1° PARCIAL FISIOLOGÍA FARMACIA
23/09/2010

RESPUESTAS

1 pto

1.- A un paciente con una osmolaridad plasmática de 300 mosm/l y una relación VIC/VEC = 1,55, se le infunde una solución de SCN^- a una velocidad de 5 mg/min durante 4 hs, hasta lograr una concentración de estado estacionario = 60 mg/ml. Durante ese tiempo, se perdieron por orina 180 mg del indicador. Luego de este procedimiento se le adminstraron 600 ml de una solución de NaCl 850 mosm/l.

a) Calcule los volúmenes iniciales y finales de los compartimientos intra y extracelulares antes y después de la administración de la solución salina.

b) Calcule la osmolaridad plasmática luego de la administración de la solución salina.

$$VEC_i = \frac{Q_{inf} - Q_{exc}}{C_{ee}} = \frac{1200 - 180}{60} = \frac{1020}{60} = 17\,l \;/\; Osm_{pi} = 300\,mosm/l$$

$$\frac{VIC}{VEC} = 1,55 \longrightarrow VIC_i = 1,55 \times 17 = 26,35\,l \;/\; H_2O_{tot.fin} = 17 + 26,35 + 0,6 = 43,95\,l$$

$$\left.\begin{array}{l} Osmoles_{IC} = 300 \times 26,35 = 7905 \\ Osmoles_{EC\,final} = 5100 + 510 = 5610 \end{array}\right) \; Osm_f = \frac{7905 + 5610}{43,95} = 307,5\,mosm/l$$

$$VIC_f = \frac{7905}{307,5} = 25,7\,l \quad / \quad VEC_f = 43,95 - 25,7 = 18,25\,l.$$

2 ptos

2.- a) Para evaluar el manejo renal de una droga X que no se une a proteínas y es de bajo peso molecular, se la infunde a un animal de experimentación junto con inulina. X alcanza una concentración de estado estacionario de 2.5 mg/ml y su excreción urinaria es de 15 mg/min. La inulina alcanza una concentración de estado estacionario de 2 mg/ml y su excreción urinaria es de 8 mg/min. En función de estos datos calcule las cargas: filtrada y reabsorbida/secretada de X e inulina.

b) Para estimar el volumen de distribución de estas sustancias, se interrumpe la infusión y se recoge orina a partir de ese momento y por 24 hs (tiempo para que el organismo se depure totalmente de X y de inulina) obteniéndose los siguientes valores:

Vol. urinario: 10 ml

$[In]_o$: 12 mg/ml $[X]_o$: 37,5 mg/ml

Estime el volumen de distribución de X e inulina. Asumiendo que por el tiempo utilizado para alcanzar el estado estacionario, inulina alcanzó a distribuirse en cartílago, hueso y espacio transcelular, sugiera en qué espacio se distribuye X.

(a) $C_{F_{In}} = C_{E_{In}} = 8\,mg/min \;/\; C_{E_X} = 15\,mg/min$

$$C_{F_X} = 2,5\,mg/ml \cdot VFG = 2,5 \times C_{E_{In}} = 2,5 \cdot \frac{8\,mg/min}{2\,mg/ml} = 10\,mg/min$$

$$C_{S_X} = C_{E_X} - C_{F_X} = 15 - 10 = 5\,mg/min$$

(b) $$Vd_{In} = \frac{Q_{ee}}{C_{ee}} = \frac{12\,mg/ml \times 10\,ml}{2\,mg/ml} = 60\,ml$$

$$Vd_X = \frac{Q_{ee}}{C_{ee}} = \frac{37,5 \times 10}{2,5} = 150\,ml = VEC + VIC$$

3.- Indique si las siguientes situaciones afectarán las distintas variables que condicionan la respuesta contráctil ante un estímulo en músculo esquelético, en músculo liso gastrointestinal, y en músculo cardíaco. Justifique brevemente.

2 ptos

1. Aumento de la $[K^+]$ extracelular
2. Presencia de un inhibidor competitivo de los receptores nicotínicos
3. Presencia de un inhibidor de MLCK

	MUSC. ESQUEL.	MUSC. LISO	MUSC. CARDÍACO
Aumento K^+ extracel.	Em en reposo se acerca al umbral = + Excitable *Tetanización muscular*	Em en reposo se acerca al umbral = + Excitable *Mayor grado de contracción*	Em en reposo se acerca al umbral = + Excitable *Mayor frecuencia cardíaca*
Inhibid. competitivo recep. nicotínico	Menor grado de contracción	No afecta. No tiene receptores nicotínicos	No afecta. No tiene receptores nicotínicos
Inhibición MLCK	No se afecta el grado de contracción	Menor grado de contracción. No se puede fosforilar la cadena liviana de miosina.	No se afecta el grado de contracción

4.- Se verifican en un individuo las siguientes situaciones:

a) Inhibición del transporte de NaCl en las porciones más distales del TCP.

b) Ingesta de abundante cantidad de agua.

1 pto

Indique para cada caso, cómo encontrarán:

1) Los niveles plasmáticos de ADH

2) El clearance osmolar.

