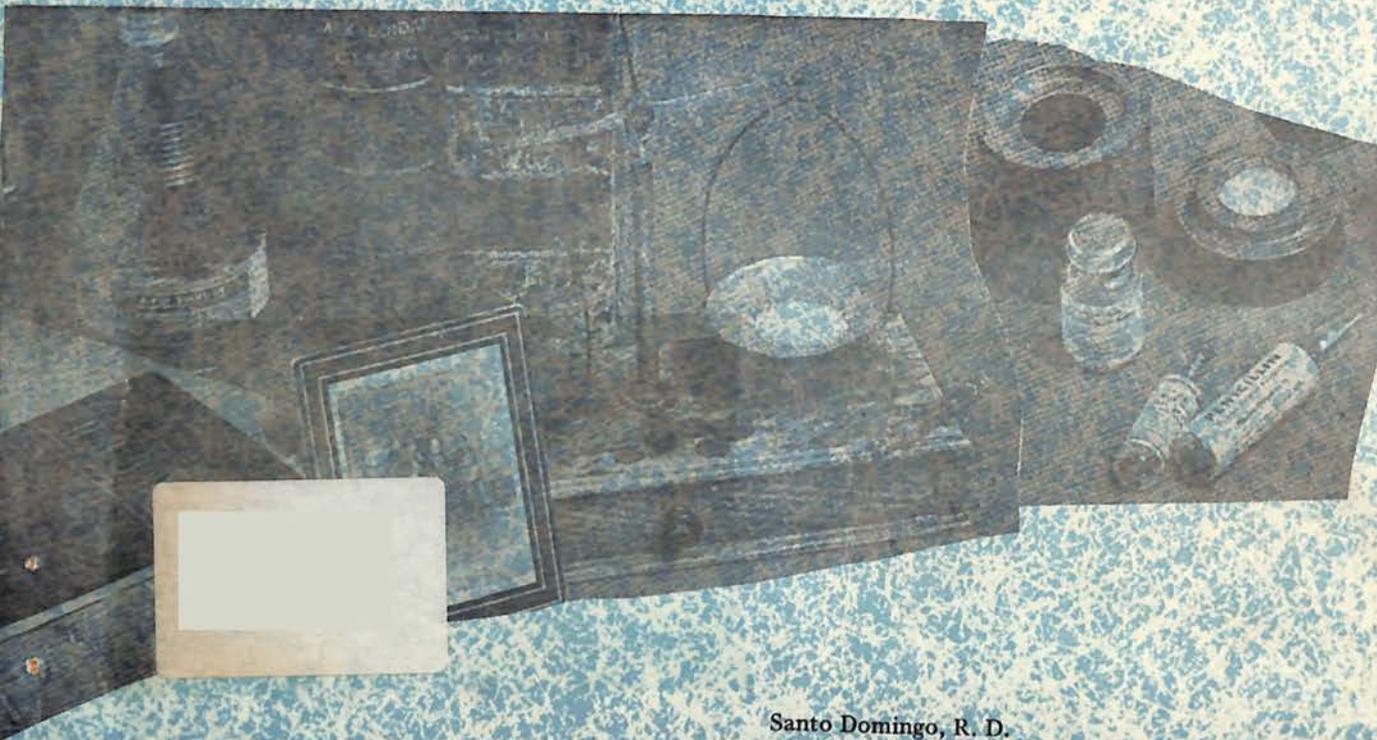
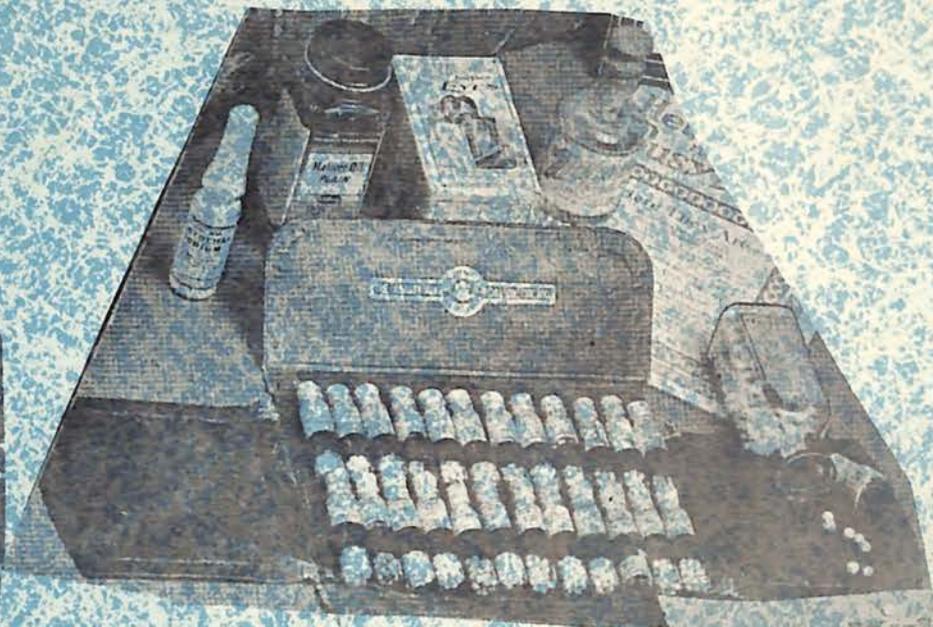


UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UREÑA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS Y MEDICINA EXPERIMENTAL
"Dr. José de Jesús Álvarez Perelló".

MANUAL DE PRACTICAS DE LABORATORIO
FARMACOLOGIA MEDICA Y TOXICOLOGIA (FAR-460)
ESCUELA DE FARMACIA



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UPEÑA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS Y MEDICINA EXPERIMENTAL
"Dr. José de Jesús Álvarez Perelló".

MANUAL DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO
FARMACOLOGÍA MÉDICA Y TOXICOLOGÍA (FAR-460)
ESCUELA DE FARMACIA

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UREÑA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS Y MEDICINA EXPERIMENTAL
"Dr. José de Jesús Alvarez Perelló".

MANUAL DE PRACTICAS DE LABORATORIO
FARMACOLOGIA MEDICA Y TOXICOLOGIA (FAR-460)
ESCUELA DE FARMACIA

DARIO ISAAC MAÑON LOPEZ (E.M.M., Méx.).
Médico, Cirujano y Partero. Director del Instituto de Ciencias Fisiológicas y Medicina Experimental "Dr. José de Jesús Alvarez Perelló".

RHAYZA ALMANZAR DE MENA (U.N.P.H.U., Rep. Dom.).
Licenciada en Farmacia. Profesora del Instituto de Ciencias Fisiológicas y Medicina Experimental "Dr. José de Jesús Alvarez Perelló".

EDUARDO ANTONIO GARCIA SUAREZ (U.N.P.H.U., Rep. Dom.).
Doctor en Medicina. Director de la Escuela de Medicina. Profesor del Instituto de Ciencias Fisiológicas y Medicina Experimental "Dr. José de Jesús Alvarez Perelló".

MARIO JIMENEZ RODRIGUEZ (U.S.D., Rep. Dom.). (†)
Doctor en Medicina Veterinaria. Profesor del Instituto de Ciencias Fisiológicas y Medicina Experimental "Dr. José de Jesús Alvarez Perelló".

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRIQUEZ UREÑA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA

INDICE:

PRIMERA PARTE:

I INTRODUCCION:

OBJETIVOS GENERALES DEL CURSO	4
METODOLOGIA	4
EVALUACION DEL ALUMNO	7
REGLAMENTOS DEL LABORATORIO	7
TEXTOS RECOMENDADOS PARA CONSULTA	9

II GENERALIDADES:

EXPERIMENTACION ANIMAL	10
MANEJO DE LOS ANIMALES	13
VIAS DE ADMINISTRACION	15
ANESTESIA	17
MATERIAL DE LABORATORIO	21
NORMAS GENERALES	22

SEGUNDA PARTE:

I FARMACOLOGIA GENERAL:

1.- VIAS DE ADMINISTRACION	24
2.- SOLUBILIDAD DE MEDICAMENTOS	26
3.- ACCION COMBINADA DE LAS DROGAS: SINERGISMO Y ANTAGONISMO	27
4.- INDUCCION ENZIMATICA	29

II FARMACOLOGIA ESPECIAL:

1.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC):

A.- DEPRESORES:

a.- ANESTESIA GENERAL: ANESTESICOS VOLATILES ..	31
b.- DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ANTICONVULSIVANTES	32

B.- ESTIMULANTES:

a.- ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: CONVULSIONES POR LA ESTRICNINA EN LA RANA .	34
---	----

2.- SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO:	
A.- ANESTESICOS LOCALES	36
B.- BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES	38
3.- SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO (CINTAS PREGRABADAS).	
4.- METABOLISMO:	
A.- EFECTO HIPOGLICEMIANTE	39
5.- TOXICOLOGIA:	
A.- METAHEMOGLOBINEMIA	40
6.- PLANTAS TOXICAS EN REPUBLICA DOMINICANA (DIAPOSITIVAS).	

