

**I. A.** Una droga con efectos en el sistema gastrointestinal como **inhibidor competitivo de secretina** es ensayada en diversos estudios a partir de su administración intravenosa.

Indicar, de acuerdo a la acción de esta droga, si cada uno de los resultados experimentales obtenidos a continuación es “ESPERABLE” ó “NO ESPERABLE”, justificando brevemente cada respuesta.

- a) Al administrar la droga junto con una dieta completa en un grupo de animales normales, las heces de los mismos no contienen cantidades apreciables de grasas, proteínas y almidón intactos (no digeridos).
- b) Al comparar el efecto de la droga sobre la secreción ácida estomacal en animales tratados y animales controles, se observa que, en los tratados, la secreción ácida se incrementa significativamente.
- c) El flujo biliar independiente de sales biliares en animales tratados con dicha droga resulta menor que el de animales que reciben una solución con el vehículo.
- d) La activación del tripsinógeno en el duodeno de los animales tratados con la droga es similar a la activación de esta proenzima en el duodeno de los animales controles.

**B.** Dibuje en un gráfico las curvas que describen la variación de “**la velocidad de secreción de  $\text{HCO}_3^-$  ductular pancreática**” (respuesta) en función de “**la dosis de secretina**” para un **animal normal** y para un **animal tratado** con la droga en cuestión (ítem A). Justifique brevemente.

A.

- a) NO ESPERABLE. La digestión enzimática en intestino por medio de las enzimas pancreáticas requiere un pH óptimo que es conseguido, fundamentalmente, por medio de las secreciones acuosas alcalinas ductulares pancreática y biliar que son estimuladas por secretina. La disminución de la acción de secretina en los animales tratados conduce a disminución de la digestión y aparición de macromoléculas intactas en heces.
- b) ESPERABLE. La disminución de la acción de secretina en animales tratados conduce a disminución del efecto inhibitorio de esta hormona sobre células G y por ende mayor gastrina circulante que en animales controles. La secreción parietal está más estimulada (menos inhibida) en los animales tratados.
- c) ESPERABLE. La disminución de la acción de secretina en animales tratados conduce a disminución de la activación del flujo biliar ductular (es parte del FBISB) que es normalmente activado por esta hormona. Los animales tratados presentarán menor flujo biliar independiente de sales biliares respecto a los animales controles.
- d) NO ESPERABLE. La activación de tripsinógeno por enteroquinasa y luego por tripsina (autocatalíticamente) requieren pH alcalino -la tripsina posee un pH opt. de 8- (provisto por  $\text{HCO}_3^-$  de las secreciones acuosas alcalinas pancreática y biliar, ídem ítem a).

B. El gráfico dosis-respuesta es una curva sigmoidea cuyos parámetros característicos son la respuesta máxima (la respuesta se vuelve constante independientemente de la dosis) y la K (dosis que produce una respuesta igual a la mitad de la respuesta máxima). En presencia de un inhibidor competitivo (la droga A es un inhibidor competitivo de secretina), la curva disminuye su K y se desplaza a la derecha sin cambiar la respuesta máxima.

2. Un asa intestinal aislada “in situ” que mantiene su irrigación sanguínea intacta, es perfundida intraluminalmente con solución fisiológica conteniendo un soluto no permeable (S) junto con glucosa (G) y fructosa (F). La concentración inicial de S y G y F en la solución infundida y la concentración final medida en la solución recogida luego de atravesar el asa intestinal son las siguientes:

	Concentraciones iniciales (mg/dL)	Concentraciones finales (mg/dL)
S	20	40
G	50	50
F	30	30

Indique, justificando brevemente su respuesta, cómo espera que cambien las concentraciones finales de S y G y F (aumento, disminución o no cambio) luego del agregado en forma separada a la solución de perfusión de las siguientes sustancias:

- a) Toxina colérica.
  - b) Acabosa, un inhibidor selectivo de glucoamilasa.
  - c) 2,5-Anhidromanitol, un potente inhibidor de GLUT5.
- a) **Concentraciones finales de S, F y G disminuidas:** La toxina colérica incrementa la secreción de agua por las células de las criptas de Lieberkühn a través de la activación de la adenilato ciclasa y la consecuente elevación de los niveles de AMPc intracelular. Eso provocará una disminución de las concentraciones finales de S, F y G por dilución.
  - b) **Concentraciones finales de S, F y G sin cambio:** La glucoamilasa del ribete en cepillo hidroliza a la maltosa y maltotriosa provenientes de la degradación del almidón por la  $\alpha$ -amilasa, liberando como productos monómeros de glucosa, listos para su absorción. Como en este caso se perfunde glucosa como monómero, no requerirá metabolización para absorberse, y las concentraciones de G (ni las de S o F) cambian.
  - c) **Concentración final de F aumentada, y concentraciones finales de S y G sin cambio:** GLUT5 transporta selectivamente F del lumen intestinal al citosol del enterocito. La inhibición de GLUT5 impedirá por lo tanto la captación de F solamente, la cual verá aumentada sus concentraciones finales por esa razón.

