

Grado en Farmacia / Medicina
Universidad de Alcalá

Curso Académico 2018–2019

Apellidos:

Nombre:

Curso / Facultad:

GUÍA DE PRÁCTICAS DE FARMACOLOGÍA

Dr. Álvaro Cortés Cabrera
Dr. Pedro Alejandro Sánchez Murcia
Prof. Federico Gago Badenas

1. SIMULACIÓN POR ORDENADOR DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR DE LA RATA ANESTESIADA

El término *simulación* se refiere a la imitación de una cosa o un proceso real. Las técnicas de simulación se emplean en multitud de campos de la tecnología, ingeniería, formación, aprendizaje y educación. En nuestro caso, en esta sesión de prácticas, vamos a analizar el efecto de la estimulación de varios nervios y la administración de diferentes fármacos en un modelo de “rata virtual” mediante un programa de simulación (***The virtual rat***) desarrollado por la Universidad de Strathclyde (Escocia, Reino Unido), que está disponible de forma gratuita en la dirección

http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/software_sims.htm

Introducción

La finalidad de estas sesiones prácticas es proporcionar al estudiante la oportunidad de observar los efectos de un número de fármacos sobre el sistema cardiovascular. La rata anestesiada (o, alternativamente, la rata descerebrada y desmedulada, “*pithed rat*”) es una preparación estándar que se emplea en la investigación farmacológica para determinar las acciones de los fármacos sobre el sistema cardiovascular. Utilizando este programa, se evita el empleo innecesario de animales y se cumple el objetivo de las **tres R's** referentes al uso de animales en experimentación biomédica:

- **Reemplazar:** buscar alternativas, entre las que se incluyen los ensayos bioquímicos *in vitro*, los cultivos celulares, los órganos perfundidos, las rebanadas de tejido y las simulaciones por ordenador.
- **Reducir:** emplear cualquier estrategia que resulte en la utilización del menor número posible de animales para obtener la misma cantidad de información o para maximizar la información que se obtiene por animal.
- **Refinar:** evaluar el impacto de cualquier procedimiento o condición sobre el bienestar del animal y desarrollar estrategias para minimizar ese impacto.

Objetivos

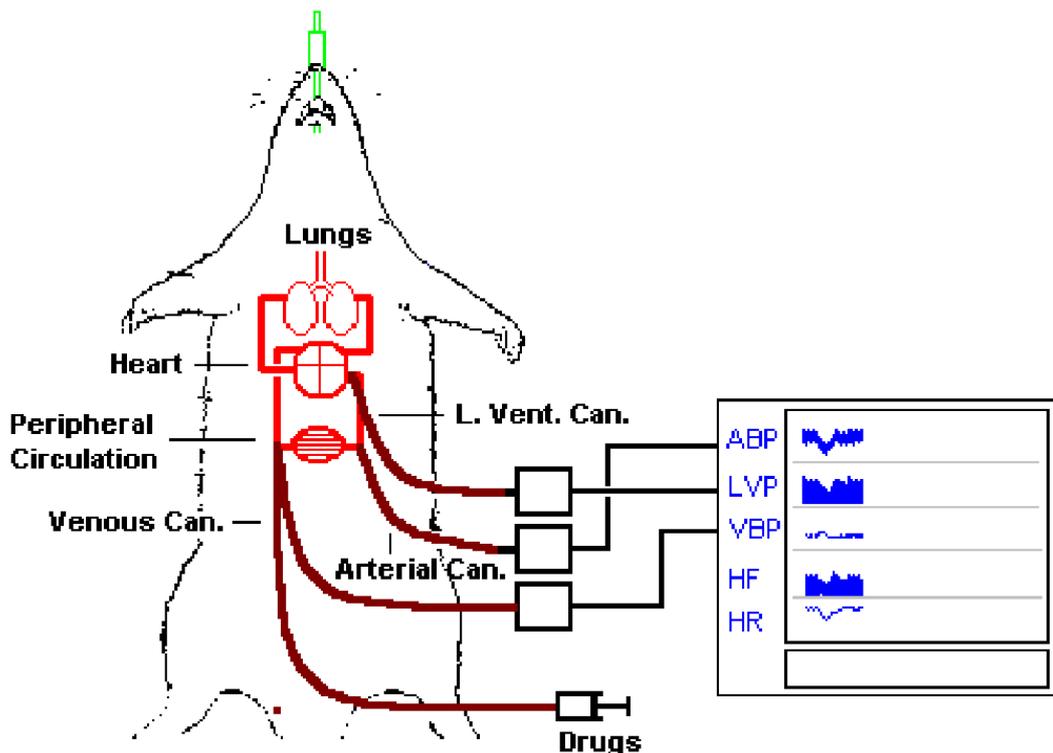
- Reforzar el contenido de las clases teóricas sobre receptores y fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular.
- Demostrar los efectos de una variedad de fármacos sobre diferentes parámetros hemodinámicos en una rata descerebrada y desmedulada a través de una simulación por ordenador.
- Permitir a los estudiantes elucidar el mecanismo de acción de varios fármacos.
- Permitir las comparaciones entre fármacos que pertenecen al mismo grupo farmacológico o a distintos grupos.

NOTA IMPORTANTE: Los perfiles farmacológicos de los compuestos utilizados en estas simulaciones se recogen de forma simplificada en la Tabla 1 (página 23).

Introducción

Para simplificar los efectos farmacológicos y su interpretación, se escoge una rata descerebrada y desmedulada (*pithed rat*). Al tener seccionada la conexión nerviosa con el encéfalo están anulados los reflejos asociados a los barorreceptores de la arteria carótida y se simplifica la interpretación de los efectos farmacológicos, pero esta operación:

- implica aplicar respiración artificial al animal, y
- tiene como consecuencia disminuir el tono simpático con respecto a la rata normal.



