en el tratamiento de infecciones de vías urinarias.

5. Que los alumnos comprendan los aspectos farmacocinéticos, el mecanismo de acción, las indicaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones de los medicamentos útiles en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias.

II. COMPETENCIAS

1. Reconoce los signos y síntomas de las infecciones de vías urinarias provocadas por bacterias.

2. Interpreta la utilidad de los estudios de laboratorio y de gabinete para el diagnóstico de infección de vías urinarias.

3. Conoce los agentes etiológicos que más frecuentemente causan infección de vías urinarias.

4. Comprende la utilidad de los algoritmos en base a los signos y síntomas para establecer en términos probabilísticos el diagnóstico de infecciones de vías urinarias.

5. Demuestra que fármacos son eficaces y seguros para el tratamiento de infecciones de vías urinarias.

6. Conoce los aspectos farmacocinéticos, el mecanismo de acción, las indicaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones de los medicamentos útiles en el tratamiento de infecciones de vías urinarias.

III. DESARROLLO

Tiempo 1: Presentación del caso clínico

Mujer de 27 años de edad que acude a consulta por tener desde hace dos días los siguientes síntomas: urgencia y frecuencia

urinaria, disuria. No presenta irritación vaginal y no existe aumento del flujo vaginal.

Actualmente cursa con embarazo de 30 semanas y evolución normal durante toda la gestación.

Signos vitales	
Temperatura	36.8°C
Frecuencia cardiaca	90 latidos por minuto
Tensión arterial	125/80 mmHg
Frecuencia respiratoria	17 respiraciones por minuto

Exploración física.

La paciente se encuentra orientada, con buen estado general. En la exploración abdominal existe hipersensibilidad suprapúbica sin presencia de otros hallazgos anormales.

Ejercicio. Probabilidad diagnóstica

¿Con los datos clínicos y la exploración física que hipótesis diagnósticas podrían realizarse en el paciente?

En relación al probable diagnóstico discutir las características distintivas de:

1. Infección de vías urinarias asintomática (bacteriuria asintomática).
2. Infección de vías urinarias bajas (cistitis y uretritis).
3. Infección de vías urinarias altas (pielonefritis).
4. Infección vaginal.

¿Cuál es la probabilidad en México de que una mujer embarazada padezca infección de vías urinarias (IVU) y se encuentre asintomática?

En México existe una prevalencia del 8.4 al 16% de bacteriuria asintomática (BA) en

embarazadas, este dato representa la probabilidad de que una paciente presente este cuadro.

¿Cuál es la probabilidad de que una mujer no embarazada padezca infección de vías urinarias y se encuentre asintomática?

Se ha reportado una prevalencia del 5% para las mujeres en edad reproductiva que no están embarazadas.

¿Cuál es la probabilidad de que una mujer padezca infección de vías urinarias cuando presenta al menos un síntoma de IVU?

La probabilidad de que una mujer presente una IVU cuando al menos presenta un síntoma (disuria, frecuencia o urgencia urinaria, hematuria, fiebre, dolor abdominal y dolor en flanco) tienen 50% de probabilidades de padecer IVU.

¿Cuáles son los cocientes de probabilidades (Likelihood ratio, LR) de los datos clínicos individuales para una IVU?

Los LR se obtienen a partir de diferentes perfiles epidemiológicos de una región, comunidad o país en relación a los signos y síntomas de una patología.

Síntomas durante el interrogatorio	LR + (95% CI)	LR - (95% CI)
Frecuencia urinaria	1.8 (1.1 – 3.0)	0.6 (0.4 – 1.0)
Disuria	1.5 (1.2 – 2.0)	0.5 (0.3 – 0.7)
Flujo vaginal	0.3 (0.1 – 0.9)	3.1 (1.0 – 9.3)
Irritación vaginal	0.2 (0.1 – 0.9)	2.7 (0.9 – 8.5)
Hematuria	2.0 (1.3 – 2.9)	0.9 (0.9 – 1.0)
Antecedente de dolor lumbar	1.6 (1.2 – 2.1)	0.8 (0.7 – 0.9)
Fiebre	1.6 (1.0 – 2.6)	0.9 (0.9 – 1.0)
Antecedente de dolor en flanco	1.1 (0.9 – 1.4)	0.9 (0.8 – 1.1)
Antecedente de dolor abdominal	1.1 (0.9 – 1.4)	0.9 (0.8 – 1.1)

Exploración física	LR + (95% CI)	LR - (95% CI)
Sensibilidad en ángulo costovertebral	1.7 (1.1 – 2.5)	0.9 (0.8 – 1.0)
Hallazgo de flujo vaginal	0.7 (0.5 – 0.9)	1.1 (1.0 – 1.2)

¿Qué conclusiones se pueden obtener una vez obtenidos los LR?

El flujo vaginal e irritación vaginal son hallazgos que disminuyen la probabilidad de IVU cuando están presentes, valor de 0.3 y 0.2 respectivamente. Por otra parte apoyan el diagnóstico de IVU cuando están ausentes, 3.1 para el flujo vaginal y 2.7 para la irritación.

La hematuria, fiebre y el dolor lumbar, abdominal o en los flancos no modifican de forma importante la probabilidad de IVU debido a que sus LR pueden tomar el valor de 1.

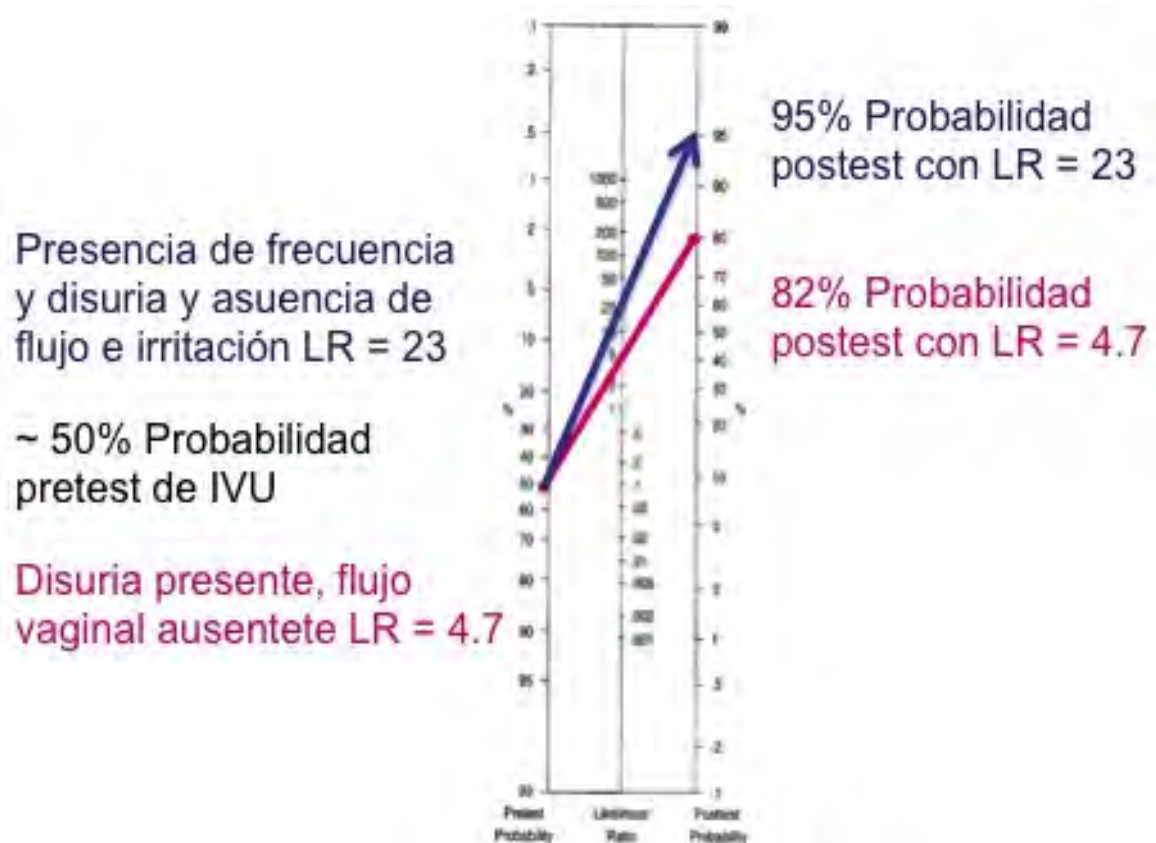
La presencia de disuria y frecuencia urinaria junto con la ausencia de flujo vaginal e irritación vaginal apoyan fuertemente el diagnóstico de IVU.

¿Cuál es el cociente de probabilidad (Likelihood ratio, LR) de la combinación de datos clínicos individuales (presencia de disuria, frecuencia y ausencia de flujo e irritación vaginal) para una infección de vías urinarias?

Síntomas durante el interrogatorio	LR + Combinado
Frecuencia urinaria	1.8
Disuria	1.5
Flujo vaginal ausente	3.1
Irritación vaginal ausente	2.7
Total	23

Síntomas durante el interrogatorio	LR + Combinado
Disuria presente, descarga vaginal ausente	4.7
Disuria ausente, descarga vaginal presente	0.15

A partir del nomograma calcula la probabilidad de esta paciente de padecer IVU:



Tiempo 2. Exámenes de laboratorio y gabinete, Clave de acceso: **mxunam2**

¿Qué estudios diagnósticos se pueden realizar en un paciente con diagnóstico probable de IVU?