3. Indique cómo espera encontrar (aumentada, disminuída o sin cambio) las **pendientes** de la **fase rápida y lenta** del decaimiento de **BSF** y en los siguientes pacientes, comparadas con las de un individuo normal, justificando en cada caso su respuesta:

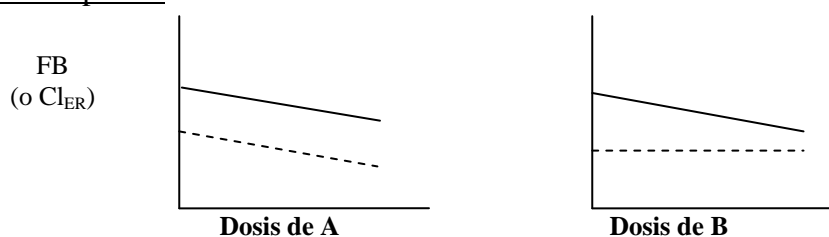
- a. Paciente que presenta un déficit genético parcial en la síntesis de UDP-glucuronosil transferasa hepática.  
*La pendiente de fase rápida ( $\alpha$ ) no estará modificada para ninguno de los dos compuestos. Disminuirá la pendiente de fase lenta ( $\beta$ ) para [ $^3$ H] Bilirrubina debido a que requiere ser conjugada con ácido glucurónico mediante la UDP-*

glucuronosil transferasa para poder ser excretada al canalículo biliar a través de Mrp2.

La pendiente de fase lenta para BSF no se verá afectada dado que su conjugación con glutathione es catalizada por la glutathione S-transferasa (GST).

- b. Paciente que presenta una alteración genética en la síntesis de MRP2.  
*No se afecta la pendiente  $\alpha$  para BSF y [ $^3\text{H}$ ] Bilirrubina.  
 La alteración genética en la síntesis de MRP2, encargado del transporte canalicular de aniones orgánicos conjugados, lleva a una disminución en el transporte canalicular de ambos compuestos, con lo cual disminuye la pendiente  $\beta$  de decaimiento plasmático de los mismos.*
- c. Paciente con una enfermedad colestásica debida a una alteración genética en la síntesis de BSEP.  
*La alteración genética en la síntesis de BSEP lleva a una alteración en el transporte canalicular de sales biliares, sin verse afectado ninguno de los procesos de transporte de BSF y [ $^3\text{H}$ ] Bilirrubina, con lo cual no modificarán ni  $\alpha$ , ni  $\beta$  para ambos compuestos.*
- d. Paciente en tratamiento con una droga que compite por el transportador basolateral de aniones orgánicos (OATP).  
*OATP es el transportador basolateral encargado de la captación por los hepatocitos de aniones orgánicos como BSF y [ $^3\text{H}$ ] Bilirrubina, con lo cual la presencia de una droga que compite con ellos por este transportador lleva a una disminución de la pendiente  $\alpha$  de sus decaimientos plasmáticos. No se verá afectada la pendiente  $\beta$  de BSF y [ $^3\text{H}$ ] Bilirrubina.*

4. a) De acuerdo a los gráficos de flujo biliar total (—) y de “clearance” de eritritol (-----) en función de la administración a dosis crecientes de las sustancias A y B, indique qué **fracción/es del flujo biliar total** son modificados por las mismas, justificando brevemente su respuesta.