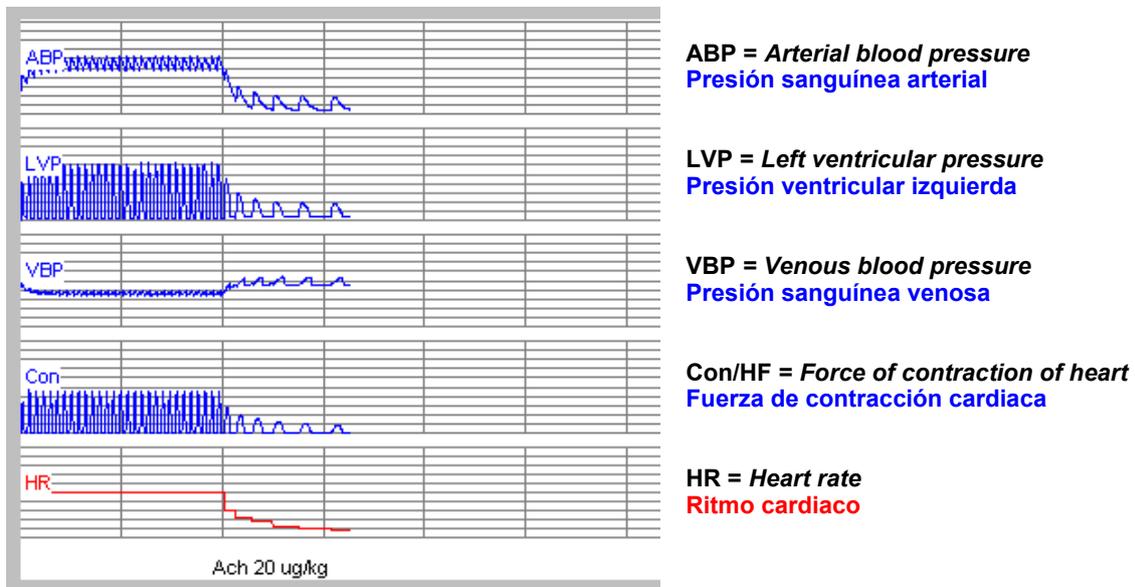
¿Cómo se construye el modelo? ¿Qué se va a monitorizar? La rata simulada fue anestesiada antes de proceder a la destrucción de su cerebro y médula espinal. A pesar de la pérdida del sistema nervioso central el corazón continúa latiendo si se ventila artificialmente al animal. Se insertan **tres catéteres**: uno en una arteria principal, otro en la vena femoral, y un tercero en el ventrículo izquierdo del corazón.

El **catéter arterial** está conectado a un transductor que mide directamente la **presión sanguínea arterial** (*arterial blood pressure, ABP*) y la **frecuencia cardíaca** (*heart rate, HR*).

El **catéter insertado en el lumen del ventrículo izquierdo** permite la medida indirecta de la fuerza de **contracción cardíaca** (*heart force, HF*) y la **presión ventricular izquierda** (*left ventricular pressure, LVP*).

Por último, el **catéter venoso** permite monitorizar la **presión sanguínea venosa** (*venous blood pressure*, **VBP**), así como la administración de diferentes dosis de los distintos fármacos que se desean estudiar.

El siguiente gráfico muestra un ejemplo de los trazados que observarás en la pantalla del ordenador para las **presiones sanguíneas arteriales sistólica y diastólica** (mm Hg), **fuerza de contracción cardiaca**, **presión venosa central** (mm Hg) y **ritmo cardiaco** (latidos min^{-1}):



En la rata así preparada (***pithed rat***), la presión arterial depende en gran medida de la concentración de angiotensina II (AII) circulante en plasma. La AII es un potente vasoconstrictor que se genera a partir de la angiotensina I (AI) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). A su vez, la AI se origina a partir del angiotensinógeno por acción de la renina, la cual es liberada por el riñón.

Utilice las simulaciones para contestar a las preguntas que vienen a continuación y proporcione datos experimentales cuantitativos que apoyen sus respuestas (“El fármaco X elevó la presión arterial” no es cuantitativo. “El fármaco X a 20 mg/kg elevó la presión arterial 20 mm Hg” es cuantitativo). **Las variables hemodinámicas se pueden medir situando el cursor en forma de cruz o punto de mira (“cross-hair”) sobre el gráfico correspondiente** y registrando en las tablas la lectura que aparece en la caja de medidas situada en la parte inferior. Estos valores le permitirán alcanzar las conclusiones finales requeridas.

Se recomienda consultar el material de clase y utilizar un navegador de internet (e.g. Firefox) durante la práctica para obtener más información sobre los fármacos empleados en las simulaciones.