El estándar de oro para el diagnóstico de bacteriuria es el cultivo de orina. El estudio consiste en la identificación de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en el cultivo de orina. Se consideran diagnóstico la presencia de 10^2 UFC/ml y presencia de síntomas o 10^5 UFC/ml en ausencia de síntomas.

La prueba de dipstick o tira reactiva identifica la presencia de nitritos y esterasa leucocitaria, sólo debe ser utilizado cuando la paciente tenga sintomatología limitada (1 o 2 síntomas de IVU). No debe ser usada como método de *screening* por su poca sensibilidad.

El examen microscópico de orina puede identificar la presencia de piuria (> 5 leucocitos/ campo), que en relación a la bacteriuria correspondería a más de 10^5 UFC/ml. El aspecto de la orina también permite orientar el diagnóstico. La orina turbia tiene una sensibilidad de 90.4% y especificidad de 66.4% para el diagnóstico de IVU. Se recomienda utilizar el examen microscópico de orina solo cuando el cuadro clínico es dudoso y la tira reactiva es negativa.

¿Está en esta paciente indicado la realización de alguna prueba diagnóstica?

No, por la alta probabilidad de IVU no se considera necesario realizar ninguna prueba diagnóstica. Se realizan pruebas diagnósticas cuando hay recurrencias al tratamiento, falla terapéutica o complicaciones asociadas.

¿Por qué es importante realizar un diagnóstico adecuado y dar un tratamiento correcto en esta paciente?

Debido a que puede ocasionar complicaciones maternas (pielonefritis) y obstétricas (productos con bajo peso para la edad gestacional, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino).

¿Cuál es el diagnóstico probable de esta paciente?

Cistitis aguda

Tiempo 3. Decisión terapéutica, Clave de acceso: **farma3facmed**

¿Cuáles son los agentes etiológicos que se encuentran con mayor frecuencia en el desarrollo de IVU?

El 80 al 90% de las IVU en el embarazo son ocasionadas por *E. coli*. Otros patógenos se aíslan con menor frecuencia entre estos se encuentra *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Staphylococcus saprophyticus*. Otros microorganismos Gram negativos y Gram positivo son raramente aislados en el cultivo.

¿Está indicado en esta paciente iniciar tratamiento empírico?

Si, la paciente tiene una alta probabilidad clínica de padecer una IVU, los beneficios del tratamiento superan a los riesgos que este implica y además los patrones epidemiológicos de prevalencia orientan a que el microorganismo involucrado podría ser *E. coli*.

¿Qué consideraciones debes de tomar antes de iniciar el tratamiento empírico?

Es necesario considerar el espectro de actividad para el microorganismo, farmacocinética, reacciones adversas, duración del tratamiento y costo. Es necesario conocer los patrones epidemiológicos de resistencia bacteriana en nuestro medio. Además, es preciso, conocer las contraindicaciones del uso de algunos fármacos durante el embarazo.

¿Qué patrones epidemiológicos de resistencia bacteriana se han reportado en México en relación a los patógenos involucrados en la IVU?

En un estudio realizado en 874 mujeres mexicanas embarazadas se encontró que el 8.4% padecían de bacteriuria asintomática. El 77% de ellas tuvieron cultivo positivo para *E. coli* y tuvieron las siguientes tasas de sensibilidad *in vitro* de los uropatógenos

aislados; ampicilina 27%, trimetoprim-sulfametoxazol 40%, amikacina 68% y nitrofurantoína 79%.

¿Qué cambios farmacocinéticos suceden durante el embarazo?

Durante el embarazo se produce un incremento en el peso y en el porcentaje de tejido adiposo. También se produce un incremento del volumen plasmático y del agua corporal total. Paralelamente, se produce una reducción en el contenido de albúmina y un incremento en los ácidos grasos libres. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución, tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles. Por otra parte, se produce un incremento en el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular que conduce a un aumento en la depuración renal.

Durante el embarazo las concentraciones plasmáticas de los β -lactámicos disminuyen alrededor de 50%, lo que puede aumentar los niveles de resistencia.

¿Según los probables agentes etiológicos

involucrados que fármacos podrían tener acción bactericida o bacteriostática sobre ellos? Se sugiere realizar revisión de los aspectos farmacocinéticos, el mecanismo de acción, espectro antibacteriano e indicaciones de los siguientes grupos de fármacos.

Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana: β -lactámicos; aminopenicilinas (amoxicilina y amoxicilina con ácido clavulánico), cefalosporinas (cefalexina y cefpodoxima) y fosfomicina.

Inhibición de la síntesis de DNA: Fluorquinolonas (ciprofloxacino), trimetoprim y sulfametoxazol.

Generadores de metabolitos altamente reactivos: Nitrofurantoína.

Se recomienda realizar un ejercicio sobre la relación que existe entre los espectros antibacterianos y diferentes agentes etiológicos

¿Cuáles son los posibles regímenes de tratamiento empírico de un paciente con cistitis?

Fármacos	Posología
Trimetoprim 160 mg + sulfametoxazol 800 mg	2 veces al día por 3 días.
Nitrofurantoína	100 mg 2 veces al días por 7 días (no embarazadas)
Nitrofurantoína	100 mg 4 veces al días por 7 días (embarazo)
Ciprofloxacino	250 mg 2 veces al día por 3 días
Fosfomicina	3 g dosis única
Amoxicilina	500 mg 3 veces al días por 7 días
Amoxicilina con ácido clavulánico	500 mg + 125 mg, 2 veces al día por 7 días
Cefalexina	500 mg 2 veces al día por 3 – 7 días
Cefpodoxima	100 mg 2 veces al día por 3 – 7 días

¿Qué consideraciones debes tomar antes de administrar cualquiera de estos regímenes en una paciente embarazada?

El riesgo que tiene de producir efectos tóxicos o teratogénico en el feto.

El alumno deberá revisar la clasificación de los riesgos del uso de los fármacos en el embarazo, de acuerdo a la FDA.

Respecto al riesgo de provocar reacciones adversas en el feto, ¿Cómo se clasifican los fármacos que se podrían utilizar para tratar la IVU en la embarazada?

¿Qué fármacos estarían contraindicados administrar a la paciente y cuál es la razón?

Trimetoprim y sulfametoxazol se ha asociado a defectos del tubo neural cuando se utilizan durante el primer trimestre del embarazo. Cuando es usado durante el tercer trimestre se asocia a ictericia del recién nacido.

Debido al efecto que tienen sobre el cartílago de crecimiento no se recomienda el uso de quinolonas durante el embarazo.

¿Cuál es el tratamiento de elección para esta paciente?

El uso de nitrofurantoina es el fármaco de elección debido a la alta prevalencia de *E. coli* en las IVU, la baja tasa de resistencia a este fármaco en comparación con otros y la seguridad que tiene cuando se usa durante el embarazo.

¿Qué recomendaciones habría que darle a esta paciente en relación con el uso de este fármaco?

El pH urinario modifica la actividad antimicrobiana de la nitrofurantoina a mayor pH menor efecto antimicrobiano. Se recomienda que las pacientes ingieran alimentos acidificantes de la orina como el jugo de arándano y que limiten la ingesta de alimentos que alcalinizen la orina.

FIN DEL CASO CLÍNICO

IV. REFERENCIAS

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BJ. *Goodman & Gilman*. Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA, 12ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana, México, 2012.

CENETEC, Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario bajo durante el embarazo, en el primer nivel de atención, México: Secretaría de Salud; 2008.

CENETEC, Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario en la mujer, México: Secretaría de Salud; 2008

Bent S, Piscitelli JT, D'Silva M. Make the diagnosis: urinary tract infection, women. In: Simel DL, Rennie D, eds. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis*. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.

<http://www.jamaevidence.com/content/3488710> Accessed 3/18/2012

Keitz SA, Chia JY. Urinary tract infection, women [PowerPoint presentation]. In: *The Rational Clinical Examination Education Guides*. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. <http://www.jamaevidence.com/edGuideSlides/9000091> Accessed 3/18/2012

Hernández F, López JM, Rodríguez JR, Peralta ML, Rodríguez RS, Ortiz AR. Frecuencia de bacteriuria asintomática en embarazadas y sensibilidad antimicrobiana *in vitro* de los uropatógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75:325 -31.

Hooton TM. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Up to Date, 2010.