- b) Calcule todas las **fracciones del flujo biliar** en la situación control (sin administración de sustancia alguna) y luego de la administración de A y B a una dosis de 10 mg, utilizando los valores indicados en la siguiente tabla:

	Control	A (10 mg)	B (10 mg)
Flujo biliar ( $\mu\text{L}/\text{min}$ )	2,4	2,0	1,9
$[\text{eritritol}]_{\text{bilis}}/[\text{eritritol}]_{\text{plasma}}$	0,75	0,70	0,95
$[\text{SB}]$ ( $\text{nmol}/\mu\text{L}$ ) en bilis	10,875	13,050	13,737
Ef. colerética ( $\mu\text{L}/\text{nmol SB}$ )	0,0345	0,0345	0,0345

c) Proponga al menos un **mecanismo de acción** que explique los efectos producidos por la administración de A y B, de acuerdo a los resultados obtenidos en el ítem b.

a) La substancia A disminuye FBC sin afectar el FD. En la gráfica se observa una caída paralela de FB y FBC

La substancia B disminuye FD sin afectar FBC. Al aumentar B no se modifica FBC y sí disminuye FB

b)

	Control	A	B
FBC	1.8 $\mu\text{L}/\text{min}$	1.4 $\mu\text{L}/\text{min}$	1.8 $\mu\text{L}/\text{min}$
FD	0.6 $\mu\text{L}/\text{min}$	0.6 $\mu\text{L}/\text{min}$	0.1 $\mu\text{L}/\text{min}$
FBDSB	0.9 $\mu\text{L}/\text{min}$	0.9 $\mu\text{L}/\text{min}$	0.9 $\mu\text{L}/\text{min}$
FBISB	1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$	1.1 $\mu\text{L}/\text{min}$	1.0 $\mu\text{L}/\text{min}$
FBCISB	0.9 $\mu\text{L}/\text{min}$	0.5 $\mu\text{L}/\text{min}$	0.9 $\mu\text{L}/\text{min}$

c) **A afecta FBCISB**, por lo que puede haber alterado la excreción canalicular de  $\text{HCO}_3^-$  o glutatión. La alteración podría estar a nivel de MRP2 o de AE2.

**B afecta FD**, una causa posible es la inhibición de la acción de secretina.

5. Indique cómo se modifica el gasto cardíaco en las siguientes situaciones, explicando los mecanismos involucrados:

a. Administración de un bloqueador de los receptores colinérgicos.

b. Administración de una sustancia que mimetiza los efectos de la noradrenalina sobre los receptores  $\beta$ .

c. Deshidratación severa.

Gasto cardíaco (GC) = frecuencia cardíaca (FC) x volumen latido (VL)

a. El principal efecto de la acetil colina es la disminución de la FC. El mecanismo involucrado es la activación de canales de  $\text{K}^+$  inducida por la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos de las fibras del nódulo sinoauricular. El aumento en la permeabilidad al  $\text{K}^+$  induce hiperpolarización de estas células, y la consiguiente disminución en la frecuencia de descarga de potenciales de acción. Por lo tanto, **la inhibición competitiva de la unión de acetilcolina a sus receptores conducirá a un aumento de la FC y, por lo tanto, del GC.**

b. La adrenalina y noradrenalina tienen efectos ino- y cronotrópicos positivos. El aumento en la fuerza de contracción de las fibras auriculares (1) y ventriculares (2) se debe al aumento en la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  durante la meseta de la estimulación muscular. Esto lleva a un llenado ventricular más eficiente durante la diástole (1), y al desarrollo de una mayor presión ventricular (2), durante la sístole. Ambos efectos conducen -para un mismo tiempo de duración del ciclo- a un aumento del VL. El aumento en la FC se debe al aumento en la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Na}^+$  (canales lentos) durante la fase 0 en las células del nódulo sinoauricular, lo que aumenta la pendiente de esa fase. Por lo tanto **la administración de un agonista  $\beta$  de la noradrenalina conduce a un aumento del GC.**