OBJETIVOS GENERALES DEL CURSO:

- 1- Impartir conocimientos, actitudes y habilidades que le sean de utilidad para el manejo correcto de los medicamentos.
- 2- Impartir conocimientos acerca de los efectos tóxicos de ciertos agentes químicos.
- 3- Utilizar el método científico en el análisis y solución de problemas.
- 4- Facilitar el trabajo en equipo.
- 5- Contribuir a despertar inquietudes acerca de la materia.
- 6- Utilizar equipos, instrumental, materiales y técnicas usualmente aplicadas a la experimentación.

Al finalizar el curso se espera que el alumno sea capaz de:

- 1- Utilizar el razonamiento inductivo y deductivo para la adquisición de conocimientos acerca de las diferentes acciones de los medicamentos sobre las funciones orgánicas.
- 2- Analizar las teorías y bases experimentales que explican lo que ocurre con la utilización de los medicamentos.
- 3- Plantear un problema y resolverlo experimentalmente, reportando y analizando correctamente los resultados obtenidos.
- 4- Reconocer si los resultados obtenidos en la práctica son o no los esperados.
- 5- Discriminar entre conclusiones válidas e inaceptables.
- 6- Utilizar correctamente el equipo, instrumental y material de laboratorio empleado en las prácticas.
- 7- Reconocer el valor de la investigación científica como medio para adquirir conocimientos acerca de las acciones de los medicamentos. El comportamiento esperado se manifestará cuando el alumno lea o realice trabajos de investigación que cumplan con los requisitos del método científico.

METODOLOGIA:

Durante el proceso enseñanza-aprendizaje se dará importancia a lograr estimular al alumno para que desarrolle su capacidad de auto-aprendizaje y que así logre mantenerse actualizado de acuerdo con los progresos del momento, utilizando y evaluando críticamente las diversas fuentes de información disponibles.

El laboratorio es un camino adicional utilizado para la

adquisición de conocimientos. Contribuye así mismo a facilitar la correlación de los conceptos teóricos con los que en forma práctica experimental puedan ser demostrados por el alumno mismo.

El programa ha sido diseñado para estimular y desarrollar en el alumno la capacidad de programar, diseñar y ejecutar trabajos prácticos experimentales. Además tiene como misión el familiarizarse con el método científico y a reforzar su capacidad creadora.

Los trabajos a realizar tienden a enriquecer los conocimientos que recibe el alumno en la parte teórica de la materia. Gracias a esta información adicional, el estudiante podrá apreciar con más claridad las características de los efectos de los medicamentos y sustancias tóxicas sobre el organismo, usados en las prácticas correspondientes.

Debe tenerse en cuenta que las prácticas son ejercicios en los cuales se pone en juego la capacidad de análisis y observación de los alumnos. No se intenta con ellas comprobar o rechazar hipótesis.

Durante el curso el alumno deberá leer anticipadamente el material de referencia señalado en cada práctica. El cumplimiento de las recomendaciones hechas permitirá que se extraiga el máximo provecho al trabajo en el laboratorio.

Por cada práctica se entregará un reporte el cual debe contener:

1- Objetivos:

Especificar el concepto general de lo que se intenta lograr o demostrar en forma experimental.

2- Metodología:

Describir el dispositivo y técnicas empleadas.

3- Resultados obtenidos y resultados esperados:

Se reportarán los datos de observación y de medición obtenidos, cuando sea necesario se tabularán, compararán o elaborarán estadísticamente. Deberán incluirse gráficas, registros y todo el material que se considera útil para mostrar o explicar lo ocurrido.

4- Discusión:

Presentar las bases teóricas y experimentales, que el alumno considere valederas de acuerdo con su propia capacidad de razonamiento.

5- Conclusiones:

Presentar las que se consideren oportunas y válidas.

6- Bibliografía:

Mencionar las fuentes de referencia anotando:

- a- Nombre del autor o autores.
- b- Título del libro o revista.
- c- Título del trabajo.
- d- Idioma en que está escrita la referencia.

Cuando se trate de un libro incluir:

- a- Nombre de la editorial.
- b- País de origen.
- c- Número de la edición.
- d- Año de la edición.
- e- Páginas en donde se encuentra la referencia.

Si se trata de una revista:

- a- Fecha de la publicación.
- b- Número de la revista.
- c- Número del volumen.
- d- Páginas en donde se encuentra la referencia.

Además de los reportes los alumnos serán sometidos a pre y post-test a criterio del profesor.

Al finalizar el curso debe presentarse un trabajo sobre un tema de su interés, dentro del campo de la farmacología o toxicología. Podrá ser hecho individual o colectivamente en grupo no mayor de cuatro alumnos. Su presentación y contenido debe ajustarse a lo señalado por el profesor.

La fecha límite de entrega se señala en el calendario de actividades.

Todos los aspectos que se estudian en el laboratorio se encuentran descritos en los textos recomendados.

Con el fin de incrementar la adquisición de conocimientos y estimular la participación activa del estudiante en el proceso enseñanza aprendizaje, se han previsto: seminarios, paneles y sesión de revisión bibliográfica.

En dichas actividades el personal docente actuará exclusivamente como coordinador y observador, limitando al máximo su intervención, la cual solo tendrá lugar cuando los alumnos lo soliciten, siendo únicamente de tipo aclaratorio y de corta duración.

Seminario: Es una sesión de trabajo en la cual todos los alumnos participan ordenadamente, aportando información acerca del tema elegido. Se requiere de un moderador que mantiene el

orden, limita la participación de cada expositor y se asegura de que se ajusten al tema y límites previstos, motiva a cada alumno para que participe si no lo hace espontáneamente. Lo elegirá el grupo y al final de la sesión hace un resumen.

Panel: Es una sesión de trabajo en la cual cinco alumnos presentan a los demás sus conocimientos y puntos de vista sobre el tema elegido. Uno de ellos actúa como moderador, siendo sus funciones las mismas que en el caso anterior. Al terminar la presentación de los panelistas, el auditorio hace uso de la palabra para preguntar. El moderador hace el resumen final.

Revisión bibliográfica: Los alumnos localizan referencias bibliográficas sobre un tema previamente elegido. Durante la sesión se hace un pequeño resumen de la información contenida en cada trabajo leído. Al finalizar se hace un resumen.

EVALUACION DEL ALUMNO:

La nota final del laboratorio será el resultado de:

1.- La suma de las calificaciones obtenidas en los pre y post-test hechos en las prácticas. Se divide entre el número total de las mismas.

2.- Calificación de cada uno de los reportes de prácticas.

3.- Calificación del trabajo final.

4.- Calificación del examen final del laboratorio tipo selección múltiple, de una hora de duración.

5.- También tendrá un porciento de la nota final el interés, disciplina, participación y puntualidad demostrado por el alumno.

NOTA:

Se debe tener en cuenta para las prácticas de laboratorio contenidas en este manual, que puede haber variaciones sobre la marcha en cuanto a animal de experimentación, dosis, vías de administración y fármacos a utilizar, manteniendo siempre el objetivo básico. Cuando esta situación se produzca, el profesor dará las instrucciones de lugar.

REGLAMENTOS DEL LABORATORIO:

Debido a la presencia de una gran cantidad de instrumentos de precisión, sustancias químicas y animales en las áreas del laboratorio que pueden de una forma u otra crear un ambiente sumamente diferente al que se está acostumbrado, se recomienda guardar estrictamente el siguiente reglamento con la finalidad de

mantener la seguridad y la higiene del área de laboratorios.

1- No se permite entrar a las áreas del Instituto de Ciencias Fisiológicas y Medicina Experimental con ningún tipo de alimentos, bebidas o cigarrillos a menos que estos sean parte del proyecto del laboratorio que va a ser realizado. Esta medida incluye las 24 horas del día.