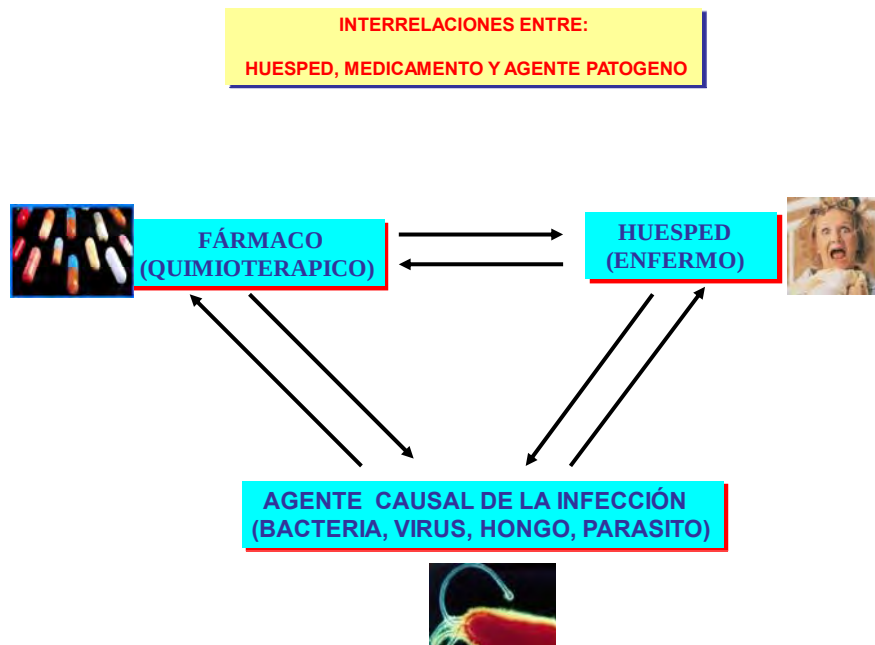
SIGN, Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults: A national clinical guideline. Scotland,[1, 2] 2006.

Gupta, K., et al., International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(5): p. e103-20.

Nicolle, L.E., et al., Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(5): p. 643-54.

Quimioterapia

Infección de vías respiratorias. Neumonía



Triada quimioterápica de interrelación entre el huésped, medicamento y el agente patógeno (Goodwin y Nimmo, 1962)

Departamento de Farmacología/Departamento de Microbiología y Parasitología.
Alfonso Efraín Campos Sepúlveda, Adrian Téllez Santoyo, Yolanda Marín Campos, Andi Espinoza
Sánchez, J. Alfredo Saldívar González, Patricia Tato Zaldivar, Yolanda García Yáñez, Aurora
Candil Ruíz, Rafael García González, Beatriz Meraz Rios, Luis Espinosa Hernández.

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2012

I. INTRODUCCIÓN

El propósito de esta sesión es realizar una actividad académica eminentemente integradora que requiere de las aportaciones más significativas de las ciencias médicas. Se pretende estimular el desarrollo del pensamiento crítico, relacionar las diferentes características de los antibióticos y favorecer el uso racional de este tipo de fármacos con fundamento en la medicina basada en evidencia.

La información que a continuación se presenta es una guía para el profesor y solo deberá ser utilizada por éste, ya que contiene los resultados de los ejercicios que el alumno desarrollará durante la práctica. El alumno solo contará con una plataforma, previamente instalada en sus computadoras, en la cual se expone el caso clínico ya revisado en microbiología y parasitología, los resultados de los estudios realizados al paciente y las actividades que deberá desarrollar y discutir durante la sesión.

En esta práctica se dará continuidad al caso clínico que los alumnos han revisado en la asignatura de microbiología y parasitología. Este ejercicio práctico se desarrollará en 5 tiempos diferentes. Para ingresar a cada uno de los tiempos usted cuenta con las claves que permitirán el acceso a sus alumnos. Cuando usted crea que un tiempo ha sido desarrollado por completo podrá proporcionarles la clave a sus alumnos para que continúen el siguiente tiempo. El tiempo 1 no tiene clave mientras que los demás tiempos tienen la clave de acceso al inicio de cada uno de ellos denotados de color rojo en esta guía.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Que los alumnos adquieran las competencias para identificar los signos y síntomas característicos de las neumonías.
2. Que los alumnos sean capaces de identificar el agente etiológico de la neumonía en el paciente del presente caso.

3. Que los alumnos sepan que estudios de laboratorio y de gabinete se requieren para el diagnóstico de neumonías bacterianas.

4. Que los alumnos desarrollen las destrezas para identificar que fármacos son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas de vías respiratorias.

5. Que los alumnos comprendan los aspectos farmacocinéticos, el mecanismo de acción, las indicaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones de los medicamentos útiles en el tratamiento de la neumonía bacteriana.

III. COMPETENCIAS

1. Reconoce los signos y síntomas de la neumonía provocada por bacterias.

2. Interpreta la utilidad de los estudios de laboratorio y de gabinete para el diagnóstico de neumonía bacteriana.

3. Conoce los agentes etiológicos que más frecuentemente causan neumonías.

4. Comprende la utilidad de los algoritmos y modelos en base a los signos y síntomas para establecer en términos probabilísticos el diagnóstico y severidad de las neumonías.

5. Demuestra que fármacos son eficaces y seguros para el tratamiento de las neumonías.

6. Conoce los aspectos farmacocinéticos, el mecanismo de acción, las indicaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones de los medicamentos útiles en el tratamiento de la neumonía bacteriana.

7. Identifica los factores de riesgo para adquirir neumonía en la comunidad.

III. DESARROLLO

Tiempo 1: Presentación del caso clínico

Hombre de 66 años de edad que acude al servicio de urgencias por presentar disnea de

2 horas de evolución. Tiene el antecedente de tos productiva, dolor de garganta, fatiga y mialgias desde hace tres días para lo que se automedicó antigripales sin presentar mejoría clínica. Como antecedente de importancia es alcohólico desde los 30 años de edad y ha presentado reacciones alérgicas leves con el uso de penicilina.

Signos vitales	
Temperatura	39.4°C
Frecuencia cardiaca	110 latidos por minuto
Tensión arterial	80/50 mm Hg
Frecuencia respiratoria	30 respiraciones por minuto

Exploración física.

El paciente se encuentra con disminución del estado de alerta y en la exploración dirigida al tórax existen las siguientes alteraciones en el hemitórax derecho: disminución en la expansión, aumento en la transmisión del sonido, matidez a la percusión, pectoroliquia, egofonía y estertores crepitantes.

Ejercicio 1.1 Diagnóstico clínico neumonía

Antes de iniciar los temas relacionados con la farmacología y tratamiento de la neumonía es importante recordar algunos aspectos clínicos y de diagnóstico

1.1.1 Pregunta en plataforma Flash y búsqueda en internet:

Utilizando solo el dato clínico de tos, ¿cuál es la probabilidad de que en este paciente se confirme el diagnóstico de neumonía?

El 5% de los pacientes que acuden a consulta por presentar un cuadro agudo con tos serán diagnosticados con neumonía después de realizarse la radiografía de tórax. No obstante según las características clínicas de los pacientes puede aumentar o disminuir esta probabilidad. De tal manera la probabilidad *pretest* es del 5%.

La probabilidad *pretest* se refiere a estimación probabilística que tiene un paciente de presentar una determinada

patología a partir de un solo síntoma premonitorio o signo.

1.1.2 Información que se muestra en plataforma Flash y ejercicio en plataforma:

Los cocientes de probabilidad o razón de probabilidades (Likelihood ratio, LR por sus siglas en inglés) son una medida que nos orienta hacia la posibilidad de que un paciente pueda presentar o no una enfermedad determinada cuando una prueba o síntoma se encuentra positivo o no se encuentra. Esta medida nos permite darnos una idea sobre cuantas veces más ($LR > 1$) o menos ($LR < 1$) tenemos la probabilidad de padecer una enfermedad, dada una prueba en particular. Los cocientes de probabilidades pueden ser positivos ($LR > 1$), en caso de que la prueba o signo sea positivo, o negativos ($LR < 1$), si los resultados de la prueba o síntomas estuvieran ausentes. Los LR iguales a la unidad son irrelevantes y quiere decir que no modifican la probabilidad de una enfermedad determinada. Los LR + resultan cuando una prueba o síntoma están presentes y se establece dividiendo la sensibilidad de la prueba entre los falsos positivos. Los LR - resultan de la proporción entre los falsos negativos y la especificidad de una prueba o síntoma.

Los LR se obtienen a partir de diferentes perfiles epidemiológicos de una región,

comunidad o país en relación a los signos y síntomas de una patología. A partir de estos estudios se han desarrollado los LR de diferentes signos y síntomas para neumonía.

A continuación te mostramos los valores de los LR para diferentes datos clínicos.

	LR +	LR -
Síntoma		
Tos	NS - 1.8	0.31 - NS
Disnea	NS - 1.4	0.67 - NS
Espujo	NS - 1.3	0.55 - NS
Fiebre (síntoma)	NS - 2.1	0.59 - NS
Sudoración nocturna	1.7	0.83
Rinorrea	0.78 - NS	NS - 2.4

Signos		
Frecuencia respiratoria > 25	NS - 3.4	0.78 - NS
Frecuencia respiratoria > 30	2.6	0.8
Frecuencia cardíaca > 100	NS - 2.3	0.49 - NS
Temperatura > 37.8° C	1.4 – 4.4	0.56 – 0.78
Sonidos respiratorios disminuidos	2.3 – 2.5	0.64 - 0.78
Estertores crepitantes	1.6 – 2.7	0.62 – 0.87
Egofonía	2.0 – 8.6	0.76 – 0.96

Los valores que se acompañan de NS significa que no son significativos, es decir, que el intervalo de confianza pasa por la unidad y por lo tanto no modifican la probabilidad de padecer la enfermedad.

