

MEMORIA DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO ID 2018/168 “MEJORA DOCENTE EN LA IMPARTICIÓN DE PRÁCTICAS DE FARMACOLOGÍA, AVANZANDO EN EL USO DE PROGRAMAS INFORMÁTICOS Y SISTEMAS DE SIMULACIÓN”

Persona de contacto: Dra. Mónica García Domingo en un equipo compuesto por Dra. Mónica García Domingo, Dra. Miriam Gómez Roso, Dr. José Ángel García Pedraza, Dra. Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, Dra. Asunción Morán Benito y Dra. María Luisa Martín Calvo.

INFORME:

La incorporación de programas informáticos de simulación para el aprendizaje práctico de la Farmacología evita el uso de animales de experimentación, que tantos problemas éticos y morales genera. Además, este tipo de recursos educativos y didácticos despiertan el interés de los estudiantes y les permiten realizar experimentos en más corto tiempo dando posibilidad de repetirlos a demanda del propio estudiante. Todo ello hace que sean de utilidad para comprender el mecanismo de acción, las acciones farmacológicas y los efectos adversos de los fármacos, reforzando el aprendizaje visual y lógico de las modificaciones que los fármacos inducen en los diferentes tejidos, sistemas o aparatos.


En este proyecto de innovación docente ID 2018/168 se solicitó ayuda económica destinada al pago de las licencias o a la adquisición de un ordenador portátil que utilizaríamos como ordenador “maestro” en las sesiones que desarrollaremos en las aulas de informática. Dado que el proyecto ha sido concedido en diciembre de 2018 y sin ayuda económica, el equipo de trabajo ha contactado con la Universidad de Strathclyde Glasgow para la obtención de licencias gratuitas de programas de simulación y, dentro de la cronología planteada en la solicitud inicial se han ejecutado los siguientes pasos:

1. El grupo de profesores de este equipo de trabajo ha revisado exhaustivamente el programas de “Strathclyde Pharmacology Simulations” (http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/software_sims.htm), eligiendo el programa “Virtual Organ Bath” OBSim para evaluar aquellas partes que resulten de interés educativo en Farmacología, centrándose inicialmente en Farmacología I, II y III

del Grado en Farmacia, para posteriormente ampliar su utilización, si procede, a asignaturas de Farmacología impartidas en Máster.

2. “Virtual Organ Bath” es un programa de simulación “in vitro” en tejido/órgano aislado que permite trabajar con:
 - a. Íleo de cobaya.
 - b. Músculo esquelético de pollo (*Biventer cervicis*).
 - c. Anillo arterial de conejo.
 - d. Yeyuno de conejo.
3. La decisión inicial del grupo de trabajo ha sido poner a punto los protocolos de prácticas para trabajar con íleo de cobaya y músculo esquelético de pollo en la asignatura Farmacología I, impartida en el primer cuatrimestre de 4º curso del Grado en Farmacia, y anillo arterial de conejo para la asignatura Farmacología II, impartida en el segundo cuatrimestre del 4º curso del Grado en Farmacia.
4. Se ha diseñado una guía específica para cada tipo de tejido (se adjunta a esta memoria – ver anexo I - guía realizada para la práctica de simulación en íleo de cobaya), donde se incluye la metodología de trabajo que en todos los casos incluirá los siguientes apartados:
 - a. Introducción y descripción del programa.
 - b. Protocolo experimental:
 - i. Descripción detallada de la realización de los experimentos.
 - ii. Obtención y análisis de datos.
 - c. Propuesta experimental a desarrollar por los estudiantes.
5. Se ha solicitado al técnico de aulas de informática de la Facultad de Farmacia, a través de la apertura de una incidencia en la parte de la web “Soporte de servicios informáticos de la USAL”, la instalación del software “Virtual Organ Bath” en todos los ordenadores de las aulas de informática de la Facultad de Farmacia, para que puedan ser utilizados en las prácticas a partir del curso 2019-2020. La instalación se está llevando a cabo en la actualidad (incidencia abierta y aceptada) por dicho técnico (periodo en el que, al disminuir las horas lectivas en dichas aulas, el técnico puede realizar la instalación fácilmente).