2- No se permitirá la entrada a las prácticas a ningún estudiante que no presente la bata de protección. El estudiante deberá traer un equipo de disección para las prácticas donde este sea necesario.

3- No se permitirá la entrada al laboratorio a los estudiantes con una tardanza mayor de 15 minutos a partir de la hora reglamentaria del comienzo de la práctica. Aquellos estudiantes que lleguen dentro de este período de 15 minutos presentarán en su nota de puntualidad una indicación de su tardanza. Pasado ese período de 15 minutos el estudiante no podrá ingresar al laboratorio teniendo que reponer este en otro momento.

4- No se permitirá la entrada y salida del área del laboratorio durante las prácticas a menos que la práctica así lo requiera o existan causas de fuerza mayor (se solicitará permiso al instructor del laboratorio). El estudiante que salga del área se considerará como que ha abandonado la práctica, se catalogará como ausente y tendrá que reponer la práctica en otro momento.

5- El horario de salida está estipulado por la Universidad. Ningún estudiante podrá salir del laboratorio antes de éste horario a menos que el profesor compruebe que el estudiante ha finalizado la práctica correctamente.

6- El estudiante deberá entregar el reporte de la práctica anterior en el momento de entrar al laboratorio a menos que éste haya sido entregado anteriormente. No se aceptará una entrega posterior a la señalada (inicio de la práctica). En éste caso el estudiante recibirá un "0" en la nota de práctica que corresponde.

7- No se permite la salida de ningún equipo del laboratorio sin la previa autorización escrita del Director del área.

8- Los estudiantes son responsables de reponer los equipos que dañen por el uso inapropiado o que se pierdan. Deberán pues tener sumo cuidado de leer las instrucciones del manejo y revisar que estén completos al finalizar las prácticas.

TEXTOS RECOMENDADOS PARA CONSULTA:

1.- Litter, M. **Farmacología Experimental y Clínica.** 7.ed. El Ateneo. Argentina.

2.- Goodman y Gilman. **Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** 7.ed. Macmillan.

3.- Meyers, Jawetz, Goldfilen. **Farmacología Clínica.** 4.ed. El Manual Moderno. México.

4.- Goth, A. **Farmacología Médica.** 10.ed. Interamericana. México.

EXPERIMENTACION ANIMAL:

El método experimental ha sido aceptado como el medio más adecuado para llegar a un conocimiento científico de los procesos naturales. En este sentido, el uso de animales en la experimentación científica se ha revelado de gran utilidad para el estudio de múltiples problemas médico-biológicos. La metodología farmacológica está basada precisamente en la observación de hechos experimentales sobre organismos vivos, para lo cual el experimentador se vale de técnicas fisiológicas y bioquímicas, que aportan datos cualitativos o cuantitativos sobre la acción de los medicamentos. En este sentido, el interés del farmacólogo es encontrar modelos biológicos sencillos, en los que poder plantear una serie de problemas que le permitan abordar el conocimiento sobre los diferentes mecanismos de acción de las sustancias que estudia.

Aunque existe una aceptable equivalencia en todos los fenómenos biológicos en la escala animal, se debe tener siempre una gran precaución a la hora de interpolar los resultados obtenidos en el animal con las circunstancias que operan en el ser humano. Tal es así que no todos los resultados son siempre superponibles a la clínica humana, ya que su aplicación ha sido en algunos casos inadecuada incluso perjudicial. Ello es debido a que ninguna de las técnicas utilizadas en la experimentación animal puede predecir los efectos indeseables que tienen lugar en el hombre, tales como la diferente respuesta individual (basada en factores genéticos de cualquier otra índole), reacciones alérgicas, discracias sanguíneas o, incluso, psicosis tóxicas. Por otra parte, siempre que se trabaja con animales, no existe, al menos cuantitativamente, una respuesta uniforme, sino que se observa una variabilidad estadística, por lo que no cabe sacar conclusiones de una sola experiencias, sino que es preciso considerar un cierto número de ellas.

A pesar de todo esto, la experimentación animal ha sido y seguirá siendo de gran utilidad para el ensayo de nuevos productos con actividad biológica.

En general, cualquier animal puede servir para llevar a cabo una experimentación siempre y cuando se prevean sus peculiaridades anatomofisiológicas y bioquímicas.

Esquemáticamente se puede decir que cada grupo de fármacos tiene unos animales de elección para ensayar sus efectos. En lo posible, se buscan aquellos animales mamíferos lo más parecidos al hombre, aunque no es absolutamente imprescindible, como veremos a los largo de las prácticas. Así, para el estudio de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central lo ideal sería poder experimentar en primates y para fármacos con acción sobre el sistema nervioso vegetativo se recurre al gato o a diversos órganos aislados, que muestran una rica inervación vegetativa.

El sistema circulatorio del gato responde de modo muy

parecido al del ser humano, mientras que el sistema genitourinario del perro es el ideal para ensayar la acción de diversos medicamentos que actúan sobre este sistema.

Para el estudio de fármacos con acción sobre el sistema respiratorio se recurre a animales que presentan ritmos respiratorios altos, para así poder estudiar mejor sus variaciones. Los pequeños roedores son en este caso los animales de elección. En otros casos, como en las aves, la susceptibilidad a la infestación por protozoarios y la gran semejanza con el desarrollo de la enfermedad en el hombre, las hace aptas para el ensayo de medicamentos con acción quimioterápica.

Finalmente, otros animales, como las ranas y tortugas, tan distantes de los mamíferos, pueden, sin embargo, ser útiles para el estudio de problemas farmacodinámicos extremadamente complejos, que en los mamíferos superiores se encuentran enmascarados por diversas acciones secundarias.

En la actualidad, el gran avance alcanzado en los métodos de registro y valoración por una parte, y lo sofisticado de los aparatos de investigación por otra, ha permitido poner a punto microtécnicas de gran utilidad para el estudio de los mecanismos de acción de los fármacos a nivel molecular.

BIBLIOGRAFIA:

- ALTMAN, Ph. L. y D. S. DITTMER, Ed. <<Biological Data Book>> 1973. Federation of American Societies for Experimental Biology. Bethesda. Maryland U.S.A. Son 3 volúmenes.
- BERNAD, Cl. <<Introducción al estudio de la Medicina experimental>>. Editorial Fontanella. Barcelona. 1976.
- CAJAL, S. R. <<Los tónicos de la voluntad. Reglas y consejos sobre la investigación científica>>. Editorial Espasa-Calpe. <<Colección Austral>>. 1963.
- CHEYMOL, J. <<L'expert en matière d'essai de médicaments. Son rôle et les limites de son pouvoir>>. Journées Pharmaceutiques Françaises>>. 1959.
- CHEYMOL, C.; J. R. DESVAUX; J. DUTEIL y Col. <<Guide de travaux pratiques de pharmacologie>>. Masson y Cia. Paris, 1967.
- DAWSON, M. <<Cellular pharmacology. The effects of Drugs on living Vertebrate cells in vitro>>. Charles C. Thomas. Publ. Springfield. Illinois. 1972.
- DIKSTEIN, S. <<Fundamentals of cell pharmacology>>. Charles C. Thomas. Publ. Springfield. Illinois. 1973.
- GAY, W. I., Ed. <<Methods of Animal Experimentation>>. Academic Press. Es una colección que consta de 5 tomos. El último es del año 1974.
- LAURENCE, D. R. y A. L. BACHARACH. <<Evaluation of Drugs Activities: Pharmacometrics>>. Academic Press, 1972. (consta de 2 tomos).
- LOSADA, A. <<El investigador clave del desarrollo. Aspectos jurídicos y socioeconómicos>>. Publicaciones Técnicas C.S.I.C.

<<Patronato Juan de la Cierva>>. 1973.
RUIZ GIJON, J. y R. IBÁÑEZ. <<Metodos biológicos de valoración de
medicamentos>>. Editorial Alhambra. 1955.

MANEJO DE LOS ANIMALES:

Al igual que la Química utiliza reactivos para el análisis, la Farmacología y demás ciencias biológicas se sirven frecuentemente de los animales como <<reactivos biológicos>>, para el ensayo de drogas y demás estudios fisiopatológicos.

La mayor parte de la experimentación en animales se realiza en los denominados comúnmente animales de laboratorio. Muchas veces lo que se pretende es simplemente administrar un productos por diferentes vías y para ello se requiere que el animal no ofrezca ninguna resistencia en el momento de la administración. De ahí que sea útil saber coger bien, desde el primer momento, a los animales para evitar accidentes.