Pregunta a discutir con los alumnos:

¿De los datos clínicos del paciente cuáles tienen LR significativos?

Fiebre > 37.8° C, frecuencia respiratoria ≥ 30, estertores y egofonía

1.1.3 Información que se muestra en plataforma Flash y ejercicio en plataforma:

Debido a que los LR para diferentes síntomas y signos son bajos o no son

significativos, ningún síntoma o signo que se presente de forma aislada es de ayuda para el diagnóstico de neumonía. Por lo que es necesario combinar los valores de signos y síntomas para obtener la probabilidad. Para realizar estas combinaciones se han desarrollado diferentes modelos que revisaremos a continuación:

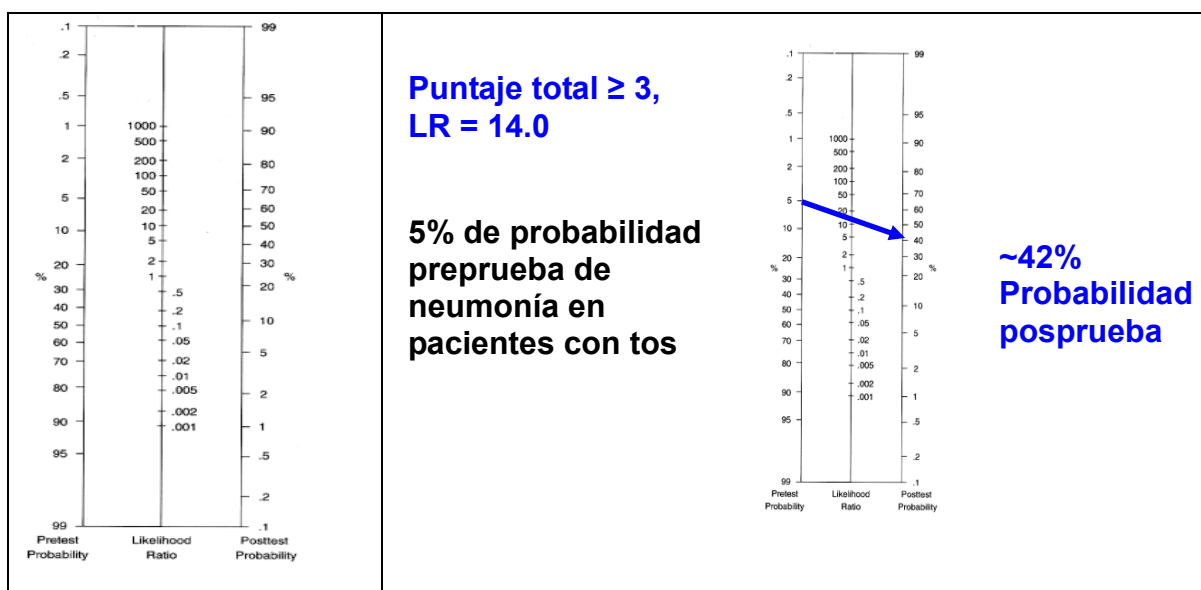
1.1.3.1 Modelo multivariado de Diehr para neumonía

Se asignan puntos a cada uno de los hallazgos y se suman con el fin de obtener la probabilidad. A continuación se enlistan los signos y síntomas característicos de la neumonía utilizados en este modelo y el puntaje correspondiente para cada uno de ellos.

Hallazgo clínico	Puntos
Rinorrea	- 2
Dolor de garganta	- 1
Sudoración nocturna	1
Mialgias	1
Esputo continuo	1
Frecuencia respiratoria > 25	2
Temperatura > 37.8° C	2

Puntaje total	LR
3 o más	14
1 a 2	5
-1 a 0	1.5
- 2 a - 3	0.22

Según el LR obtenido por la suma de los puntos se utiliza el siguiente nomograma para calcular la probabilidad:



1.1.3.2 Modelo predictivo de Heckerling

Se calcula la probabilidad de neumonía a partir de la presencia de los siguientes hallazgos clínicos

Hallazgos	Hallazgos presentes	Probabilidad de neumonía %
Ausencia de asma	5	50
Temperatura > 37.8° C	4	25
Frecuencia cardíaca > 100	3	20
Disminución de los ruidos respiratorios	2	3
Presencia de estertores crepitantes	1	1
	0	< 1

1.1.3.3 Modelo predictivo de Singal

Este modelo se basa en la presencia de 3 criterios clínicos (tos, fiebre y estertores) para dar una probabilidad de un rango entre 4% a 49%. Se utiliza la siguiente fórmula para calcular el puntaje:

$$\text{Puntaje} = - 3.095 + (1.214 \times \text{tos}) + (1.007 \times \text{fiebre}) + (0.823 \times \text{estertores crepitantes})$$

Si el hallazgo clínico se encuentra es igual a 1, si esta ausente es igual a 0.

La probabilidad se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Probabilidad} = 1/(1 + e^{-\text{puntaje}})$$

Pregunta a contestar por los alumnos:

¿Cuál es la probabilidad de que este paciente padezca neumonía según cada modelo?

Modelo de Diehr = Aproximadamente 42% de probabilidad.

Modelo de Heckerling = 50% de probabilidad.

Modelo de Signal = 50% de probabilidad.

1.1.4 Información que se muestra en plataforma Flash

Como viste durante la práctica de microbiología y parasitología, el estudio ideal para el diagnóstico de neumonía consiste en la identificación del microorganismo patógeno en el tejido pulmonar, sin embargo, el abordaje que se usa habitualmente para el diagnóstico de neumonía es la combinación de hallazgos clínicos con la presencia de anomalías en la radiografía de tórax.

Aunque el estudio radiológico es el método más usado los pacientes pueden presentar

una placa de tórax normal al momento del ingreso y desarrollar alteraciones radiológicas compatibles con neumonía dentro de las siguientes 72 hrs.

Durante el manejo del paciente con diagnóstico de neumonía es necesario realizar otros estudios para seleccionar el tratamiento adecuado. Dentro de estos estudios de laboratorio se incluyen:

- Química sanguínea
- Hemocultivo y cultivo de esputo
- Tinción de Gram
- Antígenos en orina para *S. pneumoniae* y *Legionella*

Se debe valorar la gravedad del paciente para determinar el sitio en el cual se llevará el abordaje terapéutico y los fármacos indicados en el tratamiento.

En este paciente se decidió realizar radiografía de tórax, biometría hemática, química sanguínea, tinción de Gram y cultivo en una muestra de esputo.

Tiempo 2: Diagnóstico de laboratorio
Clave de acceso para los alumnos:
fmunam1

2.1.1 Información que se muestra en plataforma Flash: Biometría hemática.

Hallazgos	Parámetro	Paciente	Referencia
Leucocitosis probablemente por la presencia de la reacción inflamatoria ocasionada por la infección a nivel pulmonar	Hemoglobina	15 g/dl	14-18 g/dl
	Hematocrito	45%	42-54%
	Eritrocitos	5 000 000/mm ³	4- 6 000 000/ mm ³
	Leucocitos	15 000/ mm ³	5- 10 000/ mm ³
	Monocitos	8%	0-10%
	Linfocitos	9%	20-45%
	Neutrófilos	78%	45-70%
	Eosinófilos	2%	0-5%
	Basófilos	0%	0-1%
	Plaquetas	350 000/mm ³	150 000 – 400 000/mm ³

2.1.2 Información que se muestra en plataforma Flash: Placa simple de tórax.

Hallazgos:	
Infiltrado alveolar con consolidación del lóbulo medio derecho	

2.1.3 Información que se muestra en plataforma Flash: Química sanguínea

Parámetro	Paciente	Referencia
Glucosa	110 mg/dl	60 – 100 mg/dL
Urea	60 mg/dl	20 – 40 mg/dl
Creatinina	1.7 mg/dl	0.7 – 1.5 mg/dl
Sodio	140 mEq/l	135 – 145 mEq/l
Potasio	4.0 mEq/l	3.5 – 5.0 mEq/l
Cloro	99 mEq/l	100 – 106 mEq/l

2.1.4 Información que se muestra en plataforma Flash: Tinción de Gram

Hallazgos:	
Diplococos Grampositivos	

2.1.5 Información que se muestra en plataforma Flash: Estudio microbiológico

Prueba	Resultado
Tinción de Gram	Cocos Gram positivos
Cultivo en agar sangre	Colonias alfa hemolíticas
Cultivo en agar chocolate	Positivo
Cultivo en agar sal manitol	Negativo
Prueba catalasa	Negativo
Prueba de coagulación de plasma	Negativa
Prueba de TMP- SMX	Positivo
Prueba de bacitracina	Negativa
Prueba de optoquina	Positiva

2.2. Información que se muestra en plataforma Flash

Ejercicio. Valoración del riesgo de mortalidad y decisión del lugar de tratamiento

CRB-65 (Confusión, respiratory rate, blood pressure y edad mayor a 65 años)

Parámetro	Puntos
Confusión	1
Respiratoria, frecuencia > 30/min	1
Blood pressure (Presión sanguínea) - Sistólica < 90 mmHg o - Diastólica < 60 mmHg	1
Edad mayor a 65 años	1

CURB-65 (Confusión, urea, respiratory rate, blood pressure y edad mayor a 65 años)

Parámetro	Puntos
Confusión	1
Urea > 40 mg/dl	1
Respiratoria, frecuencia > 30/min	1
Blood pressure (Presión sanguínea) - Sistólica < 90 mmHg o - Diastólica < 60 mmHg	1
Edad mayor a 65 años	1

Índice de severidad de neumonía (PSI)

Parámetro	Puntos
Edad varones	Número de años
Edad mujeres	Número de años – 10
¿Vive en asilo?	+10
Neoplasia	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia cardíaca	+10
Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal	+10
Deterioro del nivel de conciencia	+20
Frecuencia respiratoria > 30/min	+20
Frecuencia cardíaca > 125/min	+10
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	+20
Temperatura < 35° C o > 40° C	+15
pH < 7.35	+30
Urea > 40 mg/dl	+20
Sodio < 134 mEq/l	+20

Riesgo de mortalidad según la escala utilizada.