Soporte 1.2.0
Servicios Informáticos, CPD



MÓNICA GARCÍA DOMINGO - Usuario
08-07-2019 13:20
[Imprimir]

Mi Vista | Ver Incidencias | Documentos | FAQ | Mi NUEVA Incidencia | Cerrar Sesión
Incidencia # Ir a Incidencia

Vistas recientemente: 0081483

Ver Detalles de la Incidencia [Ir a Notas]
[Imprimir]

ID	Tema	Fecha de Envío	Última actualización	Usuario
081483	Instalación de Software: Aulas Farmacia	20-05-2019 11:03	26-06-2019 12:35	MÓNICA GARCÍA DOMINGO

Estado	aceptada	Tiempo Computable	26h 47m 2s	Edificio	Facultad de Farmacia
Resolución	abierta	Prioridad	ninguna	Teléfono/ Despacho	EXT:4843 /

Resumen	0081483: Instalación de un software (Virtual Organ Bath) para las prácticas de Farmacología I
Descripción	A través del siguiente enlace se accede a varios software gratuitos: http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/software_sims.htm [*] El programa que queremos que quede instalado en los ordenadores de las aulas de informática es el denominado Virtual Organ Bath, para utilización del mismo durante todas las prácticas de Farmacología I.
Modelo de Hardware	PC
Fecha Solicitada	01-10-2019
Hora Solicitada	8.00
Número de Alumnos	35
Programas Requeridos	Virtual Organ Bath
Asignatura	Farmacología I
Código de la Asignatura	100130
Titulación	Grado en Farmacia
Archivos Adjuntos	

Fig.1: Copia de la incidencia abierta para la instalación del software.

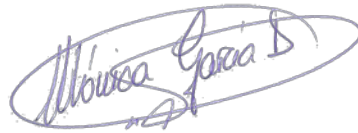
A partir del curso 2019-2020, en el que los protocolos/guías serán añadidos al cuaderno de prácticas que disponen los estudiantes, comenzarán a impartirse estas prácticas simuladas.

Con ello, también se dará cumplimiento a la normativa vigente sobre el uso de animales de experimentación en prácticas de laboratorio y, concretamente al “Principio de las tres erres” (reducción, reemplazo y refinamiento). La incorporación de la práctica simulada de fleo de cobaya hará que haya una reducción en el número de animales utilizados en prácticas de laboratorio para Farmacología I, ya que se dejará de impartir la práctica “duodeno de rata” en laboratorio.

Por la experiencia que tenemos de la utilización de un software adquirido hace unos años a través de la financiación conseguida en la convocatoria de 2010, el uso de métodos alternativos como las simulaciones de experimentos farmacológicos por ordenador, resulta ser un recurso educativo de gran aceptación, especialmente en la formación práctica.

Esperamos por tanto una mejora significativa en la aceptación por parte de los estudiantes a la hora de la realización de las prácticas y, sobre todo, un refuerzo en la adquisición de las competencias que persiguen las asignaturas de Farmacología.

En Salamanca, a 9 de julio de 2019

A handwritten signature in blue ink, enclosed in a hand-drawn oval. The signature reads "Mónica García Domingo".

Fdo.: Mónica García Domingo

Anexo I: Guía realizada para la práctica de simulación en íleo de cobaya



DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA Y FARMACOLOGÍA
FARMACOGNOSIA Y FARMACOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Curso Académico 2019-2020

SIMULACIÓN DE EXPERIMENTOS FARMACOLÓGICOS EN BAÑOS DE ÓRGANOS

Experimentos con programas de simulación de baños de órgano

“Virtual Organ Bath” OBSim, de la Universidad Strathclyde

Acceso gratuito:

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

SIMULACIÓN - ILEON DE COBAYA -

[A]

[1] Tissue Type: Guinea Pig Ileum

[2] Stimulation: On (Nerve 10V, 1ms)

[3] Agonists: Histamine, Stock Soln. 1E-3 M, Volume 0,05 ml

[4] Reservoir: Flush Reservoir to Bath, Clear Drugs from Res., Salt solution: Krebs-Henseleit (normal)

[B]

[1] Tissue Type: Guinea Pig Ileum

[2] Stimulation: On (Nerve 10V, 1ms)

[3] Agonists: Histamine, Stock Soln. 1E-3 M, Volume 0,05 ml

[4] Reservoir: Flush Reservoir to Bath, Clear Drugs from Res., Salt solution: Krebs-Henseleit (normal)