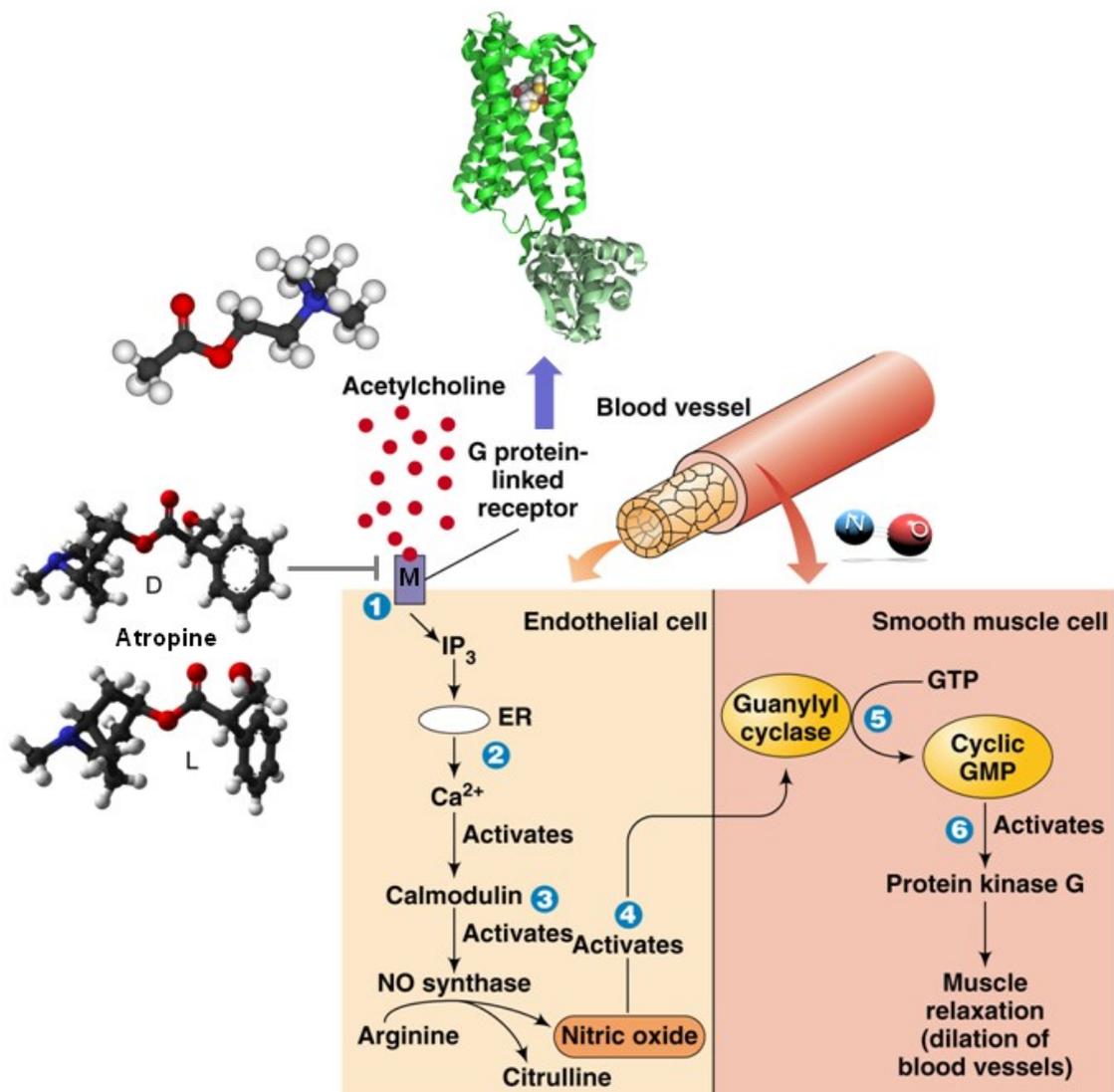
1.1. Fármacos colinérgicos

Farmacológicamente, los receptores colinérgicos se subdividen en **muscarínicos** y **nicotínicos**. Los efectos farmacológicos de la estimulación colinérgica se resumen en la siguiente Tabla:

Órganos efectores	Respuestas	
OJO		
Músculo esfínter iris	Contracción (miosis)	+++
Músculo ciliar	Contracción (acomodación)	+++
MIOCARDIO		
Nódulo sinoauricular	Bradicardia	+++
Aurícula	Disminución de la contractilidad y aumento de la velocidad de conducción	++
Nódulo auriculoventricular	Disminución de la velocidad de conducción	+++
ENDOTELIO VASCULAR		
Piel y mucosas	Vasodilatación	+
Músculo esquelético		++
Glándulas salivares		++
Coronarias		+
BRONQUIOS		
Músculo liso	Contracción	++
Secreción glandular	Estimulación	+++
ESTÓMAGO E INTESTINO		
Peristaltismo y tono	Incremento	+++
Secreción	Estimulación	+++
VESÍCULA Y VÍAS BILIARES		
Músculo liso	Contracción	+
VEJIGA		
Detrusor	Contracción	+++
Trígono y esfínter	Relajación	++
GLÁNDULAS SUDORÍPARAS		
Secreción	Estimulación	+++
MÉDULA ADRENAL		
Secreción de catecolaminas	Estimulación	+
GLÁNDULAS SALIVARES		
Secreción	Estimulación	+++
GLÁNDULAS LACRIMALES		
Secreción	Estimulación	+++

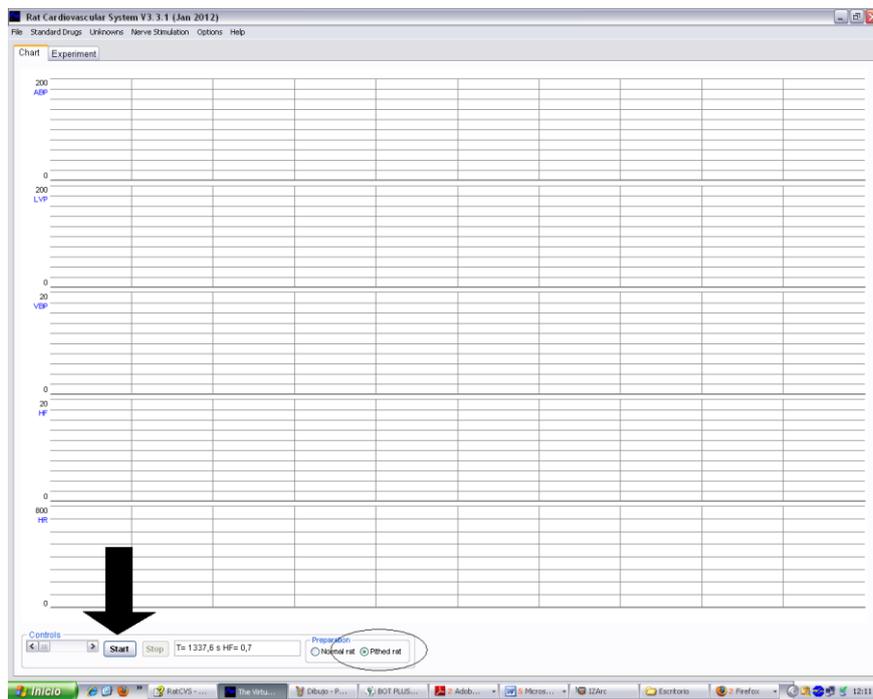
La inervación parasimpática a nivel cardiovascular tiene relevancia funcional en el corazón (aurículas y nódulo auriculoventricular, exclusivamente). En el nódulo sinusal (sinoauricular) promueve, por liberación tónica de acetilcolina (ACh), la disminución de la frecuencia cardíaca. La **atropina** desencadena modificaciones de la frecuencia cardíaca. El bloqueo de los receptores muscarínicos del nódulo sinusal se manifiesta en taquicardia moderada.

Sin embargo, la administración de atropina no modifica la presión arterial diastólica. Por el contrario, cuando se administra **acetilcolina** se induce vasodilatación e hipotensión arterial por liberación de óxido nítrico. La atropina y derivados bloquean competitivamente estos efectos.



EJEMPLO PASO A PASO

1. Inicie el programa de simulación *The Virtual Rat (RATCVS)*.
2. Haga clic en la pestaña *Experiment* para ver la representación del montaje experimental.
3. A continuación, vuelva a la pestaña *Chart* y seleccione en el menú inferior de preparación (*Preparation*) el modelo de rata descerebrada y desmedulada (*pithed rat*).
4. Presione *Start* para empezar el experimento.