Índice de severidad de neumonía (PSI)			
Estadio	Puntos	Riesgo de mortalidad	Lugar de tratamiento
I	< 51	0.2 %	Ambulatorio
II	51 – 70	0.5 %	Ambulatorio
III	71 – 90	2.6 %	Ambulatorio
IV	91 – 130	9.3 %	Hospital
V	> 130	24.9 %	Hospital

CURB – 65		
Puntos	Riesgo de mortalidad	Lugar de tratamiento
0	0.7 %	Ambulatorio
1	2.1 %	Ambulatorio
2	9.2 %	Hospital
3 - 5	15 – 40%	Hospital

CRB-65		
Puntos	Riesgo de mortalidad	Lugar de tratamiento
0	1.2 %	Ambulatorio
1	5.3 %	Ambulatorio/ Hospital
2	12.2 %	Hospital
3 - 4	> 33 %	Hospital

Actividad a contestar por los alumnos:

Actividad: Ahora que conoces las escalas usa el CURB-65 y CRB-65 para calcular el riesgo de mortalidad de este paciente y decide dónde debería llevar su tratamiento

Respuesta: El paciente tiene un CURB-65 de 5 y un CRB-65 de 4 en ambas escalas esta indicado el tratamiento hospitalario. Se deberá llegar a la conclusión de que el paciente requiere manejo intrahospitalario.

Tiempo 3. Decisión terapéutica

Clave de acceso para los alumnos:
farmaunam2

3.1 Actividad a contestar por los alumnos:

Actividad: Aunque ya conoces que el diagnóstico etiológico de esta neumonía es *S. pneumoniae*, ¿qué otros patógenos son capaces de producir neumonía adquirida en la comunidad?

Respuesta: Los siguientes microorganismos se han aislado en neumonía según el orden de incidencias de mayor a menor: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, Bacilos Gram negativo entéricos, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psitacci*, *Coxiella burnetii*, Influenza A y B, otros virus. No obstante en cerca del 50% al 79% de los casos de neumonía no es posible aislar un agente etiológico.

3.1.1 Información que se muestra en plataforma Flash

Existen algunos antecedentes epidemiológicos que pueden orientar hacia la presencia de uno u otro agente etiológico, a continuación te presentamos algunas asociaciones epidemiológicas que se han reportado.

Antecedente	Patógeno comúnmente aislado
Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobios orales, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , especies de <i>Acinetobacter</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
EPOC/tabaquismo	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , especies de <i>Legionella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Aspiración	Patógenos entéricos Gram negativos, anaerobios orales
Absceso pulmonar	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente adquirido en la comunidad, anaerobios orales, neumonía endémica fúngica, <i>M. Tuberculosis</i> , mycobacterias atípicas
Exposición a excretas de murciélagos o aves	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a aves	<i>Chlamydophila psittaci</i>
Exposición a conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposición a animales de granja o gatos en gestación	<i>Coxiella burnetii</i>
Infección por VIH (temprana)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Infección por VIH (tardía)	Los mismos que la temprana más <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , Mycobacterias atípicas (<i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>Pseudomona aeruginosa</i>
Hotel o crucero en dos semanas previas	Especies de <i>Legionella</i>
Viaje o residencia en el sudeste de Estados Unidos	Especies de <i>Coccidioides</i> , <i>Hantavirus</i>
Viaje o residencia en el sureste o este de Asia	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , influenza aviar, SARS
Tos mayor a 2 semanas y provoca vómito (tos hemetizante)	<i>Bordetella pertussis</i>
Enfermedad pulmonar estructural (bronquiectasias)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Usuarios de drogas de abuso intravenosas	<i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>M. Tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Obstrucción endobronquial	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Armas bioterroristas	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Francisella tularensis</i>

3.1.2 Actividad a contestar por los alumnos:

¿Qué antecedentes del paciente coinciden con el diagnóstico etiológico de neumonía por *S. pneumoniae*?

El desarrollo de un cuadro agudo (pocos días) es sugerente de infección de origen bacteriano y podría descartar algunos agentes etiológicos.

Epidemiológicamente los agentes que causan con mayor frecuencia son *Streptococcus pneumoniae* (21 – 39%),

Haemophilus influenzae (1.5 – 14%), y *Staphylococcus aureus* (0.8 – 8.7%)

El antecedente de alcoholismo podría orientar hacia *Streptococcus pneumoniae*, anaerobios orales, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Acinetobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Los hallazgos encontrados en la placa de tórax puede orientar hacia la presencia de ciertos microorganismos, en este caso es común que la infección por *Streptococcus*

pneumoniae desarrolle el patrón reportado en la placa radiográfica.

La presencia de cocos Gram positivos agrupados en cadenas en la tinción que se realizó al esputo orienta el diagnóstico etiológico hacia *Streptococcus pneumoniae*.

3.1.3 Actividad a contestar por los alumnos: Instauración del tratamiento

Pregunta: ¿Según el agente etiológico involucrado que fármacos podrían tener acción bactericida o bacteriostática sobre él?

Respuesta: Revisión de los aspectos farmacocinéticos, el mecanismo de acción, espectro antibacteriano e indicaciones de los siguientes grupos de fármacos.

Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana: **β -lactámicos; penicilinas** (penicilina G procaínica, penicilina G benzatínica, amoxicilina y amoxicilina con

ácido clavulánico) **cefalosporinas** (cefuroxima y ceftriaxona); **vancomicina** y **linezolid**.

Inhibidores de la síntesis de proteínas: **Macrólidos** (claritromicina y azitromicina), **doxiciclina** y **clindamicina**

Inhibición de la síntesis de DNA: **Fluorquinolonas** respiratorias (levofloxacino, oxifloxacino o gatifloxacino).

(Se recomienda realizar un ejercicio sobre la relación que existe entre los espectros antibacterianos y diferentes agentes etiológicos).

Pregunta: ¿Cuáles son los posibles regímenes de tratamiento empírico de un paciente con neumonía según la severidad de su enfermedad?

Respuesta:

CURB-65	Sitio del tratamiento	Tratamiento preferido	Tratamiento alternativo
0 – 1	Ambulatorio	Amoxicilina (500 mg)	Doxiciclina o claritromicina
0 – 1 + Otras comorbilidades que puedan inestabilizar al paciente	Hospital	Amoxicilina (500 mg)	Doxiciclina o claritromicina
2	Hospital	Amoxicilina (500 mg – 1 g) + claritromicina (500 mg) Amoxicilina (500 mg) o Penicilina G + Claritromicina (500 mg)	Doxiciclina o levofloxacino
3 – 5	Hospital	Amoxicilina con ácido clavulánico + claritromicina (si se sospecha de <i>Legionella</i> añadir levofloxacino)	Penicilina G + levofloxacino o Ceftriaxona + claritromicina (si se sospecha de <i>Legionella</i> añadir levofloxacino)

Pregunta: Después de realizar un análisis de las probables causas de infección, determinar el riesgo de mortalidad, decidir el lugar en donde será tratado el paciente y conocer los probables regímenes de tratamiento, ¿cuáles son los regímenes de tratamiento empíricos indicados en este paciente?

Respuesta: El tratamiento indicado en este paciente con infección por *S. pneumoniae* es la asociación de un β -lactámico + un macrólido o una fluorquinolona como son:

1. Amoxicilina con ácido clavulánico + claritromicina
2. Penicilina G + levofloxacino
3. Ceftriaxona + claritromicina

Pregunta: ¿Qué consideraciones debes tomar antes de administrar cualquiera de estos regímenes?

Respuesta: Realizar revisión sobre efectos adversos y contraindicaciones de amoxicilina, penicilina G, marcóidos y fluorquinolonas.

Pregunta: ¿Cuál es el régimen más indicado para este paciente?

Respuesta: El tratamiento más indicado podría ser ceftriaxona y claritromicina. Es importante recordar que el uso de ceftriaxona, cuando existe el antecedente de alergia a la penicilina, solo se contraindica cuando el tipo de reacción de hipersensibilidad sea de tipo anafiláctica o tipo I mediada por IgE.