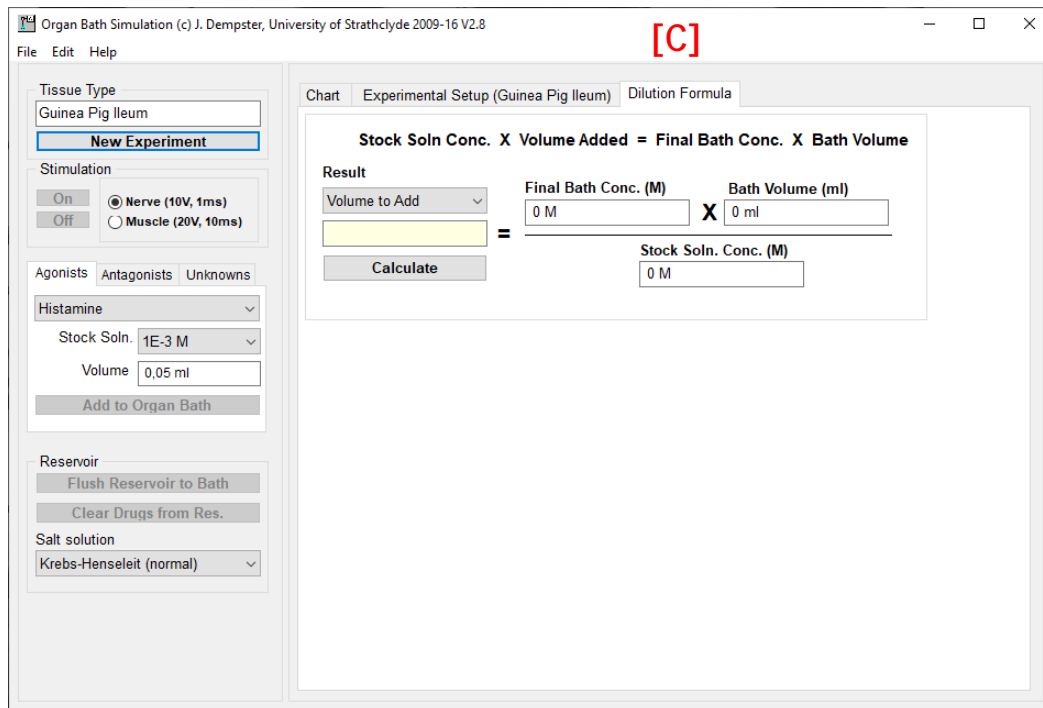
[5] Start Time: 0 s, Window Size: 100,0 s

[6] Add to Organ Bath

[7] F gms

0 gms

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 s



En la última versión del programa, 2009-16 V2.8, una tercera pantalla "Dilution Formula", permite calcular directamente el volumen a incorporar, la concentración final que se obtiene en el baño o la concentración de partida a incorporar.

I.- DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA

La pantalla inicial del programa permite [A] visualizar la representación del montaje experimental del preparado seleccionado en un baño de órganos [Experimental Setup], [B] iniciar un experimento [Chart] activando la tecla [Record] o [C], hacer los cálculos correspondientes a las concentraciones y volúmenes de agonista/antagonistas a añadir en cada caso.

[1]

Tipo de tejido [Tissue Type], cuatro opciones que se visualizan en un desplegable al activar la tecla [New experiment]. Seleccionar Guinea Pig ileum. Una vez seleccionado el tejido o experimento a realizar, activar OK.

[2]

El programa permite trabajar con diferentes **Agonistas** (Histamina, Carbacol, Morfina, Loperamida, Acetilcolina, Pilocarpina) y **Antagonistas** (Mepiramina, Atropina, Tubocurarina, Naloxona, Hioscina). Los agonistas se añaden siempre al baño de órganos, mientras que los antagonistas pueden incorporarse al baño o al propio reservorio. Igualmente permite diseñar experimentos con fármacos desconocidos (Drug 1, Drug 2, Drug A, Drug B, Drug C y Drug D).

[3]

En cada caso permite seleccionar diferentes concentraciones [Stock Soln.] y volúmenes en ml desde 0,01 hasta un máximo de 1 ml [Volume]. Para calcular la concentración debe tenerse en cuenta que el volumen total del baño es de 10 ml.

[4]

Se dispone de un reservorio, de 100 ml de solución Krebs, para realizar el lavado de la preparación [Flus Reservoir to Bath] [4a] en los momentos del experimento que se decida. Cuando se pretenda eliminar un antagonista que se haya incorporado al reservorio en lugar de al baño de órganos, se activará la tecla [Clear drugs from Res.] [4b].