Justifique sus respuestas, explicando los mecanismos involucrados.

a) 1) **[ADH]p aumentada.**

La inhibición del transporte de NaCl en TCP distal produce una pérdida de NaCl y agua por orina (diuresis osmótica) que disminuye el VEC y la P(art). Esto es censado por voloreceptores (cambios en el VEC) y baroreceptores (cambios en el P(art)), los cuales aumentan los niveles sanguíneos de ADH. El aumento de ADH contribuye a normalizar el VEC y la P(art) reabsorbiendo agua en el TC.

a) 2) **El Cl_{OSM} aumenta.**

La pérdida de NaCl por orina conduce a un aumento de la $Q_{EXC(OSM)}$. Entonces:

$$\uparrow Cl_{OSM} = \frac{\dot{Q}_{EXC(OSM)} \uparrow}{[OSM]p}$$

b) 1) **[ADH]p disminuída.**

La ingesta de agua pura produce un una disminución de la osmolaridad plasmática, un aumento del VEC y un aumento de la P(art), los cuales son censados por osmoreceptores ([OSM]p), voloreceptores (cambios en el VEC) y baroreceptores (cambios en el P(art)), los cuales diminuyen los niveles sanguíneos de ADH. La disminución de ADH contribuye a eliminar agua libre de solutos por orina, normalizando la ([OSM]p, VEC y la P(art).

b) 2) **El ClOSM se mantiene constante o aumenta levemente.**

Como se elimina agua libre de solutos por orina, a $\dot{Q}_{EXC(OSM)}$ no se modifica, por lo que el ClOSM no se modifica. La [OSM]p disminuye levemente, pudiendo producir también un pequeño aumento del ClOSM.

$$\uparrow Cl_{OSM} = \frac{\dot{Q}_{EXC(OSM)}}{[OSM]p \downarrow}$$

Nota: Ambas respuestas (ClOSM normal o levemente aumentado) se consideraron correctas cuando fueron debidamente fundamentadas)

5.- Con el fin de evaluar si una droga (A) afecta la función renal, se trató un grupo de animales de experimentación (Tratado) con una solución de A, y otro grupo (Control) con el vehículo (solvente). Luego de un tiempo de tratamiento se les coinfundió inulina y PAH de modo de obtener concentraciones plasmáticas constantes de estas sustancias (In_{pl} y PAH_{pl}). En esas condiciones se recolectó orina durante 1h, y se determinó la concentración de In y PAH (In_o y PAH_o). Durante los mismos experimentos se tomaron muestras de sangre de arteria y vena renal, en las que se determinó la concentración de inulina (In_{ar} y In_{ven}). A continuación se detallan los datos obtenidos.

2 ptos

	Control	Tratado
In_{pl}= In_{ar} (mg/dl)	6,0	6,6
PAH_{pl} (mg/dl)	4,0	6,0
V_o (1h) (ml)	1,1	2,0
In_o (mg/ml)	6,22	3,76
PAH_o (mg/ml)	22,91	6,3
In_{ven} (mg/dl)	4,9	5,4

A) Calcule el Cl_{In} y Cl_{PAH} en ambos grupos.

B) Estime la VFG el FPR y la FF en ambos grupos.

C) Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, indique:
1. Si la droga A tiene algún efecto sobre la función renal y, en caso de que la tuviera, en que porción del nefrón estaría actuando.
2. Si el PAH es un buen estimador del flujo plasmático renal en estas condiciones.

(A) $Cl_{In\ cont} = \frac{6,22 \times 0,018}{0,06} = 1,9$ ml/min o 1,14 dl/h (4)

$Cl_{PAH\ cont} = \frac{22,91 \times 0,018}{0,04} = 10,5$ ml/min o 6,3 dl/h

$Cl_{In\ trat} = \frac{3,76 \times 0,033}{0,06} = 1,9$ ml/min o 1,14 dl/h

$Cl_{PAH\ trat} = \frac{6,3 \times 0,033}{0,06} = 3,5$ ml/min o 2,1 dl/h

(B) VFG = $Cl_{In} = 1,9$ ml/min / $FPR = \frac{Cl_{In}}{Ex} = \frac{1,9 \text{ ml/min}}{0,18} = 10,5$ ml/min

$FF = \frac{VFG}{FPR} = \frac{1,9}{10,5} = 0,18$

(C) 1.- Afecta el mecanismo secretor de PAH en TCP.
2.- No sirve ya que en estas condiciones su relac. de extracción es menor que 1.

6.- Una célula excitable (Em=-90mV; Eumbral:-60mV) en situación normal (I) es sometida a distintas situaciones experimentales (II ó III) luego de cada una de las cuales se le aplica un voltaje normalmente capaz de desatar un potencial de acción.
I) Situación normal
II) Agregado de inhibidor irreversible (bloqueante) del canal voltaje dependiente de Na^+
III) Agregado de inhibidor no competitivo de la bomba Na^+/K^+ ATPasa

2 ptos

a) Esquematizar en un gráfico *potencial* (*E*) versus *tiempo* (*t*) el cambio en el potencial transmembrana al estimular las células en las situaciones I, II y III indicando el/los posible/s cambio/s en Em y/o Eumbral respecto a la situación normal. Justificar brevemente.

b) Clasificar el tipo de transporte que realiza el Na^+ a través de la membrana en cada uno de los siguientes casos:
1) pasaje por medio del canal voltaje dependiente durante la depolarización
2) pasaje por medio de la bomba durante la repolarización

c) Graficar cómo cambiará el *flujo de sodio* respecto a su *concentración* en cada tipo de transporte del punto anterior en situación normal (I) y ante el agregado a la célula de los inhibidores de las situaciones II y III, respectivamente. Justifique brevemente.

a) La situación II conduce a que la célula no pueda desatar un PA al ser estimulada
La situación III conduce a que la célula tenga un pot de reposo mayor (menos negativo) debido a la contribución de la bomba en este potencial (retención de cargas positivas en el interior).

b1) difusión simple, transporte a favor de grad electroquímico a través de canal iónico
b2) difusión facilitada, transporte activo primario (bombeo en contra de gradiente electroquímico)

c) en la difusión simple el aumento del flujo es directamente prop a la concentración, la situación II conduce a una imposibilidad de ése trasporte (la gráfica es el eje x).
En el trasporte activo primario (dif facilitada), el aumento del flujo es michaeliano, la situación III conduce a una disminución de Vmax (inhibición no competitiva).