Tiempo 4. Resultado del tratamiento

Clave de acceso para los alumnos:
farmacofm3

4.1 Información que se muestra en plataforma Flash

Se instaura el tratamiento con ceftriaxona y claritromicina, y a las 72 hrs. como parte del manejo del paciente es necesario realizar reevaluación y una nueva placa de tórax.

En la reevaluación no se encuentra mejoría del estado del paciente y la nueva placa de tórax muestra solamente aumento del infiltrado alveolar que cubre ahora parte del lóbulo superior del pulmón izquierdo.

Estos datos son sugerentes de falla terapéutica

4.2 Actividad a contestar por los alumnos

Pregunta: ¿Qué causas podrían estar involucradas en la falta de respuesta al tratamiento?

La falta de respuesta a la terapia empírica puede ser consecuencia del desarrollo de alguna complicación y es necesaria la reevaluación del paciente y considerar otras posibilidades diagnósticas y comorbilidades.

Se debe considerar la presencia de microorganismo menos frecuentes como *S. aureus* meticilino resistente, patógenos

atípicos, *Legionella* spp, virus y *Mycobacterium* spp.

Dentro de la reevaluación en fundamental realizar radiografía de tórax, determinación de proteína C reactiva, conteo de células blancas, recolección de especímenes para pruebas bacteriológicas y considerar referir al paciente a un neumólogo.

Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad pueden desarrollar complicaciones como derrame pleural, empiema y absceso pulmonar en el que pueden estar involucrados microorganismo anaerobios, bacilos entéricos Gram negativos y *S. milleri*. Ante la presencia de derrame paraneumónico es preciso realizar toracocentesis y ante la presencia de empiema o líquido pleural claro con pH menor a 7.2 se debe efectuar drenaje mediante sonda endopleural.

En algunos casos se puede desarrollar infección metastásica como meningitis, peritonitis, endocarditis, pericarditis y artritis séptica.

La resistencia a antibióticos es otra causa que debe ser considerada cuando no existe respuesta al tratamiento.

Tiempo 5 Resistencia
Clave de acceso para los alumno:
unamfmfarma4

5.1 Información que se muestra en plataforma Flash

Se realizó antibiograma en el que se muestra resistencia a la penicilina y ceftriaxona.

Por lo que se establece el diagnóstico de neumonía por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas

5.2 Actividad a contestar por los alumnos

Pregunta: ¿Cuáles son los mecanismos de resistencia que podrían estar involucrados en este caso?

Respuesta: Realizar revisión de mecanismos de resistencia.

Pregunta: ¿Qué fármacos son de elección

para atacar la infección por *Streptococcus pneumoniae* resistente a fármacos de

primera línea?

Respuesta:

Fármacos utilizados para el tratamiento contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
	Preferido	Alternativo
No resistente a la penicilina MIC <2 mg/l	Penicilina, amoxicilina	Macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, doxiciclina o fluorquinolona respiratoria
Resistente a la penicilina MIC > 2 mg/l	Ceftriaxona, cefotaxima o fluorquinolonas	Vancomicina, linezolid o altas dosis de amoxicilina (3g diarios solo si el MIC a penicilina es < 4 mg/l)

Pregunta: Bajo estas circunstancias, y conociendo las características del paciente, es necesario modificar el tratamiento ¿Qué fármacos podrían utilizarse?

Respuesta: Vancomicina, linezolid o fluorquinolonas respiratorias.

Fin del caso clínico

IV. REFERENCIAS

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BJ. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la TERAPÉUTICA*, 12ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana, México, 2012.

CENETEC, Guía de práctica clínica: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Secretaría de Salud, 2009[1, 2]

Mandell, L.A., et al., Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.

Lim, W.S., et al., BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 2009. **64 Suppl 3**: p. iii1-55.

Powers BJ. Pneumonia, adult, community-acquired [PowerPoint presentation]. In: *The Rational Clinical Examination Education Guides*. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. <http://www.jamaevidence.com/edGuideSlides/9000080>. Accessed 3/8/2012

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacología*. Rang y Dale. 6a Ed. Elsevier, España, 2008.

Simel DL, Metlay JP. Make the diagnosis: pneumonia, adult, community-acquired. In: Simel DL, Rennie D, Eds. *The Rational Clinical Examination: Evidence-Based Clinical Diagnosis*. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. <http://www.jamaevidence.com/content/3485621> Accessed 3/8/2012

AUTOEVALUACIÓN. Parte II.



Rodolfo Rodríguez Carranza, Efraín Campos Sepúlveda, Javier Calderón, Gustavo Barradas

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM. 2010

I. INTRODUCCIÓN

La evaluación es un procedimiento que se emplea en todos los campos de actividad del ser humano, y es particularmente importante en la enseñanza y en el ejercicio de la medicina. En este campo, la evaluación guarda relación directa con los aprendizajes escolares y con las competencias profesionales. En medicina, la evaluación no es una actividad esporádica o circunstancial de las escuelas y los profesores, se lleva a cabo, también regularmente, a lo largo de la vida profesional con el fin de poner en evidencia la actualidad de los conocimientos del médico en ejercicio. Si reconocemos que la evaluación no es algo esporádico sino una práctica habitual, los estudiantes y los profesionales de la salud deben conocer los distintos instrumentos a través de los cuales serán evaluados.

En la educación médica la evaluación tiene múltiples y diversas funciones, es parte esencial del proceso de enseñar y de aprender, y se le debe considerar como una responsabilidad pedagógica, ética y social, y no como una mera tarea técnica de control, selección y promoción. También está orientada a que los alumnos conozcan los criterios de evaluación y la importancia que la autoevaluación tiene en su desempeño profesional. La evaluación ocupa un lugar central en el aula y condiciona de manera decisiva tanto el trabajo realizado como la relación entre el profesor y sus alumnos.

En las instituciones educativas, la evaluación puede ser: a) diagnóstica; b) formativa; y c) sumativa. La primera pretende determinar, esencialmente, la situación de los alumnos al inicio de un curso, si tienen los conocimientos requeridos para iniciarlo, y en qué grado ya dominan los objetivos propuestos para ese curso (conocimientos, habilidades, destrezas). En general, la evaluación formativa tiene lugar al final de un tema, de una unidad o al término de una serie de actividades de cuyo buen logro dependa el éxito de actividades posteriores. Este tipo de evaluación es particularmente útil porque informa tanto docente como al estudiante sobre el progreso alcanzado y sobre las deficiencias observadas en los temas o unidades de enseñanza-aprendizaje revisadas. Finalmente, la evaluación sumativa

pretende revelar si el alumno alcanzó las competencias establecidas en el plan de estudios; información que les permite validar la pertinencia de una promoción, de la obtención de un grado y la autorización para el ejercicio de la medicina. Como ya se mencionó en la sesión # 1, al final de los estudios, los exámenes de egreso constituyen la principal garantía a la sociedad de la competencia profesional de los médicos generales y de los especialistas. Por todas esas razones la evaluación es parte integral de la educación médica.

En medicina, la evaluación genera temor en la mayoría de los evaluados y la preocupación de muchos es cómo evitar la reprobación. Así, al inicio de cada curso, e incluso antes, se informan del tipo de exámenes que cada profesor, departamento o instancia académica aplican, e invierten buena parte de sus esfuerzos en responder a tales demandas. Los involucrados aguardan cada examen con la idea de que no será fácil, que el contenido de la materia particular, y de la medicina en general, es muy extenso y complejo que tiene muchos conceptos y que, por ende, el examen tendrá un grado alto de dificultad. Sin embargo, el estudiante de medicina pronto aprende que el estudio sistemático y la evaluación formal son parte del proceso educativo y que él es protagonista principal de su formación académica. Que la calidad y pertinencia de sus conocimientos médicos dependen más del estudio sistemático, del esfuerzo personal, y del ejercicio de la autocritica, que de sus profesores y programas de estudio.

i. Autoevaluación. Bajo dicho esquema, la autoevaluación surge como un proyecto propio del alumno o del profesional de la medicina. La autoevaluación puede y debe ser un instrumento que facilite, atienda, respete y valore los distintos ritmos de aprendizaje según las diferentes características del interesado (estilos de aprendizaje, estrategias cognitivas, experiencias y conocimientos previos, motivación, atención, ajuste emocional y social, etc

Bien entendida y aplicada, la autoevaluación es, sin duda, un proceso reflexivo muy valioso;

que enseña evaluar formalmente el propio aprendizaje, que fortalece el sentido de responsabilidad que caracteriza a la profesión médica, que permite valorar, criticar y a reflexionar sobre el proceso de enseñanza y aprendizaje a que está o fue sujeto un individuo.

Entre los beneficios descritos de una autoevaluación formal, pueden destacarse: a) es uno de los mejores instrumentos para que el alumno o el profesional conozca y tome conciencia de cual es su progreso individual en el proceso de enseñanza y aprendizaje y, en su caso, de actualización; b) ayuda a los individuos a responsabilizarse de sus actividades, a la vez que desarrollan la capacidad de autogobierno; c) es un factor básico de motivación y refuerzo del aprendizaje; d) es una actividad de aprendizaje que ayuda a reflexionar individualmente sobre el proceso de aprendizaje realizado; e) es una actividad que ayuda a profundizar en un mayor conocimiento y comprensión del proceso realizado; y f) es una estrategia que posibilita la autonomía y autodirección del alumno.