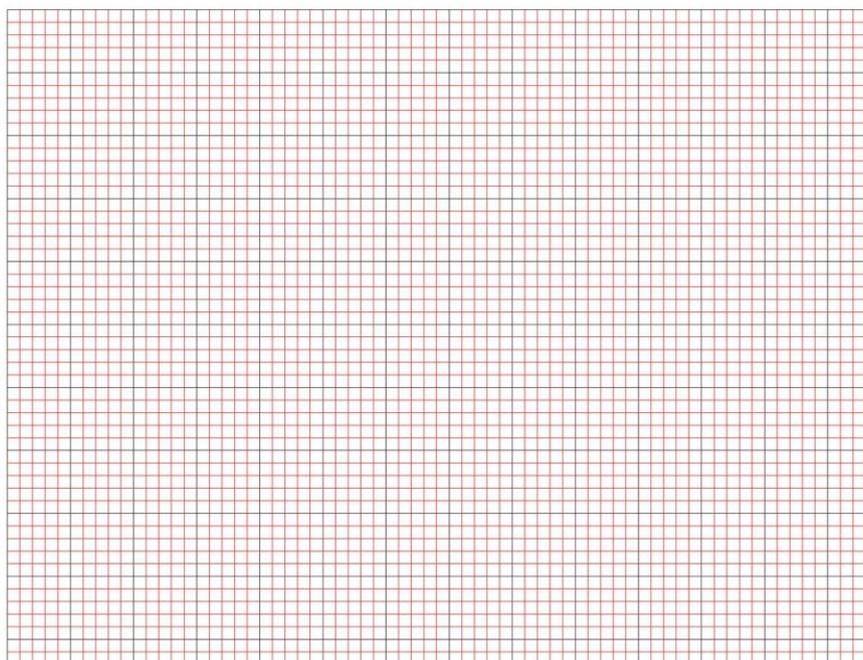
5. Tras 10 s de estabilización de las medidas, inyecte 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de **acetilcolina** (menú *Standard Drugs* \rightarrow *Acetylcholine*) y observe la variación en las constantes del animal. Mida el tiempo que tarda en recuperar los valores basales. Cuando esto suceda, proceda a estimular eléctricamente el nervio vago (menú *Nerve stimulation* \rightarrow *Vagus nerve*). En cada caso, anote los resultados y razone sus observaciones.
6. Repita de nuevo el proceso (*File* \rightarrow *New rat*) y, 5 s después de haber inyectado la **acetilcolina**, administre 0,5 mg/kg de **atropina** (*Standard Drugs* \rightarrow *Atropine*). Anote los resultados y razone sus observaciones.
7. Seleccione una nueva rata (*File* \rightarrow *New rat*) y repita el proceso invirtiendo el orden de adición de los fármacos, es decir, primero la atropina y después la

acetilcolina. Pruebe distintas dosis, anote los resultados y representélos gráficamente en forma de histogramas sobre el papel milimetrado que se incluye más abajo, sin olvidar etiquetar los ejes y hacer constar las unidades:

TABLA DE RESULTADOS – simulación en rata descerebrada y desmedulada (*pithed*)

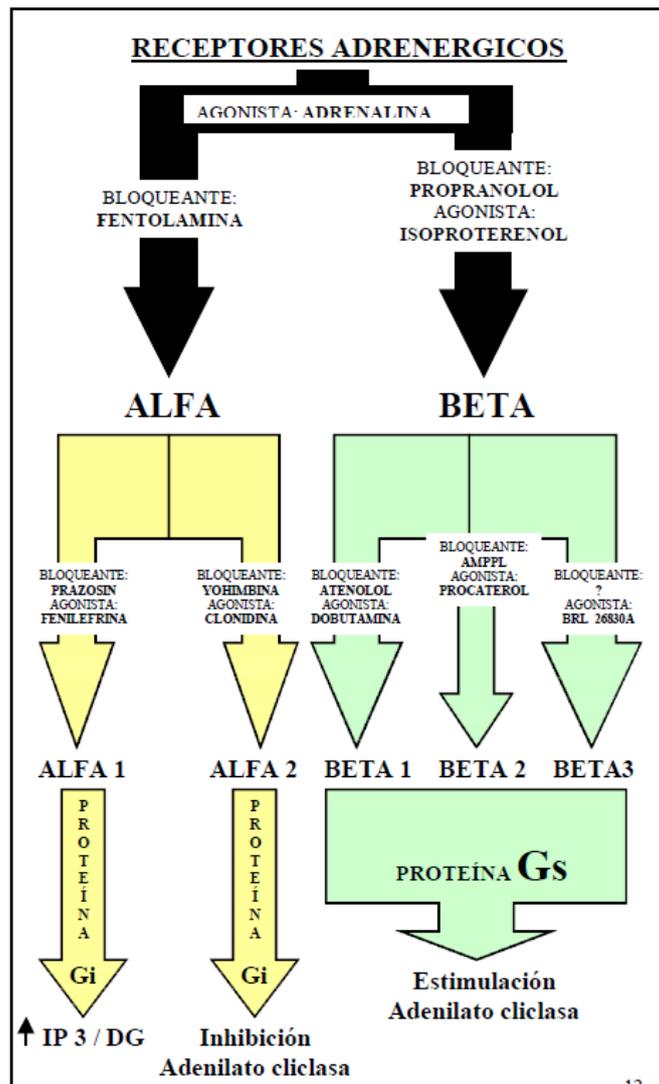
Intervención	Presión arterial (ABP) sistólica [mm Hg]	Presión arterial (ABP) diastólica [mm Hg]	Ritmo cardíaco (HR) [latidos/min] [beats/min]
Control – antes del fármaco			
Después de acetilcolina (ACh) 20 µg/kg			
Cambio* debido a ACh			
Tras estimulación nervio vago			
ACh 20 µg/kg + atropina (ATR) 0,5 mg/Kg			
Atropina (ATR) 0,5 mg/Kg			
En presencia de ATR + ACh 20 µg/kg			

* El cambio debe consignarse como positivo o negativo.