Otras veces lo que se intenta es realizar alguna operación quirúrgica y para ello es necesario someter al animal a una anestesia, no sólo para evitar sufrimientos innecesarios, sino también para poder trabajar con mayor comodidad. En otros casos interesa inmovilizar al animal durante un cierto período de tiempo, durante el cual es preciso realizar algunas pruebas o tomas de muestras. Interesa en estos casos que el animal no se halle bajo el efecto de ninguna sustancia anestésica y por ello se recurre a dispositivos especiales que mantienen inmóvil al animal (cepos, cajas metabólicas, etc.).

En general, los animales pequeños son fáciles de manejar, siempre y cuando se los coja por la parte superior del cuello, entre las orejas, teniendo en cuenta que a las ratas y ratones para su manejo debe siempre agarrársele por la cola y protegerse las manos con un guante de cuero.

Para la fijación de animales pequeños se dispone de tablas de madera provistas de ganchos que sirven para sujetar las extremidades. En el caso de ranas se utilizan placas de corcho, que permiten fijar las extremidades mediante alfileres. Mayor dificultad ofrece el manejo de animales mayores, tales como el conejo, gato y perro, los cuales deben manejarse con sumo cuidado. Para el conejo existen cajas especiales provistas de una abertura circular para la cabeza, lo que permite administrar el anestésico para facilitar su posterior manejo, o practicar la punción de las venas de la oreja para la administración de sustancias o la extracción de muestras de sangre.

El transporte de los gatos se suele realizar en sacos y para su anestesia se utilizan campanas de vidrio provistas de un orificio superior por donde se les administra el anestésico etéreo.

El perro debe manejarse con un collar y provisto de un bozal. Existen conos o bozales especiales para la administración de anestésicos etéreos. En caso de que se puedan inmovilizar es posible administrar el anestésico por vía intramuscular o intravenosa.

En cualquiera de los casos debe tenerse siempre en cuenta que cuando la experiencia es prolongada, ya sea bajo anestesia o sin ella, se debe mantener al animal a una temperatura constante y en un estado de hidratación adecuado. Para ello basta colocar un foco de calor sobre el animal o mejor utilizar un sistema termostático en la mesa en donde se encuentra el animal.

Para la hidratación del animal bastará con administrarle una solución salina ya sea por vía oral, por goteo intravenoso o por inyección subcutánea.

VÍAS DE ADMINISTRACION:

VIA ORAL. Es la vía más adecuada para administrar un medicamento, aunque no siempre es la más útil. Cuando se emplee esta vía hay que dejar a los animales en ayunas al menos 24 horas antes. Para los pequeños roedores existen cánulas apropiadas que consisten generalmente en agujas de calibre grueso y la punta en forma de oliva, para evitar traumatismos. Para animales más grandes se emplean sondas de caucho, que se introducen en el animal ligeramente anestesiado.

En cualquier caso se debe introducir el dispositivo hasta el nivel gástrico para inyectar la sustancia. Hay que asegurarse de que se está en la vía adecuada antes de inyectar la solución. La penetración de líquido en las vías respiratorias puede llevar a la muerte brusca del animal, según la cantidad, o a producir alteraciones que falsearían los resultados.

VIA SUBCUTANEA. Siempre que se inyecte una sustancia por esta vía conviene asegurarse de que realmente la inyección es subcutánea; para lo cual, una vez atravesada la piel, con la aguja, se seguirá el trayecto de la misma con los dedos. Conviene que el líquido inyectado quede a bastante distancia del lugar de la punción para evitar la salida del mismo. Es conveniente utilizar agujas de suficiente longitud. Las zonas de elección para la punción subcutánea en animales pequeños suelen ser a nivel del dorso (en la base de la cola o en la parte superior del cuello algo por detrás de las orejas).

VIA INTRAMUSCULAR. En los animales pequeños no es una vía útil por lo reducido de sus masas musculares. En las aves la inyección se practica a nivel del músculo pectoral y en los mamíferos en los músculos de las patas traseras.

VIA INTRAPERITONEAL. Las punciones deben practicarse en la mitad inferior del abdomen, por fuera de la línea media. Con una mano se levanta la piel de la región, para separar la pared del contenido abdominal y evitar así su punción. Primero se introduce la aguja subcutáneamente hasta la mitad de su longitud y luego se acaba de introducir verticalmente a través de la pared abdominal. Este método <<en bayoneta>> asegura la penetración adecuada en la cavidad abdominal y evita que el líquido pueda refluir. Conviene utilizar agujas de bisel corto y de calibre regular.

VIA INTRAVENOSA. Es muy útil en la experimentación animal, que lo mismo sirve para la administración de una sustancia a dosis exactas, que para extraer muestras de sangre para su análisis. En el conejo, la administración intravenosa se realiza en la vena marginal de la oreja. Se toma la oreja con una mano de forma que quede la zona que se va a puncionar entre los dedos pulgar e índice, y con la otra mano se introduce la aguja. En el ratón la inyección se practica en las venas de la cola. Se precisan agujas muy finas, no muy largas. Antes de la punción, se pueden ingurgitar las venas de la cola mediante el calor. Con una mano se toma y atiranta la cola, de modo que ésta haga relieve

sobre el dedo índice, lo que sirve de apoyo para luego introducir la aguja. No debe inyectarse hasta estar seguro de que todo el trayecto de la aguja está dentro de la vena, para evitar desgarros. En el perro, la vena que se utiliza es la safena.

VIA RECTAL. Es un tanto irregular para la absorción de sustancias. Antes de la administración se deja a los animales 24h en ayunas, para evitar que las heces interfieran los procesos de absorción. Es conveniente colocar a los animales con las patas traseras más elevadas que la cabeza, para evitar el reflujo del producto administrado.

VIA CONJUNTIVAL. De entre las mucosas externas, la conjuntiva es muy utilizada, sobre todo para la aplicación de colirios y anestésicos locales. El conejo es de los animales más utilizados. En cualquier caso, debe procurarse que la córnea esté siempre indemne.

ANESTESIA:

En la experimentación farmacológica muchas de las manipulaciones deben hacerse con animales vivos y algunas de éstas pueden ser dolorosas (administración de fármacos, operaciones quirúrgicas, recogida de muestras, medida de constantes, etc.). Interesa que todas estas manipulaciones se realicen cómodamente y sin peligros para el operador y se evite todo dolor y violencia a los animales, así como sufrimientos innecesarios.

Para conseguir estos fines se dispone de los anestésicos generales. Estos se clasifican en INHALATORIOS y NO-INHALATORIOS, según que se administren por vía respiratoria o por otra vía (generalmente oral o parenteral).

Anestesia inhalatoria: Emplea gases o líquidos volátiles. Su administración se hace directamente poniendo al animal bajo una campana de cristal, o bien poniéndole un bozal con un algodón empapado con el anestésico. También se puede hacer a través de la canulación endotraqueal, por medio de una bomba de respiración.

Anestesia NO-inhalatoria: Utiliza soluciones anestésicas que se administran por vía oral o, lo que es más frecuente, por vía parenteral (subcutánea SC; intraperitoneal IP; intravenosa IV; en sacos linfáticos SL).

Material necesario para practicar cualquier tipo de anestesia:

- Campana de cristal
- Embudo grande de cristal
- Dispositivo para anestesia inhalatoria
- Bomba de respiración
- Cánulas traqueales
- Sondas y catéteres
- Reactivos

Resultados y consideraciones:

- 1.- La anestesia inhalatoria es útil para manipulaciones cortas. Su inducción es rápida y su eliminación también. Sin embargo requiere una vigilancia constante por parte del operador o de un ayudante, para evitar llegar a niveles de depresión bulbar. Económicamente resulta cara.
- 2.- El ETER causa excesiva secreción bronquial. Esto se puede evitar atropinizando previamente al animal (1 mg/kg), antes de la administración del anestésico. Sin embargo hay que tener en cuenta que a veces la atropinización puede ser un obstáculo para según qué experiencia se quiera realizar, ya que puede alterar los

resultados. Además el éter es altamente explosivo.