Se tienen disponibles diversas técnicas para realizar la autoevaluación, su selección depende del propósito primario de la misma (conocimiento, habilidades, actitudes). Sólo se trata de que el mismo estudiante o el profesional pongan en evidencia los resultados de los esfuerzos realizados y su vinculación con sus fines académicos o profesionales: ¿qué sabía?, ¿qué se yo ahora? ¿cómo lo he aprendido? ¿qué necesito hacer para seguir progresando?

c. Exámenes departamentales

A lo largo de los últimos tiempos, el *examen escrito* convencional sigue siendo la técnica privilegiada y la de mayor peso en la evaluación, y aunque se incluyen otros elementos, en todo caso, éstos tienen siempre un menor peso en la calificación global.

Como se mencionó en la sesión # 1 de este manual, para evaluar el conocimiento en medicina se han desarrollado diversos procedimientos; entre los más frecuentemente utilizados se encuentra el examen con reactivos de opción múltiple. También se indicó que el dominio de los conocimientos de ciencias básicas puede ser más fácilmente

evaluado con exámenes de opción múltiple, pero se requieren procedimientos más sofisticados para evaluar las diferentes facetas de la competencia clínica.

Como pudieron corroborar a lo largo del curso de farmacología, los exámenes departamentales estuvieron constituidos por reactivos de opción múltiple. Asimismo, que los formatos de reactivos de opción múltiple más frecuentemente utilizados son los denominados de formato simple, como los que serán utilizados en esta sesión. En este caso el enunciado tiene una sola opción de respuesta correcta (única verdadera) y el resto son distractores verosímiles; se trata del formato de examen más versátil y el que regularmente se utiliza en las asignaturas preclínicas.

d. Los exámenes computarizados

En la sesión # 1 de este manual también se mencionó que la introducción y evolución de las computadoras y de la tecnología que se deriva de las mismas son dos factores que han impactado de manera determinante en el proceso educativo en todas las áreas del conocimiento. Asimismo, que estos cambios son particularmente evidentes en los exámenes sustentados en la tecnología informática, que aquí denominamos exámenes computarizados. Asimismo, que la evaluación computarizada es un procedimiento que se utiliza desde hace más de 40 años y que paulatinamente ha estado desplazando o complementando la evaluación escrita en medicina. El interés inicial en los exámenes computarizados y su aceptación creciente se puede atribuir a su mayor eficiencia, ya que algunos de ellos pueden reducir de manera significativa los tiempos de examen, manteniendo al mismo tiempo la calidad de los exámenes escritos.

Sus ventajas generales, también descritas en la sesión # 1, han determinado que la evaluación computarizada ahora se aplique de manera sistemática en un gran número de escuelas de medicina y se le utiliza en evaluaciones de tipo formativo, sumativo, diagnóstico, y para autoevaluación; que la información disponible revela que los exámenes computarizados no se utilizan formalmente en nuestras escuelas de medicina. Sin embargo, no está lejano el día

en que este tipo de exámenes se utilicen en todas las disciplinas contempladas en los planes de estudio de medicina y en los exámenes de grado. **Y es muy importante subrayar que, desde el 2008, se les utiliza en el examen nacional de ingreso a las residencias médicas (ENARM).**

e. El ejercicio de autoevaluación

Una de las maneras más apropiadas que el alumno tiene para conocer objetivamente su nivel de aprendizaje y enfrentar con éxito los exámenes departamentales es, precisamente, la autoevaluación. La autoevaluación permite al estudiante, entre otras cosas, 'medirse'; saber en qué áreas, temas o subtemas, tiene el conocimiento esperado, y saber qué puntuación aproximada sería la que tendría en caso de hacer en ese momento en un examen departamental, parcial o final.

Considerando que la retroalimentación positiva participa de manera determinante en todo proceso educativo, y con el fin de que el estudiante de medicina pueda establecer con certeza las deficiencias y fortalezas de su capacitación farmacológica, esta sesión, al igual que la sesión # 1, incluye 500 reactivos de opción múltiple, todos ellos relacionados con el conocimiento farmacológico útil al estudiante de medicina y agrupados de acuerdo a las grandes secciones y capítulos de un programa de enseñanza propio de alumnos de segundo año de la licenciatura.

La mayor parte de ellos están estructurados en la modalidad de Opción Única Verdadera, con cinco opciones de respuesta, sólo una de ellas es correcta. Un poco más del 35% son del tipo Opción Única Falsa, en los cuales cuatro aseveraciones son correctas y una incorrecta; esta modalidad se distingue fácilmente por la advertencia **EXCEPTO** al final del enunciado. Se procuró que la redacción de los enunciados y de las opciones de respuesta fuera sencilla, breve, clara y precisa.

Se recomienda a los alumnos que en su proceso de autoevaluación considere las siguientes opciones:

a. Autoevaluación por secciones o por capítulos

En estos casos, el número de reactivos seleccionados depende del tipo de conocimientos que el estudiante desea evaluar. Pueden ser todos o una porción de los reactivos relacionados con una determinada sección, o bien todos los reactivos sobre un capítulo en particular.

a. Autoevaluación en toda la disciplina

En este caso, existe una muestra representativa de 70 reactivos.

En todos los casos, y por razones formativas, se recomienda leer cuidadosamente el enunciado, hacer el razonamiento mental correspondiente para dar respuesta a la pregunta y, **DESPUÉS**, consultar las alternativas de respuesta que se ofrecen e identificar la opción de respuesta que corresponde su razonamiento. Tomar en cuenta que todos los reactivos, excepto los de opción única falsa, están estructurados de tal manera que la pregunta puede ser respondida sin consultar las opciones.

Procurar seguir este procedimiento, ya que fortalece la capacidad de razonamiento. Al término del ejercicio, se podrán conocer las respuestas correctas.

Para que el ejercicio de autoevaluación sea verdaderamente útil, se recomienda que el interesado primero adquiera el conocimiento correspondiente a los diferentes temas del programa y, de ser posible, consulte esos temas en varios textos de farmacología; asimismo, que el ejercicio se aplique varios días después de la última lectura. En el campo de la medicina, y también en otras áreas, lo que importa es el conocimiento asimilado, no la información que se memoriza de manera precipitada la noche anterior a un examen. El conocimiento asimilado representa la fusión de diferentes tipos de información: la adquirida recientemente, la proveniente de otras disciplinas (fisiología, bioquímica, fisiopatología, semiología, etcétera.) y la derivada de la experiencia personal. Este es el tipo de conocimiento que se requiere durante el acto médico.

También es muy útil la estrategia de autodiagnóstico antes (para saber qué se sabe) y después (para saber qué se asimiló) del estudio de una sección o de un tema de la

disciplina. Este procedimiento genera información muy útil al interesado, información que le permite orientar sus estrategias de estudio y de repaso.

Cuando se trata de evaluar el dominio de una sección, o de los capítulos que serán incluidos en un examen departamental parcial, el alumno debe aspirar a un promedio de aciertos superior al 90%. Cuando se trata de una evaluación global (examen final), que incluya todos los capítulos considerados en esta obra, sugerimos que el lector aspire a un mínimo de 80% de respuestas correctas. Cuando se trata del estudio necesario para el examen profesional (médico cirujano) y para el Examen Nacional de Aspirantes a las Residencias Médicas (ENARM), se recomienda que la evaluación se centre en el contenido de las secciones 2 a 11, especialmente en los aspectos más relacionados con la terapéutica. En estos casos, sólo un promedio de aciertos mayor a 90% puede considerarse como satisfactorio.

c. Selección de reactivos

Cabe subrayar que cada vez que se ingresa para un examen global, el programa de cómputo selecciona, de manera aleatoria, 70 de los 500 reactivos del banco, el número de reactivos y los ordena al azar; de esta manera en cada oportunidad se tiene un nuevo examen. Así, cada examen es único y se podrá repetir la evaluación cuantas veces se considere necesario. Al final de cada intento el programa le muestra sus resultados.

II. OBJETIVOS DE LA SESIÓN

1. Conocer las distintas modalidades que se utilizan para la evaluación en medicina.
2. Manejar correctamente el programa que permite llevar a cabo evaluaciones computarizadas.
3. Participar en una evaluación diagnóstica (global, 70 reactivos).

III. COMPETENCIAS

1. Conoce los principios y fundamentos de la evaluación en medicina.
2. Comprende que la evaluación es parte del proceso educativo en medicina.
3. Reconoce la importancia en impacto de la autoevaluación en su formación académica.
4. Maneja los exámenes computarizados.

NOTA ACLARATORIA. La participación en el ejercicio de evaluación diagnóstica es voluntaria. En caso de que se decida no participar, se sugiere a los profesores llevar a cabo algunos de los ejercicios adicionales (British Pharmacology Society).

III. DESARROLLO DEL EJERCICIO

A. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA. INFORMACIÓN PARA LOS ALUMNOS

Para acceder a la práctica utilice un navegador de internet (Internet Explorer, Firefox, Google Chrome, etc) y vaya a la dirección:

<http://fournier.facmed.unam.mx/moodle>

Una vez estando en la página antes citada, vaya a la sección de “Entrar”.