1.2. Fármacos adrenérgicos

Pueden distinguirse nueve subtipos de receptores adrenérgicos. La **adrenalina** es un agonista muy poco selectivo y produce efectos significativos sobre todos ellos. En base a los efectos que desencadena sobre cada tipo de receptor, se pueden distinguir dos grandes grupos de *adrenoceptores*, α y β , los cuales se subdividen a su vez en subtipos. A continuación, se muestra un esquema general de estos receptores:



La estimulación adrenérgica conduce a los siguientes efectos sobre el sistema cardiovascular:

ARTERIOLAS			
De piel y mucosas	α_1, α_2	Constricción	+++
De músculo esquelético	α_1	Constricción	++
De músculo esquelético	β_2	Dilatación	++
Coronarias	α_1	Constricción	+
Coronarias	β_2	Dilatación	++
Cerebrales	α_1	Constricción	+
Pulmonares	α_1	Constricción	+
Pulmonares	β_2	Dilatación	++
De vísceras abdominales	α_1	Constricción	+++
De vísceras abdominales	β_2	Dilatación	+
VENAS SISTÉMICAS	α_1	Constricción	+++
	β_2	Dilatación	++
MIOCARDIO			
Nódulo sinoauricular			
Frecuencia cardíaca	β_1, β_2	Aumento	++
Nódulo A-V			
Velocidad de conducción	β_1	Aumento	++
Miocardio no específico			
Contractilidad	β_1	Aumento	++
Velocidad de conducción	β_1	Aumento	++

EJEMPLO PASO A PASO

1. Inicie un experimento nuevo (*File* → *New rat*)
2. Presione *Start* para empezar el experimento.
3. Tras 10 s de estabilización de las medidas, inyecte 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de **isoprenalina** (*Standard Drugs* → *Isoprenaline*) y observe la variación en las constantes del animal. Anote los resultados.
4. Repita de nuevo el procedimiento, y 5 s después de inyectar la isoprenalina, inyecte 2 mg/kg de **propranolol**. Observe el efecto farmacológico y anote los resultados.

1.3. Fármacos que actúan sobre canales iónicos

Antagonistas de canales de calcio (verapamilo)

Los antagonistas de calcio se fijan a los canales de calcio tipo **L** (dependientes de voltaje). El **verapamilo** se fija a la forma activada de estos canales.

Los canales de calcio de tipo L median los procesos de contracción muscular. Cuando el verapamilo se une a este tipo de canales, bloquea el flujo de calcio responsable de la contracción muscular, y por tanto, se produce una relajación del músculo liso vascular.

En el tejido cardiaco, la unión de verapamilo a canales predominantemente de tipo T impide la entrada de calcio durante la fase II del potencial de acción de las células nodales (nódulos S-A y A-V).

Todos los antagonistas del calcio **aumentan el flujo sanguíneo coronario** debido a la vasodilatación en esa región. Sin embargo, tienen poco efecto sobre los lechos venosos, por lo que no modifican demasiado la precarga.

Agonistas de canales de potasio

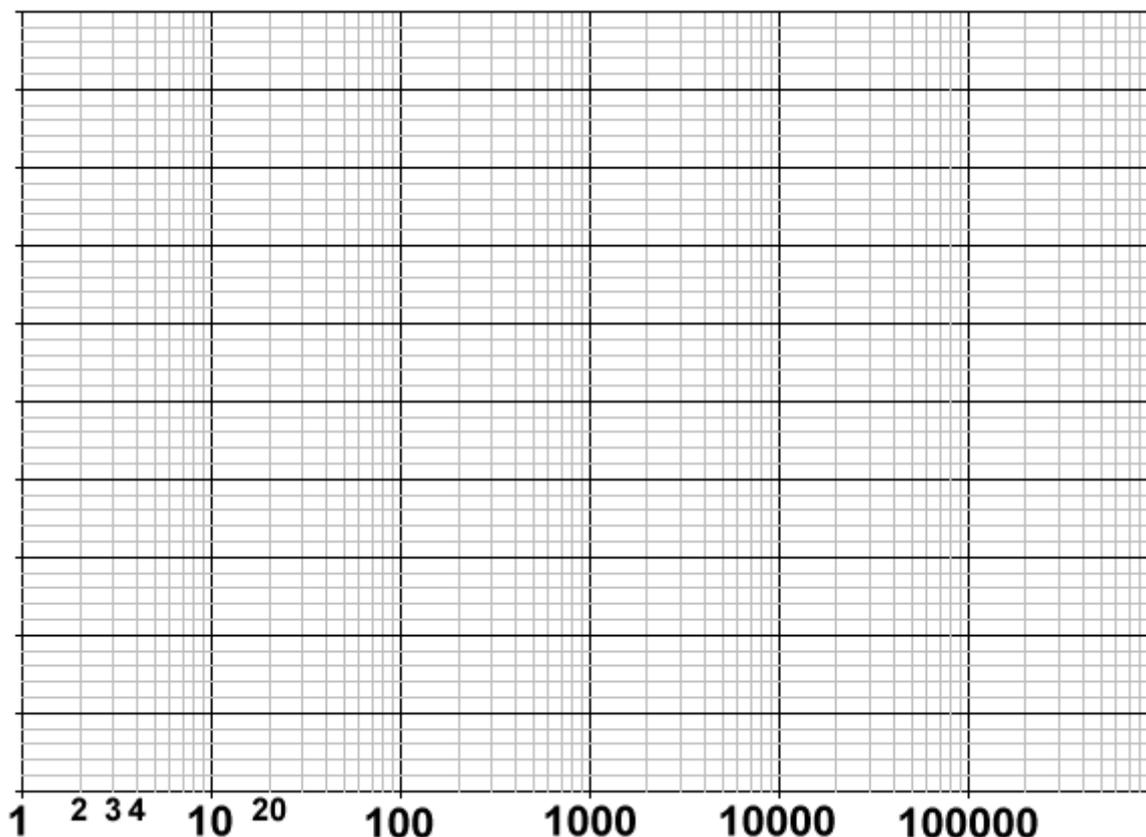
La **cromakalima** es un vasodilatador que actúa abriendo canales de potasio sensibles a ATP del músculo liso, lo que causa la hiperpolarización de la membrana. Se utiliza como hipotensor por su efecto vasodilatador al relajar la musculatura lisa vascular.