- 3.- El CLOROFORMO es útil por su reducido período de excitación, pero, dada su gran sensibilidad, puede provocar fácilmente síncope respiratorio y depresión cardíaca. Además es tóxico hepático y renal.
- 4.- En general, para la anestesia en animales es preferible el uso de los anestésicos no-inhalatorios. Su ventaja es que se administran a dosis única y permiten mantener un nivel constante de anestesia durante el tiempo que dura la experiencia y parte del período postoperatorio.
- 5.- Se utilizan las sales sódicas de los barbitúricos, la cloralosa, el cloral y el uretano por vía parenteral. Por vía oral se ha utilizado el tribromoetanol (Avertina).
- 6.- La CLORALOSA (combinación del cloral con glucosa) es poco irritante, a la vez que no deprime ni la respiración ni los reflejos circulatorios. Sin embargo puede elevar ligeramente la presión arterial y la glucemia en los mamíferos.
- 7.- El uretano proporciona una anestesia prolongada y profunda. Cuando se administre por vía intravenosa conviene hacerlo lentamente, para evitar provocar una parálisis respiratoria. Además, hay que cuidar de proporcionar calor a todo animal anestesiado con uretano.
- 8.- La avertina se administra por vía oral (500 mg/kg) y proporciona una anestesia completa al cabo de 5-10 min. Conviene utilizarla en solución acuosa al 3%. Es muy útil en el gato, pero no sirve en el conejo.
- 9.- En general, es conveniente después de administrar cualquier anestésico el mantener a los animales durante unos minutos en la oscuridad.
- 10.- En los mamíferos se utiliza muy a menudo la Morfina unida a los anestésicos, como medicación preanestésica, para evitar así el período de excitación de algunos de ellos, principalmente en el éter. Sin embargo hay que tener en cuenta que puede alterar algunas respuestas intestinales y respiratorias. En el perro las dosis de morfina pueden oscilar entre 2-10 mg/kg.

Modo de combatir algunos accidentes anestésicos.

En general, en la anestesia inhalatoria hay que vigilar constantemente una serie de reflejos para conocer en cada momento en qué grado de anestesia está el animal. Como su eliminación es

rápida, en caso de administración excesiva, es posible hacer reversible el proceso. Sin embargo, en la anestesia no-inhalatoria hay que atenerse estrictamente a la dosificación del anestésico según el peso del animal, por la dificultad de hacer reversible el proceso inmediatamente.

En general, se pueden esquematizar los principales accidentes anestésicos, según el grado de anestesia alcanzado:

PRIMER GRADO: Se caracteriza por la presencia de alteraciones o irregularidades respiratorias, aunque sin alteración de la presión sanguínea.

Se suspenderá la administración del anestésico y se harán compresiones rítmicas sobre el tórax del animal hasta conseguir de nuevo un ritmo respiratorio normal.

SEGUNDO GRADO: En este caso las condiciones son ya más peligrosas. Existe parada respiratoria, midriasis, y caída paulatina de la presión. El animal muestra palidez o cianosis. Hay que instaurar rápidamente la respiración artificial y se administrará Adrenalina por vía IV (0.1 mg/kg) repetida cada 5 minutos. Puede ser útil también la estimulación refleja, por tracción del ciático. Cuando ésta no sea eficaz inmediatamente, se abandonará, ya que si no se determina una mayor depresión.

TERCER GRADO: Los síntomas anteriores se hacen más acentuados, añadiéndose ahora el paro cardíaco.

Igualmente aquí hay que proceder a la administración de respiración artificial, adrenalina IV y masaje cardíaco (por compresión en la región precordial).

En caso de intoxicación muy avanzada, se administrará la adrenalina por inyección intracardiaca y se añadirá además estrofantina por vía endovenosa.

BIBLIOGRAFIA:

- CROFT, P.G. <<An introduction to the Anesthesia of Lab Animals>> 1960. Univ. Federation for Animal Welfare. London.
- GUERRA PEREZ-CARRAL, F. <<Métodos de Farmacología experimental. Organización y técnicas cualitativas y cuantitativas>>. 1964. Editorial UTEHA. México.
- JACKSON, D.E. <<Experimental Pharmacology and Materia medica>>. 1939. The C.V. Mosby Company. 2da. Ed.
- MURALR, A.v. <<Prácticas de Fisiología>>. 1945. Ed. Marín. Barcelona.
- OZORIO DE ALMEIDA, M. <<Sur l'anesthesie des grenouilles>>. Compt. Rend. Soc. de Biol. 99:1258-1260 (1928).

**DOSIFICACION DE LOS ANESTESICOS UTILIZADOS
EN FARMACOLOGIA**

Animal	Anestésico	Dosis	Vía
RATA	Cloral	35 mg/100 gr	ip
	Pentobarbital	4-5 mg/100 gr	ip
RATON	Cloral	30 mg/100 gr	sc
	Fenobarbital	6 mg/100 gr	sc
	Uretano	100 mg/100 gr	sc
COBAYA	Tiopental	7 mg/kg	ip
	Pentobarbital	25 mg/kg	iv
	Cloral	25 mg/kg	ip
	Uretano	900 mg/kg	ip
CONEJO	Cloral	250 mg/kg	ip
	Pentobarbital	30-40 mg/kg	iv
	Uretano	1.75 gr/kg	iv
GATO	Cloralosa	40-80 mg/kg	iv
	Pentobarbital	30-40 mg/kg	iv
	Avertina	500 mg/kg	Oral
	Dial-Uretano (*)	0.35 cc/kg	ip
PERRO	Cloralosa	100-120 mg/kg	iv
	Pentobarbital	30 mg/kg	iv
	½ Dial y 0.01 gr/Morfina/kg		iv
	Dial-Uretano	1.5 cc/kg	ip
RANA	Cloralosa	1 mg/100 gr	sl
	Uretano	20 mg/100 gr	sl

(*) DIAL-URETANO: Es una mezcla que contiene un 4% de Acido dialbarbitúrico y un 16% de uretano.

MATERIAL DE LABORATORIO:

Si bien pueden señalarse ciertas peculiaridades en el utillaje del laboratorio de Farmacología, en general es similar a cualquier otro.

MATERIAL DE VIDRIO. En cuanto al material de vidrio poca variación cabe señalar, tal vez resaltar el uso frecuente de jeringas y otros elementos de medida para líquidos.

MATERIAL QUIRURGICO. El uso frecuente que de los animales hace el farmacólogo requiere de un material apropiado para las intervenciones quirúrgicas. Si bien este material no debe ser exhaustivo, sí que debe reunir un mínimo de piezas indispensables.

CANULAS Y SONDAS. Otro apartado lo constituyen las cánulas y sondas. Estas están construidas con diferentes materiales y si bien pueden adquirirse en el comercio, también puede diseñárselas uno mismo. El tamaño y la forma varían según la especie animal.

SOPORTES Y ACCESORIOS. El montaje de sistemas y aparatos requiere de piezas, que a la vez de sencillas, posean múltiples usos. A tal efecto existen soportes y piezas accesorias que cumplen este cometido.

QUIMOGRAFO, FISIOGRAFO Y BAÑO DE ORGANOS. Estos tres instrumentos son típicos de la metodología farmacológica. Los dos primeros son útiles para el registro gráfico de diferentes fenómenos que se traducen en un componente mecánico. El quimógrafo consta, en síntesis, de un tambor que gira sobre un eje, según distintas velocidades que pueden controlarse mediante un cuadro de mandos. Como pieza accesorias lleva a veces un soporte extensible que permite aumentar la extensión del papel de registro.

El Fisiógrafo es también un instrumento de registro que utiliza un papel de forma continua y que permite el registro de varios eventos simultáneamente.

El baño de órganos funciona siempre acoplado con el quimógrafo o el Fisiógrafo. Consta de un recipiente lleno de agua, que se mantiene a una temperatura constante mediante un termostato, y que contiene un frasco lavador conectado a un serpentín y éste a su vez conectado a un pequeño recipiente que contiene el órgano objeto de estudio.

NORMAS GENERALES:

En todos los trabajos de laboratorio es necesario siempre regirse por una serie de normas así como tomar ciertas precauciones para reducir a un mínimo los accidentes a que hubiera lugar. Vamos a recordar algunas normas que consideramos pueden ser de utilidad:

1.- Jamás debe de sacrificarse un animal, por pequeño que sea, si previamente no existe un planteamiento experimental coherente.

2.- Antes de iniciar cualquier experiencia hay que confeccionar un protocolo de lo que se va a realizar, incluyendo el material necesario y serie de pasos a seguir.

3.- No hay que tener nunca prisas a la hora de realizar una experiencia.

4.- En todos los trabajos de laboratorio es indispensable la limpieza, el rigor científico y el máximo grado de observación de cuantos fenómenos ocurren. Estos se anotarán cuidadosamente en un cuaderno y no se confiará nada a la memoria.