Al seleccionar esta opción el sistema le solicitará identificarse con la clave y contraseña que se le proporcionó.

Usuarios registrados

Entre aquí usando su nombre de usuario y contraseña
(Las 'Cookies' deben estar habilitadas en su navegador) ?

Nombre de usuario
Contraseña

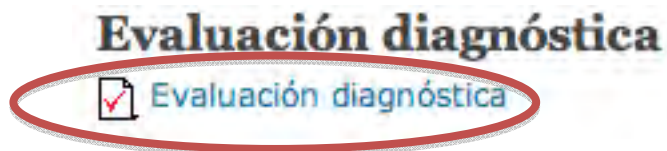
Algunos cursos permiten el acceso de invitados

¿Olvidó su nombre de usuario o contraseña?

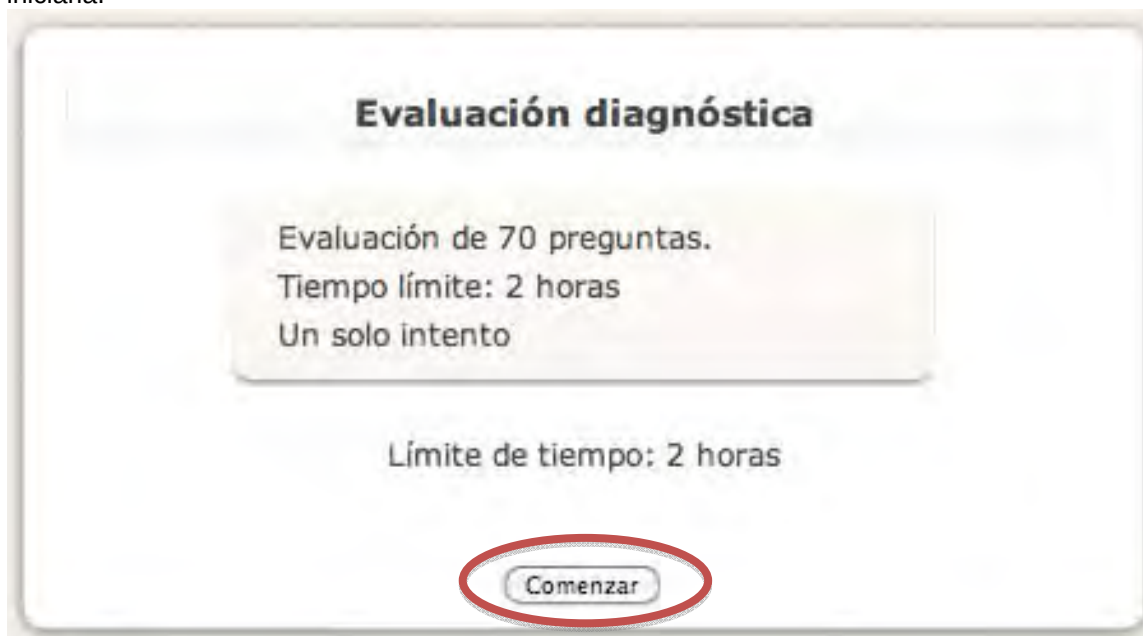
Cuando haya hecho esto, el sistema le mostrará la práctica de autoevaluación, que se llamará **Evaluación Diagnóstica Farmacología** y el número de su grupo.



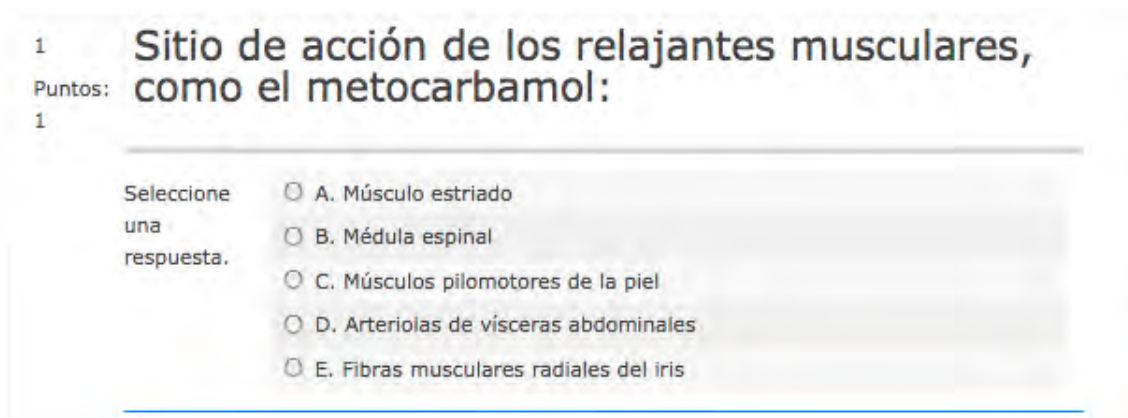
Al entrar usted deberá dar clic a la **Evaluación diagnóstica** la cual será de 70 preguntas, tendrá dos horas y un intento para contestarla.



Al seleccionar la evaluación diagnóstica, se mostrará las características de la misma y un botón para iniciarla.

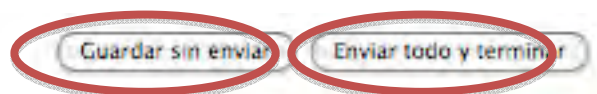


El tipo de preguntas que usted encontrará son de opción múltiple y se mostrarán de la siguiente manera.



Usted debe de contestar las preguntas de la evaluación diagnóstica, dependiendo de la extensión de la misma, puede encontrar varias páginas, las cuales tendrá que contestar. Al final de cada página se

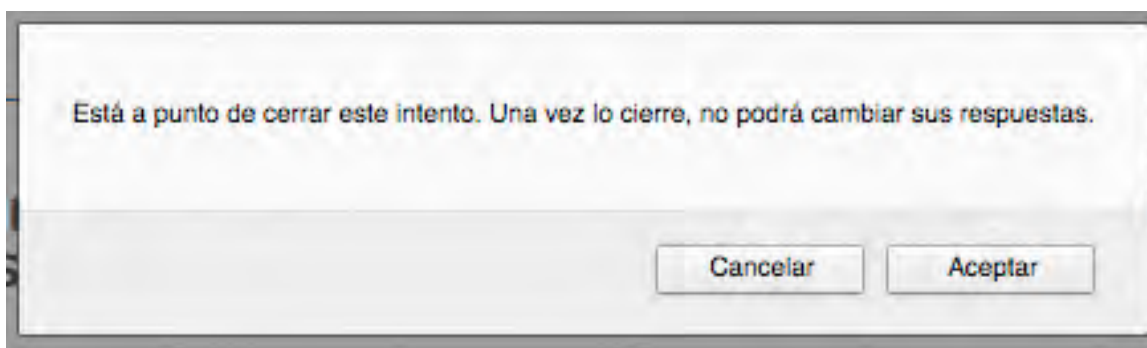
encuentran dos botones, uno le permite guardar sus respuestas y continuar dentro de la autoevaluación y el otro finaliza el ejercicio y termina el presente intento.



Página: 1 2 3 4 5 6 7 (Siguiendo)

Si usted selecciona cualquier otra página de la evaluación diagnóstica, por ejemplo, la página 5 de la autoevaluación arriba mostrada, el sistema grabará las respuestas que usted haya contestado de la página en la que se encuentre.

Al **Enviar todo y terminar**, el sistema le advertirá que si hace esa operación usted ya no podrá cambiar sus respuestas.



Al aceptar lo anterior se le mostrará la información de la evaluación realizada.



Con esto usted habrá completado la práctica

V. DISCUSIÓN

¿Qué opina de la evaluación computarizada y sobre los ejercicios de autoevaluación?



VI. REFERENCIAS

Anderson J. Multiple-choice questions revisited", *Med Teach* 2004;26:110:3.

Epstein RM. Assessment in medical education. *New Engl J Med*, 2007;356:387-96.

Palmer E, & Devitt P. Constructing multiple choice questions as a method for learning. *Ann Acad Med (Singapore)* 2006; 35:604-8.

Rodríguez R. La Evaluación del conocimiento en medicina. *Rev Educ Sup* 2008;174:31-42.

Rodríguez, R., Vidrio, H., Campos, E. Guía de Farmacología y Terapéutica. 2ª Ed. McGraw Hill-Interamericana, 2009.

Rodríguez, R., Vidrio, H., Campos, E. Medicalization of pharmacology teaching: an urgent need in the medical curriculum. *Proc West Pharmacol Soc* 2009; 52:120-8.

Russell M, Haney W. Testing writing on computers: an experiment comparing student performance on tests conducted via computer and via paper-and pencil. *Educ Pol Anal Arch* 1997;5:26-32.

Schuwirth LWT, Van Der Vleuten CPM (2004). Different written assessment methods: what can be said about their strengths and weakness?" *Med Educ* 2004;38:32-4

Agradecimientos

Los autores de este Manual agradecemos a la Lic. Gabriela Martínez Juárez, Asistente de la Jefatura del Departamento de Farmacología, su participación en el desarrollo de esta obra; su magnífica disposición y experiencia nos permitió terminar satisfactoriamente la tarea académica que nos fue encomendada.