EJEMPLO PASO A PASO

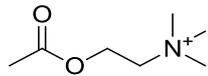
1. Inicie un nuevo experimento (*File* → *New rat*)
2. Presione *Start* para comenzar el ensayo.
3. Tras 10 s de estabilización de las medidas, inyecte 1,0 mg/kg de **verapamilo** (*Standard Drugs* → *Verapamil*) y observe la variación en las constantes del animal. Anote los resultados.
4. Reinicie el experimento (*File* → *New rat*).
5. Tras 5 segundos, repita el procedimiento anterior y, tras inyectar el verapamilo, inyecte 50 mg/kg de cromakalima (*Standard Drugs* → *Chromakalim*). Observe el efecto farmacológico, anote los resultados y razone las observaciones realizadas.

1.4. Relaciones dosis-respuesta.

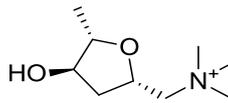
Inyecte un determinado fármaco a dosis progresivamente crecientes y anote el valor máximo obtenido en cada caso. A continuación, represente esos efectos como % del efecto máximo en el siguiente papel semilogarítmico. No olvide etiquetar adecuadamente ambos ejes y hacer constar las unidades:



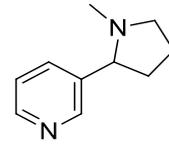
Estructuras químicas de los principales fármacos utilizados en las simulaciones. Anote debajo de cada nombre su actividad principal.



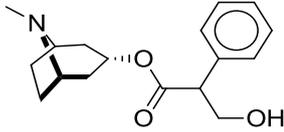
Acetilcolina



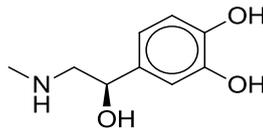
Muscarina



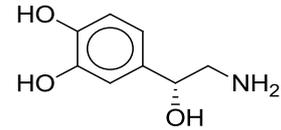
Nicotina



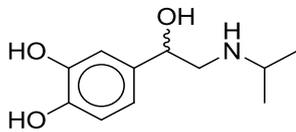
Atropina



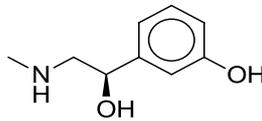
Adrenalina



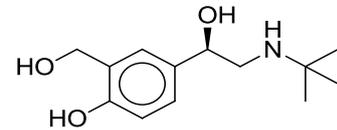
Noradrenalina



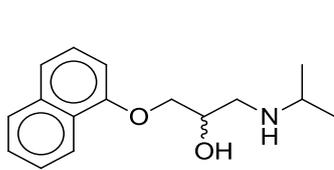
**Isoprenalina
(= isoproterenol)**



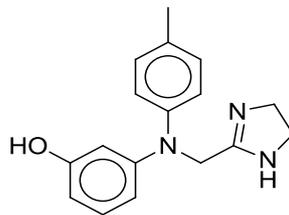
Fenilefrina



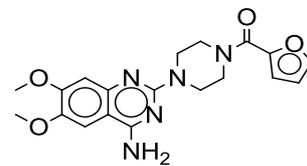
Salbutamol



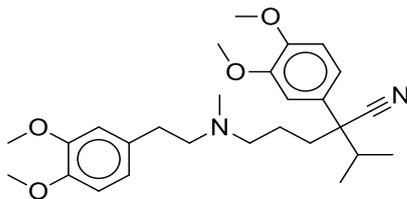
Propranolol



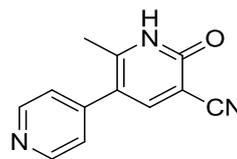
Fentolamina



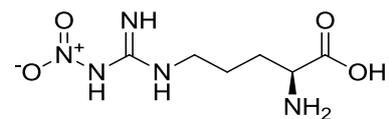
Prazosina



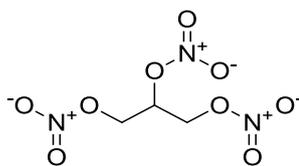
Verapamilo



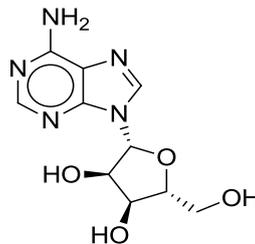
Milrinona



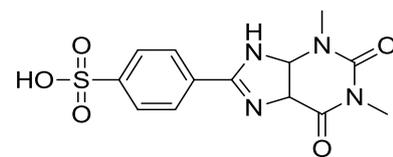
Nitroarginina



Trinitrato de glicerilo



Adenosina



8-sulfonil-fenil-teofilina

AGONISTAS

ANTAGONISTAS

Apellidos/Nombre:

Curso/Facultad:

Grupo de Prácticas:

PROBLEMA 1: adrenoceptores α y β

Seleccione "**Pithed**". Registre el efecto sobre la presión de la sangre arterial (**ABP**) y el ritmo cardiaco (**HR**) tras:

- (i) Inyecciones intravenosas ($10 \mu\text{g kg}^{-1}$) de:
 - 1º noradrenalina (NA)
 - 2º isoprenalina (ISOP)
- (ii) Estimulación de los nervios simpáticos del corazón (seleccione del menú **Nerve stimulation** → **Symp. Nerves (heart only)**). Compare con los resultados anteriores.
- (iii) *Recomendamos realizar este nuevo experimento en otra ventana diferente (conseguida mediante una segunda ejecución del mismo programa) para facilitar las comparaciones:* Inyección de 1 mg kg^{-1} de prazosina y repetición (en dos experimentos independientes) de las inyecciones intravenosas de NA e ISOP, respectivamente. Repita también la estimulación simpática del corazón tras la administración de prazosina. ¿Cómo se ven afectados por la prazosina los efectos originales de NA, ISOP y EN?

Respuesta razonada:

- (iv) Inyección de 5 mg kg^{-1} de propranolol.
- (v) Repetición de las inyecciones intravenosas de NA e ISOP, así como de la estimulación nerviosa. ¿Cómo se ven afectados los efectos originales por el propranolol?

Respuesta razonada:

- (vi) Seleccione una nueva rata ("**New rat**") y registre las respuestas control a la estimulación del nervio simpático (solo corazón - *heart only*).
- (vii) Administre 1 mg kg^{-1} de fentolamina.
- (viii) Repita la estimulación nerviosa. ¿Cómo se ven afectados los efectos originales sobre tensión arterial y ritmo y fuerza cardiacos por la fentolamina?

Respuesta razonada:

- (ix) Inyecte 100 mg kg^{-1} de atenolol.
- (x) Repita la estimulación nerviosa. ¿Cómo se ven afectados los efectos originales por el atenolol?