5.- Para toda solución que se prepare debe marcarse el recipiente que la contenga con el nombre de la sustancia, la concentración e incluso la fecha de preparación, sobre todo si ha de utilizarse en días posteriores. En este caso se tendrá en cuenta si debe o no conservarse en el refrigerador.

6.- Cualquier aparato que se utilice se manejará de acuerdo con el manual de instrucciones y una vez utilizado se dejará en condiciones de que pueda ser manejado por otra persona.

7.- Cuando se debe preparar soluciones se utilizará la mínima cantidad de producto que se necesite, para evitar derroches de sustancias que generalmente son costosas.

8.- Los reactivos, una vez sacados de sus frascos, no deben ser devueltos a ellos, sobre todo si son productos valorados.

Igualmente, jamás se debe pipetear un líquido en el recipiente que lo contiene.

9.- Cuando se manejen sustancias venenosas, debe esmerarse el cuidado y atender a la limpieza de manos, lugar de trabajo y material que haya sido utilizado.

10.- Es una temeridad en un laboratorio, y más de Farmacología, gustar los productos químicos, sobre todo cuando se desconoce su naturaleza, pues pueden ser causa de envenenamiento.

11.- Una vez realizada la experiencia se recogerá todo el material y se dejará cada cosa en su sitio. El orden es fundamental en un laboratorio. Se recogerá todo lo de la mesa y

se tirará lo que no sirva: las sustancias sólidas al cubo de basura (papeles, vidrios rotos, virutas, etc.) y las sustancias líquidas al fregadero (colorantes, ácidos, drogas, etc.). Se debe tener como norma general que el grifo esté abierto cuando se arroja cualquier líquido.

12.- La limpieza de cualquier material de laboratorio debe ser esmerada, pero la del material de vidrio sobre todo, ya que la mayoría de los recipientes deben contener sustancias con actividad, e interesa que no haya contaminaciones de otros productos.

13.- El material quirúrgico debe cuidarse esmeradamente y en cada caso hacer el debido uso de cada instrumento.

14.- Los animales muertos se pondrán en una bolsa aparte y se incinerarán.

15.- Finalmente, sería aconsejable que en todos los laboratorios hubiera un pequeño botiquín, con el fin de poder hacer una primera cura en caso de accidente. En él debería incluirse una lista de los venenos más frecuentes y sus antídotos.

VIAS DE ADMINISTRACION:

Es importante conocer en qué forma se absorven los medicamentos, ya que, aparte de los diferentes factores que condicionan la distribución de un fármaco en los tejidos, la absorción influye en la elección de la vía de administración.

La absorción depende de la solubilidad del fármaco, cualquiera que sea la vía de administración.

En esta práctica se van a estudiar dos puntos importantes los cuales pueden ser objeto de modificación dependiendo de la vía de administración usada: 1ro. absorción y 2do. respuesta esperada.

MATERIALES:

3 ranas.
2 ratas.
Material de disección.
Jeringuillas.
Azul de Metileno 1%.
Sulfato de Magnesio.

METODO:

1.- **absorción de Azul de Metileno:** Se administra el colorante a las ranas, por las siguientes vías:

1ra. rana vía oral 3 ml.
2da. rana vía I.M. 3 ml/kg. de peso.
3ra. rana vía E.L. 3 ml/kg. de peso.
(Endolinfática en saco linfático dorsal).

Después de 15 minutos de haber administrado el colorante, se procede a hacer la disección de los animales, previa anestesia de los mismos. Observar y analizar los resultados obtenidos en cada caso. Sacar sus conclusiones.

2.- **Absorción de Sulfato de Magnesio:** Se administra a las ratas de laboratorio Sulfato de Magnesio por las siguientes vías:

1ra. rata vía oral (V.O.).
2da. rata vía intraperitoneal (I.P.)

Se procede a esperar y observar los resultados obtenidos en cada caso, analizar y concluir.

TEMAS A REPASAR:

- Concepto de Biodisponibilidad.
- Factores que influyen en la absorción de un medicamento.
- Ventajas y desventajas de las diferentes vías de administración.
- Diferencia entre vía de absorción y vía de administración.
- Estructura de la membrana celular. Mecanismos de transporte.

SOLUBILIDAD DE MEDICAMENTOS

El objetivo de esta práctica es constatar como se solubilizan los diferentes medicamentos una vez ingeridos oralmente. Se verá como actúa el jugo gástrico y los jugos intestinales sobre los preparados y así se tendrá una idea de lo que ocurre en el estómago y su relación con la absorción en el tracto gastrointestinal (T.G.I.).

MATERIALES:

Soluciones de HCl de diferentes pH (3-6).
Soluciones de NaOH de diferentes pH (8-10).
Grageas con y sin capa entérica.
Comprimidos simples y de larga acción.
Cápsulas duras y blandas.
Frascos de compota.

PROCEDIMIENTO:

Depositar las grageas, cápsulas o comprimidos en los frascos los cuales contienen las soluciones de diferentes pH. Para ver mejor como se disuelven a unos frascos se les dejará en reposo mientras otros permanecerán en agitación constante.

TEMAS A REPASAR:

- Solubilidad de las diferentes formas terapéuticas sólidas.
- Factores que intervienen en la mayor o menor absorción de los medicamentos en el estómago e intestino (V.O.).
- Jugo gástrico y jugos intestinales. Como actúan.
- Formas farmacéuticas de los medicamentos.
- Concepto de: excipiente, principio activo de los medicamentos.
- Concepto de placebo.

ACCION COMBINADA DE LAS DROGAS: SINERGISMO Y ANTAGONISMO

OBJETIVO:

Esta práctica tiene por finalidad poner en evidencia algunos fenómenos como son el sinergismo y el antagonismo.

Se observará el efecto producido por el pentobarbital solo, el pentobarbital más la clorpromazina (en ratas) y la pilocarpina y la atropina en conejos.

MATERIALES:

Solución de pilocarpina a una concentración de 20 mg/ml.
Solución de pentobarbital sódico 30 mg/ml.
Solución de clorpromazina 8 mg/ml.
Solución de atropina 10 mg/ml.
Báscula.
Jeringas.

METODO:

Antes de emplear cualquier sustancias deberá observar detenidamente la actividad y movimientos de las ratas con el fin de familiarizarse con ellas y estar en capacidad posteriormente de apreciar cualquier desviación. También en los conejos se procederá de igual forma. (Apreciar diámetro pupilar, presencia o no de salivación, secreción lacrimal y eliminación de materia fecal y orina).

1.- Se procederá a inyectar a una rata 30 mg/kg. de pentobarbital por vía intraperitoneal, anotándose la hora de la inyección. Se seguirá de cerca la movilidad del animal para observar los efectos aparentes de la droga, caracterizados por fenómenos de incoordinación e hipnosis. Para cerciorarse si hay hipnosis se recurrirá a la exploración del reflejo de enderezamiento; se hará que la rata adopte la posición de decúbito lateral, si la tolera, se encontrará en franco período de hipnosis. Anótese el tiempo de duración de la hipnosis. Continúese la observación del animal hasta la recuperación de la hipnosis; hecho que ocurrirá cuando el animal recobre su posición natural y no acepte más la posición de decúbito aunque se intente.

2.- A otra rata se le inyectará clorpromazina a dosis de 4 mg/kg. de peso, empleando la vía intraperitoneal y 15 minutos más tarde se inyectarán 60 mg/kg. de pentobarbital, también por vía intraperitoneal. Obsérvese el animal.

3.- Inyectar en la vena marginal de la oreja de un conejo 10 mg/kg. de pilocarpina. Se observará a partir de dicho momento los efectos producidos. A otro conejo por vía intramuscular se le inyectará 5 mg/kg. de atropina y 15 minutos después se le inyectarán 10 mg/kg. de pilocarpina por la vena marginal de la oreja. Observar lo que sucede y anotar lo que pueda ocurrir.

TEMAS A REPASAR:

- Concepto de antagonismo. Diferentes tipos de antagonismo.
- Concepto de sinergismo. Diferentes tipos de sinergismo.
- Ventajas y desventajas del antagonismo.
- Ventajas y desventajas del sinergismo.
- Uso clínico de los dos fenómenos.
- Aumento de la potencia de un fármaco por acción de otro. Uso clínico.
- Concepto de antídoto.
- Concepto de sobredosificación.