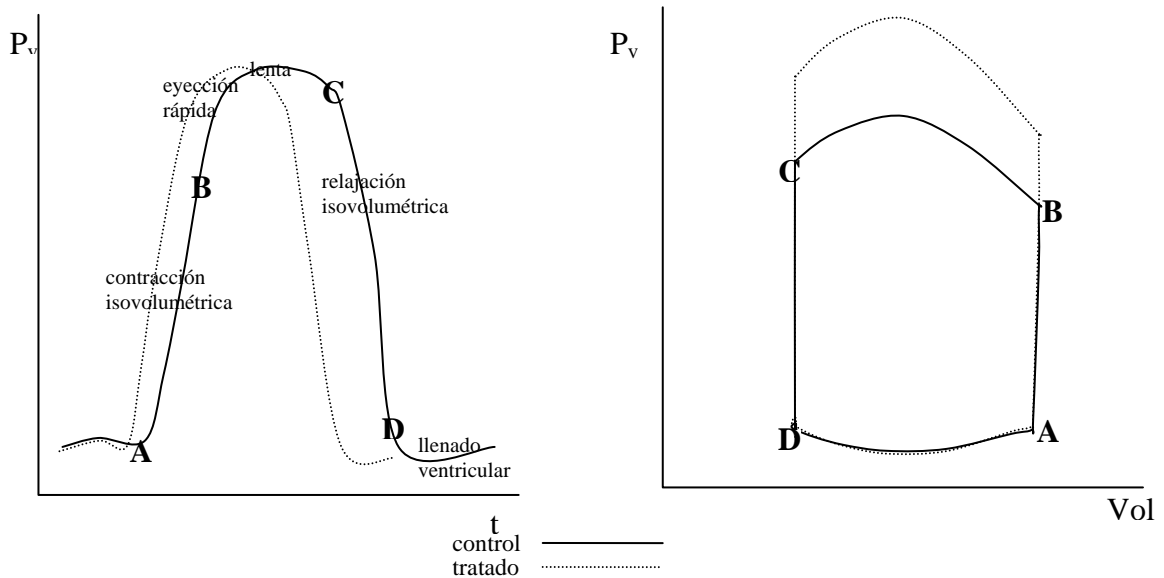
c. Una deshidratación severa induce una disminución del VEC y, por lo tanto, de la volemia. Esto lleva a una disminución del retorno venoso, y disminución del cargado ventricular durante la diástole. La consecuente disminución del volumen de fin de lleno implica una disminución del VL durante la sístole, y la disminución del GC.

Grafique los siguientes parámetros en situaciones controles y en las situaciones indicadas. Justifique brevemente las diferencias en ambos casos:

1. Presión ventricular en función tiempo durante el ciclo cardiaco en la situación a.
2. Presión ventricular en función del volumen durante el ciclo cardiaco en la situación b.

1. Situación A: El aumento en la FC se debe a que cada ciclo cardiaco se desarrolla en un tiempo menor

2. Situación B: El aumento de la fuerza de contracción implica el desarrollo una mayor presión en la sístole ventricular. Los cambios de volumen dependen de un balance entre el menor tiempo de duración de cada fase por el aumento de la frecuencia, y la mayor eficiencia de llenado ventricular (fase D-A) y de eyección (fase B-C).



A, cierre válvula mitral; B, apertura válvula aórtica; C, cierre válvula aórtica; D, apertura válvula mitral

6. En una situación normal, calcule la **presión efectiva de filtración** en el lado arterial de un capilar sabiendo que la presión intracapilar es de 35 mm Hg, la presión intersticial es de 0 mmHg, la presión oncótica capilar es de 26 mm Hg y la presión oncótica del liquido intersticial es de 7 mmHg. Indique el sentido del flujo de liquido (filtración o absorción). Si se produce una alteración en el organismo en estudio que eleva la presión oncótica capilar al valor de 30 mm Hg manteniéndose los otros parámetros en sus valores normales, calcule la presión efectiva de filtración en esta nueva situación. Indique si se modificará el sentido del flujo de líquidos (absorción o filtración).

$P_{hc} = 35$

$\Phi_i = 0$

$\Pi_c = 26$

$\Pi_i = 7$

$PEF = (P_{hc} + \Pi_i) - (\Phi_i + \Pi_c) = 35 + 7 - 0 - 26 = 16 \text{ mm Hg}$ , Sentido: FILTRACIÓN

$\Pi_c = 30$

$PEF = 35 + 7 - 0 - 30 = 12 \text{ mm Hg}$

Sentido: **FILTRACIÓN** (no se modifica)

7. Completar el siguiente párrafo:

En una vía de señales, el ligando se une a un **receptor**, que activa y modifica a los **2dos mensajeros** intracelulares.

Las tres principales enzimas de amplificación son: a) **adenilato ciclasa**, que forma AMPc, b) **guanilato ciclasa**, que forma GMPc y c) **fosfolipasa C**, que transforma un **fosfolípido** de la membrana celular en dos moléculas de segundos mensajeros diferentes.

La enzima **PKA/PKC** que es activada por unión de **AMPc/Ca ó DAG** su subunidad regulatoria- agrega el grupo funcional fosfato a su sustrato a partir de **ATP**. Las hormonas **peptídicas** se unen a sus receptores ubicados en la membrana plasmática de las **células blanco**, y se transportan en sangre **disueltas en plasma**.