Respuesta razonada:

Conclusiones: ¿Qué se puede concluir sobre la acción de los distintos fármacos utilizados y la localización de los adrenoceptores α y β en los vasos sanguíneos, el corazón y los nervios simpáticos?

TABLA DE RESULTADOS – simulación en rata descerebrada y desmedulada (*pithed*)

Intervención	Presión arterial (ABP) sistólica [mm Hg]	Presión arterial (ABP) diastólica [mm Hg]	Ritmo cardíaco (HR) [latidos/min] [beats/min]
Control – antes del fármaco			
Después de noradrenalina (NA)			
Cambio debido a NA			
Control – antes del fármaco			
Después de isoprenalina (ISOP)			
Cambio debido a ISOP			
Control – antes de estimulación nerviosa (EN)			
Después de EN			
Cambio debido a EN			
Control			
Después de prazosina (PRZ) + NA			
Diferencia respecto a NA sola			
Control			
Después de prazosina (PRZ) + ISOP			
Diferencia respecto a ISOP sola			
Control			
Después de prazosina (PRZ) + EN			
Diferencia respecto a solo EN			
Control			
Después de propranolol (PRO) + NA			
Diferencia respecto a NA sola			
Control			
Después de propranolol (PRO) + ISOP			
Diferencia respecto a ISOP sola			
Control			
Después de propranolol (PRO) + EN			
Diferencia respecto a solo EN			
Control			
Después de fentolamina (PHE) + EN			
Diferencia respecto a solo EN			
Control			
Después de atenolol (ATL) + EN			
Diferencia respecto a solo EN			

IMPORTANTE: NO OLVIDE (1) anotar en la columna de la izquierda la dosis que ha utilizado, y (2) anteponer un signo + o – en cada uno de los cambios producidos.

PROBLEMA 2: Nitratos orgánicos y endotelio vascular

Seleccione "**Pithed**". Registre el efecto sobre la presión de la sangre arterial (**ABP**) y el ritmo cardiaco (**HR**) de lo siguiente:

- (i) Inyección intravenosa (seleccione del menú de concentraciones una que ocupe la posición central de la lista) de:
 - 1º acetilcolina (ACh)
 - 2º trinitrato de glicerilo (TNG)
- (ii) Inyecte 50 mg kg⁻¹ del inhibidor de la NO sintasa L-NOArg.
- (iii) Repita las inyecciones de ACh y TNG. ¿Cómo se ven modificadas sus respuestas por L-NOArg?

Respuesta: ACh

TNG

Seleccione una nueva rata ("**New rat**").

- (iv) Repita las respuestas control a la ACh y al TNG.
- (v) Inyecte 5 mg kg⁻¹ de atropina. ¿Se observa algún efecto sobre el ritmo cardiaco y la presión sanguínea?
- (vi) Repita las inyecciones de ACh y TNG. ¿Cuáles son ahora sus efectos?

Respuesta:

Conclusiones: ¿Qué se puede concluir sobre los mecanismos por los cuales ACh y TNG producen sus efectos hemodinámicos? ¿Cuál es el mecanismo de acción de la atropina?

TABLA DE RESULTADOS – simulación en rata descerebrada y desmedulada (*pithed*)

Intervención	Presión arterial (ABP) sistólica [mm Hg]	Presión arterial (ABP) diastólica [mm Hg]	Ritmo cardíaco (HR) [latidos/min] (<i>beats/min</i>)
Control – antes del fármaco			
Después de acetilcolina (ACh)			
Cambio debido a ACh			
Control – antes del fármaco			
Después de trinitrato de glicerilo (TNG)			
Cambio debido a TNG			
Control – antes de L-NOArg			
Después de L-NOArg			
Cambio debido a L-NOArg			
Control			
Después de L-NOArg + ACh			
Cambio debido a L-NOArg + ACh			
Control			
Después de L-NOArg + TNG			
Cambio debido a L-NOArg + TNG			
Control – antes del fármaco			
Después de acetilcolina (ACh)			
Cambio debido a ACh			
Control – antes del fármaco			
Después de trinitrato de glicerilo (TNG)			
Cambio debido a TNG			
Control			
Después de atropina (ATR)			
Cambio debido a ATR			
Control			
Después de ATR + ACh			
Diferencia respecto a ACh sola			
Control			
Después de ATR + TNG			
Diferencia respecto a TNG solo			

IMPORTANTE: NO OLVIDE (1) anotar en la columna de la izquierda la dosis que ha utilizado, y (2) anteponer un signo + o – en cada uno de los cambios producidos.

PROBLEMA 3: Isoprenalina, digoxina y milrinona

Seleccione "***Pithed***". Registre el efecto sobre la presión en el ventrículo izquierdo (**LVP**), la fuerza de contracción cardíaca (**HF**) y el ritmo cardíaco (**HR**) de lo siguiente:

- (i) Inyección intravenosa (seleccione del menú de concentraciones una que ocupe la posición central de la lista) de:
 - isoprenalina
 - digoxina
 - milrinona (Puede que necesite seleccionar una nueva rata **antes de** la administración de este fármaco. ¿Por qué?)
- ii) Seleccione una nueva rata ("**New rat**"). Inyecte propranolol (5 mg/kg).
- iii) Repita las inyecciones intravenosas de isoprenalina, digoxina y milrinona. ¿Cómo se ven modificadas sus respuestas por el propranolol?

Respuesta:

- iii) Deduzca cuál de los fármacos (isoprenalina, digoxina o milrinona) estaría indicado en el tratamiento del fallo cardíaco.

Respuesta:

TABLA DE RESULTADOS – simulación en rata descerebrada y desmedulada (*pithed*)

Intervención	Presión Ventrículo Izquierdo (LVP) [mm Hg]	Fuerza de contracción del corazón (HF)	Ritmo cardíaco (HR) [latidos/min] (<i>beats/min</i>)
Control – antes del fármaco			
Después de isoprenalina (ISOP)			
Cambio debido a ISOP			
Control – antes del fármaco			
Después de digoxina (DIG)			
Cambio debido a DIG			
Control – antes del fármaco			
Después de milrinona (MIL)			
Cambio debido a MIL			
Control			
Después de propranolol (PRO) + ISOP			
Diferencia respecto a ISOP sola			
Control			
Después de propranolol (PRO) + DIG			
Diferencia respecto a DIG sola			
Control			
Después de propranolol (PRO) + MIL			
Diferencia respecto a MIL sola			

IMPORTANTE: NO OLVIDE (1) anotar en la columna de la izquierda la dosis que ha utilizado, y (2) anteponer un signo + o – en cada uno de los cambios producidos.