INDUCCION ENZIMATICA

Existen fármacos capaces de influir en las funciones hepáticas produciendo modificaciones biológicas. El fenómeno de inducción enzimática (I.E.) consiste en un aumento de la metabolización del fármaco, por parte de los microsomas hepáticos, y que ha sido determinado por la administración previa de otra sustancia. Así mismo hay fármacos que tienen la propiedad de acelerar su propio metabolismo: autoinducción enzimática.

Veremos como el Fenobarbital se revela como un inductor de las enzimas hepatocitarias. Se usarán dos grupos de ratones, uno tratado previamente con Fenobarbital y otro con Tetracloruro de Carbono. Se compararán con un grupo control que había recibido solución fisiológica. Relacionar la inducción enzimática como causa de ciertos problemas terapéuticos así como de ciertas asociaciones medicamentosas.

MATERIALES:

6 ratones.
Jeringuillas de insulina.
Tetracloruro de carbono.
Fenobarbital.
Cloruro de sodio.
Pentotal sódico.

METODO:

Se harán 3 grupos de dos ratones cada uno:

a- Grupo control: 24 horas antes de iniciar la experiencia se administra a 2 ratones 0.02 ml/g de peso del animal de solución de cloruro de sodio por vía oral.

b- Grupo tratado con Tetracloruro: Se administra a 2 ratones 0.02 ml/g peso de una solución de Tetracloruro de carbono al 20% por vía oral.

c- Grupo tratado con Fenobarbital: 3 días antes de la práctica, se administra fenobarbital (40 mg/kg peso del animal) por vía intraperitoneal a 2 ratones.

En la práctica se inyectarán todos (los 6 ratones) con pentobarbital sódico (40 mg/kg peso) por vía intraperitoneal.

RESULTADOS:

	LATENCIA (min.)	ANESTESIA (min.)
CONTROL		
TETRACLORURO		
FENOBARBITAL		

NOTA:

Latencia: Es el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el momento en que aparecen los primeros efectos anestésicos, relajación muscular, cambios frecuencia respiratoria. Se debe colocar el animal decúbito supino (boca arriba).

Anestesia: Tiempo transcurrido entre la finalización del período de latencia y el momento en que el animal instintivamente comienza a apoyarse sobre su plano de sustentación.

TEMAS A REPASAR:

- Modificaciones fisiológicas del metabolismo de los fármacos.
- Modificaciones farmacológicas del metabolismo de los fármacos.
- Modificaciones patológicas del metabolismo de los fármacos.
- Tetracloruro de carbono: usos, dosis letal o tóxica, sintomatología intoxicación, vías intoxicación, tratamiento. Principales manifestaciones. Formas de exposición.
- Principales inductores enzimáticos.
- Fármacos sujetos al fenómeno de autoinducción enzimática.
- Tolerancia. Definición; relación con I.E.

ANESTESIA GENERAL: ANESTESICOS VOLATILES

Al administrar un anestésico por inhalación el fin perseguido es producir una presión parcial de gas anestésico en el cerebro.

La rapidez con que se alcanza cierta presión parcial del anestésico en la sangre y el cerebro depende de:

- 1- Concentración en la mezcla de gas inspirado.
- 2- Concentración alveolar.
- 3- Captación por la sangre.
- 4- Captación por los tejidos.

Observamos como se produce la anestesia, la rapidez de la inducción y de la salida y como es la recuperación del animal.

MATERIALES:

Eter 0.5 ml., 1.0 ml., 2.0 ml.
Cloroformo 0.3 ml., 0.5 ml., 0.8 ml., 1.0 ml.
Ratones.
Papel de filtro.
Campanas de vidrio.
Tablas de disección.
Jeringuillas.

PROCEDIMIENTO:

La campana de vidrio se coloca encima de la tabla de disección junto al papel de filtro. Introducir el ratón y con la jeringuilla administrar uno de los anestésicos al papel de filtro. Luego realizar los mismos pasos con el otro anestésico.

Observar la reacción de los ratones antes, durante y después de administrar el anestésico. Medir el tiempo que tarda en recuperarse el ratón.

Tener en cuenta cómo es la actividad del animal (comportamiento), respiración y la actividad del tracto gastrointestinal.

TEMAS A REPASAR:

- Ventajas y desventajas éter y cloroformo.
- Definición anestesia general.
- Medicación preanestésica. Objetivo. Fármacos más utilizados.
- Etapas o períodos anestesia general.

DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ANTICONVULSIVANTES

OBJETIVO:

En el animal de experimentación es posible provocar convulsiones que reproduzcan una sintomatología semejante a la de muchas enfermedades convulsivantes, que se observan en la clínica. El prototipo de enfermedad convulsivante es la Epilepsia.

Con la introducción de modelos experimentales de epilepsia en los animales de laboratorio se ha conseguido un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad.

En esta práctica se estudiarán las convulsiones producidas por la administración parenteral de drogas y su manera de contrarrestarlas.

MATERIALES:

Biológico: ratones (25-30 g. de peso).

Jeringas y agujas.

Reactivos: -Solución fisiológica (NaCl al 0.9%).

-Fenobarbital.

-Trimetadiona o Etosuximida.

-Pentametilenotetrazol.

-Niketamida.

-Picrotoxina.

-Cafeína Benzoato.

-Coramina.

METODO:

Se considerarán dos grupos de animales de 6 ratones cada uno.

Al primer grupo se le administrarán 0.5 ml. de solución fisiológica por vía intraperitoneal.

Al segundo grupo se le administrará 0.5 ml. de Etosuximida (o Fenobarbital), por vía intraperitoneal.

Transcurrida media hora, se inyectarán nuevamente todos los animales con 100 mg/kg. de pentametilenotetrazol (cardiazol) por vía intraperitoneal y se observará el número de animales que presentan convulsiones.

Puede sustituirse la Etosuximida por Trimetadiona a dosis de 1 g/kg., vía oral, media hora antes.

RESULTADOS:

Se observará que en ambos casos los animales tratados previamente con Etosuximida, Trimetadiona o Fenobarbital se hallan protegidos frente a las acciones convulsivantes provocadas por fármacos.

Los animales no protegidos presentan convulsiones de 2 tipos:

Tónicas: Movimientos de las extremidades con flexión y extensión separados por intervalos de rigidez.

Clónicas: Movimientos de las extremidades con flexiones o extensiones permanentes.

Se observará que en algunos casos puede producirse la muerte de algunos animales por asfixia debido a parálisis de los músculos respiratorios.

COMENTARIO A LA PRACTICA:

Bajo la denominación de fármacos anticonvulsivantes se comprenden todas aquellas sustancias que aumentan el umbral convulsivo, sin disminuir el resto de la excitabilidad motora.

Las convulsiones producidas por el cardiazol se parecen a las denominadas "pequeño mal", las cuales se contrarrestan con Etosuximida.

TEMAS A REPASAR:

- Epilepsia. Formas de Epilepsia.
- Drogas anticonvulsivantes. Clasificación.
- Acción Farmacológica de los Barbitúricos y las Oxazolindionas y derivados.
- Indicaciones Terapéuticas.

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: CONVULSIONES POR LA ESTRICNINA EN LA RANA

OBJETIVO:

Entre las sustancias con acción convulsivante, las hay que actúan a nivel de centros nerviosos superiores y las hay que actúan a nivel medular, como es el caso de la estriknina.

La estriknina aumenta la excitabilidad de las neuronas de las astas posteriores de la médula y carece de acción sobre las neuronas de las astas anteriores.

Si interrumpimos la transmisión del impulso en las terminaciones sensoriales mediante anestésicos locales, se observa entonces que no se desencadenan las convulsiones.

MATERIALES:

Biológico: Ranas.

Jeringas y agujas.

Reactivos: -Estricnina (solución al 20%).
-Procaína (solución al 1%).
-Xilocaína (solución al 2%).

METODO:

Se inyecta al animal con 0.3 ml. de solución al 20% de estriknina, por punción en un saco linfático.

Otro animal se introduce previamente en una solución de procaína y se inyecta seguidamente igual que al animal anterior.

Para mejor demostración es conveniente inyectar grupos de 4 a 6 animales a intervalos de 5 min.

RESULTADOS:

Los animales inyectados con estriknina entran en fase de convulsión con diferentes períodos:

- 1.- Período de HIPERREFLEXIA, debido a un aumento de la excitabilidad refleja medular. Si en este período se produce cualquier estímulo (cutáneo por pinchazo, luminoso o auditivo), el animal responde con convulsiones tónicas exageradas.

2.- Período CONVULSIVO. Todo estímulo, por pequeño que sea, lleva a una contracción generalizada de todos los músculos, con incoordinación y aparición de una contracción sostenida (tetania) y rigidez. Estas convulsiones se manifiestan como FLEXION de los miembros superiores y EXTENSION de los inferiores. Son convulsiones de tipo tónico exclusivante, sin fase clónica.

3.- Finalmente hay un período de PARALISIS en el que predominan los fenómenos depresivos. Las convulsiones desaparecen por agotamiento de los centros nerviosos.

En el segundo grupo de animales, introducidos previamente en el anestésico, no se observa ningún fenómeno pese a estar inyectados con estriknina y repetir insistentemente los estímulos como en el caso anterior. Ello es debido a que se ha interrumpido la aferencia del estímulo y por lo tanto, la posibilidad de hiperexcitabilidad.

COMENTARIO A LA PRACTICA:

El mecanismo de acción de la estriknina se localiza principalmente en los elementos sinápticos internupciales, en donde inhibe a las células inhibitoras de Renshaw.

En el caso de la rana no se produce la muerte por asfixia provocada por los espasmos tónicos de los músculos respiratorios, debido a que este animal tiene además respiración cutánea.

TEMAS A REPASAR:

- Estriknina: Toxicidad, sintomatología y tratamiento.
- Sustancias convulsivantes. Clasificación.
- Nivel donde actúan las sustancias convulsivantes.

ANESTESICOS LOCALES

OBJETIVO DE LA PRACTICA:

El estudio de la capacidad de una sustancia como anestésico local es muy difícil de precisar al no disponerse de un método objetivo que permita valorar la potencia de esta actividad anestésica.

El objetivo que se persigue es elegir zonas del cuerpo que muestren una extraordinaria sensibilidad a estímulos exógenos y que permitan objetivar en lo posible los resultados.

Entre los métodos que se utilizan se encuentran el de la sensibilidad corneal del conejo y el de la sensibilidad cutánea en la rana.

En estos dos ejemplos estudiaremos diferentes tipos de anestesia: mucosa y cutánea.

MATERIALES:

Biológico: Conejo y rana.

Jeringas y agujas.

Cuentagotas.

Torunda de algodón.

Vasos de precipitados.

Reactivos: - Solución Fisiológica (NaCl al 0.9%).
- Clorhidrato de procaína al 10%.
- Solución de Ac. clorhídrico al 0.5%.

METODO:

1.- **Método del reflejo corneal:** Se utiliza como respuesta biológica el reflejo corneal en el conejo. El animal cierra los párpados cuando se le toca la córnea con una torunda de algodón. Los toques deben hacerse por detrás de las orejas del animal, para evitar confundir el reflejo corneal con el reflejo fotorreceptor. Es decir, que no sea que el animal cierre los párpados al ver acercarse un objeto hacia el.

Conviene hacer la prueba previamente con solución fisiológica. Así, al instilar unas gotas de solución fisiológica en la conjuntiva y estimular luego por 10 veces consecutivas, se observa que el animal cierra los párpados el mismo número de veces.

Seguidamente se aplica el anestésico local y nuevamente se aplica el estímulo, contándose de nuevo el número de veces que el

animal responde al mismo.

Dosificación: Ensáyese diferentes diluciones de clorhidrato de procaína: 0.25, 0.5, 1, 2, 4 y 8 g/100 ml.

2.- Método del reflejo cutáneo en la rana: Consiste en determinar el tiempo de reflejos en una rana descerebrada, según la clásica experiencia de Türck, empleando como anestésico local la procaína al 1%.

Primeramente se descerebra al animal. Seguidamente se introduce una extremidad posterior en una solución de procaína al 1% durante un plazo de 10 min.

Se saca la pata y al cabo de 15-20 min. se vuelven a introducir, ahora las dos patas, en una solución que contenga Ac. clorhídrico al 0.5%.

RESULTADOS:

Los resultados pueden transcribirse en tablas o en gráficas mediante un sistema de coordenadas, situando en abscisas la concentración del anestésico local y en ordenadas el número de respuestas (reflejos corneales).

Se observará que, conforme aumenta la concentración anestésica, disminuye la positividad de las respuestas.

En la experiencia de Türck se observará que solo resulta estimulada la pata que no ha estado en contacto con la solución anestésica. El animal retira bruscamente la pata no anestesiada al contacto con la solución acidulada, ya que se estimulan sus terminaciones sensitivas.

TEMAS A REPASAR:

- Anestésicos locales: Definición. Clasificación.
- Acción farmacológica.
- Aplicaciones Terapéuticas.
- Diferencias con los Anestésicos generales.
- Toxicidad de los anestésicos locales.
- Anestésicos locales más usados en terapéutica.
- Diferentes técnicas de administración.
- Mecanismo de acción.
- Uso de vasoconstrictores con los anestésicos locales. Objetivo.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Existen sustancias que provocan el bloqueo de la placa neuromuscular, no afectando al músculo y permitiendo la conducción nerviosa.

El objetivo de esta práctica, es provocar el bloqueo a ese nivel (placa N.M.) y comprobando si el músculo y/o el nervio sufren también el efecto de ese bloqueo, basándonos en el experimento clásico de Claude Bernard.

MATERIALES:

Ranas.
Equipo de disección.
Estimulador eléctrico.
Tablas y chinchetas.
D-tubocurarina.
Alloferina (Toxiferina).
Succinil colina.
Prostigmina (Neostigmina).
Jeringuillas.

METODO:

Primeramente descerebrar la rana. Luego fijar en las tablas en posición decúbito prono (boca abajo). Proceder a diseccionar el ciático de ambas patas. Ligar una pata del animal y proceder a administrar 1 cc. de D-tubocurarina en el saco dorsal del animal. Estimular el nervio y el músculo. Observar qué ocurre en ambos nervios y músculos después de ser estimulados. Luego proceder a seccionar cada nervio y después entrecruzar los nervios y volver a estimular. Observe cuidadosamente qué pasa con la respuesta esperada en ambos casos y porqué.

TEMAS A REPASAR:

- Usos bloqueantes neuromusculares.
- Experimento Claude Bernard.
- Toxicidad bloqueantes neuromusculares.
- Clasificación.
- Mecanismo acción de los bloqueantes musculares despolarizantes.
- Mecanismo de acción de los no despolarizantes.

EFEECTO HIPOGLICEMIANTE

OBJETIVO:

Estudiar el efecto hipoglicemiante de la insulina en el animal de experimentación.

MATERIALES:

Conejos.
Insulina.
Agujas y jeringas.
Aparato medidor de glucosa en sangre.

METODO:

Los animales se dejan 24 h. antes en ayunas. En el momento de la práctica se extrae una muestra de sangre de la vena marginal de la oreja y se cuantifica para determinar la glucemia basal. En seguida se inyecta una dosis adecuada de insulina y se toman los valores de la glucemia cada 15 minutos hasta obtener los valores necesarios para graficar.

TEMAS A REPASAR:

- Principales etapas del metabolismo de la glucosa.
- Regulación del metabolismo hidrocarbonado.
- Insulina y demás hormonas pancreáticas.
- Utilidad terapéutica y acciones farmacológicas de la insulina.

METAHEMOGLOBINEMIA

OBJETIVO:

Las metahemoglobinemias tóxicas se deben a la acción sobre la hemoglobina de oxidantes potentes que pasan a la circulación. La metahemoglobina se forma por oxidación del hierro ferroso de la hemoglobina en hierro férrico.

En cuanto a los Cloratos, la acción metahemoglobinizante se ejerce no solamente in vivo, sino también in vitro, traduciéndose la acción directa sobre la sangre por la aparición de un color parduzco comparable al del chocolate.

MATERIALES:

Muestra biológica: Sangre.

Tubos de ensayo.

Reactivo: Solución acuosa de Clorato de Sodio.

METODO:

A una muestra de sangre (aproximadamente 3 cc.) contenida en un tubo de ensayo, se adiciona una solución acuosa de Clorato de sodio (aproximadamente 2 cc.), se agita y se deja en reposo durante unos minutos.

TEMAS A REPASAR:

- Principales compuestos potencialmente Metahemoglobinizantes.
- Metahemoglobinemia: Datos Clínicos. Tratamiento.
- Nitritos y Nitratos. Uso Clínico.