PROBLEMA 4: Sistema Renina-Angiotensina

Seleccione "**Pithed**". Registre el efecto sobre la presión de la sangre arterial (**ABP**) y el ritmo cardiaco (**HR**) de:

- (i) Inyección intravenosa de:
 - losartán 10 mg/kg
 - captopril 10 mg/kg

- (ii) Seleccione una nueva rata ("**New rat**"). Registre el efecto sobre la presión de la sangre arterial (**ABP**) y el ritmo cardiaco (**HR**) tras:
 - estimulación del nervio renal
 - angiotensina II (seleccione del menú de dosis una que ocupe la posición central de la lista)
 - fenilefrina (seleccione una dosis que ocupe la posición central de la lista)

- (iii) **Recomendamos realizar este nuevo experimento en otra ventana diferente para facilitar las comparaciones con (ii):** Inyecte primero captopril 5 mg/kg y después repita la estimulación del nervio renal y las administraciones de las mismas dosis de angiotensina II y fenilefrina. ¿Cómo se ven modificados por captopril los efectos de angiotensina, fenilefrina y estimulación del nervio renal?

Respuesta razonada:

- (iv) **Recomendamos realizar este nuevo experimento en otra ventana diferente para facilitar las comparaciones con (ii):** Inyecte primero losartán 10 mg/kg y después repita la estimulación del nervio renal y las administraciones de las mismas dosis de angiotensina II y fenilefrina. ¿Cómo se ven modificados por losartán los efectos de angiotensina, fenilefrina y estimulación del nervio renal?

Respuesta razonada:

- (v) **Recomendamos realizar este nuevo experimento en otra ventana diferente para facilitar las comparaciones con (ii):** Inyecte primero fentolamina 1 mg/kg y después repita la estimulación del nervio renal y las administraciones de las mismas dosis de angiotensina II y fenilefrina. ¿Cómo se ven modificados los efectos de angiotensina, fenilefrina y estimulación del nervio renal por la fentolamina?

Respuesta razonada:

TABLA DE RESULTADOS – simulación en rata descerebrada y desmedulada (*pithed*)

Intervención	Presión arterial (ABP) sistólica [mm Hg]	Presión arterial (ABP) diastólica [mm Hg]	Ritmo cardíaco (HR) [latidos/min] (<i>beats/min</i>)
Control – antes del fármaco			
Después de captopril (CAP)			
Cambio debido a CAP			
Control – antes del fármaco			
Después de losartán (LOS)			
Cambio debido a LOS			
Control – antes de est. nerv. renal (ENR)			
Después de ENR (liberación de renina)			
Cambio debido a ENR			
Control			
Después de angiotensina II (All)			
Cambio debido a All			
Control			
Después de fenilefrina (FE)			
Cambio debido a FE			
Control			
Después de captopril (CAP) + All			
Diferencia respecto a All sola			
Control			
Después de CAP + FE			
Diferencia respecto a FE sola			
Control			
Después de CAP + ENR			
Diferencia respecto a solo ENR			
Control			
Después de losartán (LOS) + All			
Diferencia respecto a All sola			
Control			
Después de LOS + FE			
Diferencia respecto a FE sola			
Control			
Después de LOS + ENR			
Diferencia respecto a solo ENR			
Control			
Después de fentolamina (PHE) + All			
Diferencia respecto a All sola			
Control			
Después de fentolamina (PHE) + FE			
Diferencia respecto a FE sola			
Control			
Después de fentolamina (PHE) + ENR			
Diferencia respecto a solo ENR			

IMPORTANTE: NO OLVIDE (1) anotar en la columna de la izquierda la dosis que ha utilizado, y (2) anteponer un signo + o – en cada uno de los cambios producidos.

TRABAJO INDIVIDUAL (FUERA DE HORAS LECTIVAS)

- Seleccione *Nueva rata* y "*Pithed*".
- Establezca la identidad de las sustancias desconocidas (*Unknown* → A....) realizando cuantos experimentos considere oportunos y rellenando la siguiente tabla.
- En cada caso razone la respuesta.

Sustancia desconocida (<i>Unknown</i>)	Presión arterial (ABP) sistólica [mm Hg]	Presión arterial (ABP) diastólica [mm Hg]	Presión Ventriculo Izquierdo (LVP) [mm Hg]	Fuerza de contracción del corazón (HF)	Ritmo cardíaco (HR) [latidos/min] (<i>beats/min</i>)	Propuesta de Fármaco
A						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
B						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
C						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
D						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
E						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
F						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
G						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
H						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
I						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						
J						
Antag/bloq?						
<i>comentario:</i>						

Tabla 1. Perfiles farmacológicos de los compuestos utilizados en las simulaciones.

FÁRMACOS ↓	DIANAS →	R colinérgico muscarínico	R colinérgico nicotínico	R α -adrenérgico	R β_1 adrenérgico	R β_2 adrenérgico	R adenosina	ECA	R angiotensina II	Canal Ca ²⁺ (cardíaco)	Canal Ca ²⁺ (músculo liso)	Canal K ⁺ (Músculo liso)	Fosfodiesterasa 3 (PDE3)	NO sintasa	Producción NO
Acetilcolina	Agonista	✓	✓												
Atropina	Antagonista	✓													
Adrenalina	Agonista			✓	✓	✓									
Noradrenalina	Agonista			✓	✓	✓									
Isoprenalina	Agonista				✓	✓									
Fenilefrina	Agonista			✓ (α_1)											
Salbutamol	Agonista				✓	✓									
Fentolamina	Antagonista			✓											
Prazosina	Antagonista			✓ (α_1)											
Propranolol	Antagonista				✓	✓									
Atenolol	Antagonista				✓										
Adenosina	Agonista						✓								
8-S-F-teofilina	Antagonista						✓								
Captopril	Inhibidor							✓							
Losartán	Antagonista								✓						
Verapamilo	Bloqueante									✓	✓				
Cromacalima	Activador											✓			
Milrinona	Inhibidor												✓		
L-NOArg	Inhibidor													✓	
Nitroprusiato sódico															✓