[5]

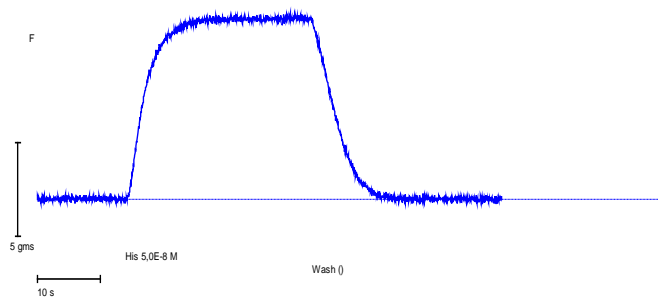
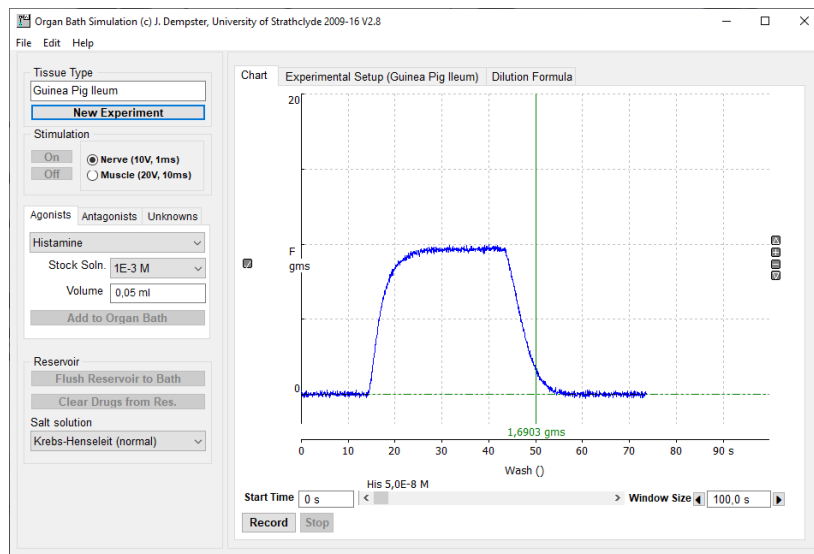
Para iniciar un experimento, hay que activar la tecla [Record]. Tras su activación comienza el trazado de la línea base, y una vez estabilizada permite la adición de los fármacos al baño, activando la tecla [Add to Organ Bath] [6].

[7]

En ese momento se elige la **concentración** y el **volumen** a añadir, se deja actuar unos segundos y se continua, bien con lavado [4] o bien con la adición de otra concentración del mismo o de otro fármaco [6].

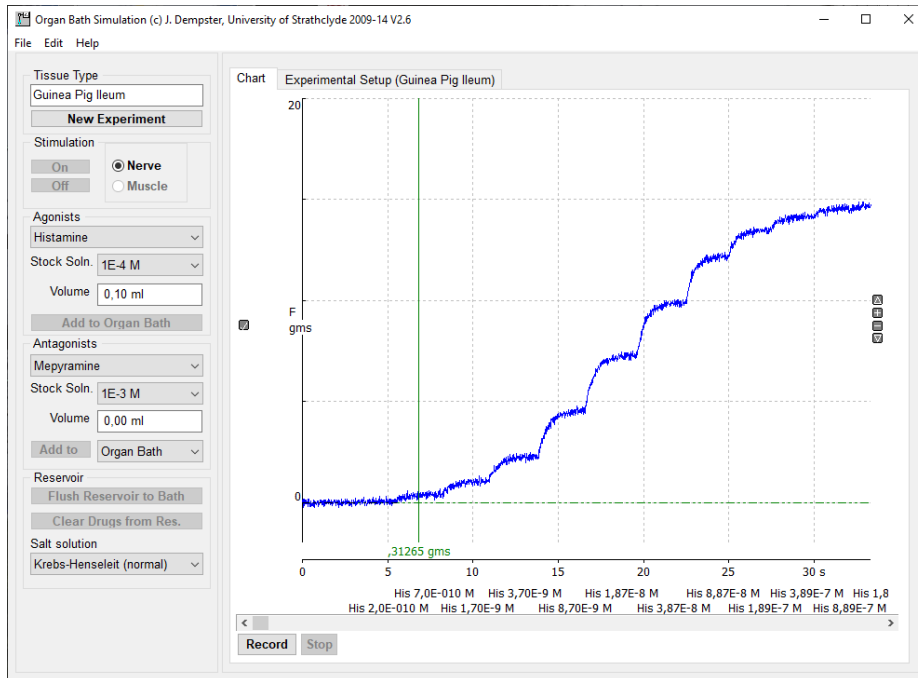
El gráfico registrado tras la incorporación al baño de agonistas, muestra, en abscisas, el tiempo en minutos, y a medida que se incorporan diferentes dosis de fármacos al baño, se anotan automáticamente las concentraciones. En ordenadas se representa la fuerza de contracción en gramos. La línea vertical verde que se visualiza en pantalla, se desplaza y nos permite obtener la fuerza de contracción para cada dosis de agonista incorporado.

Ejemplo de contracción inducida por Histamina

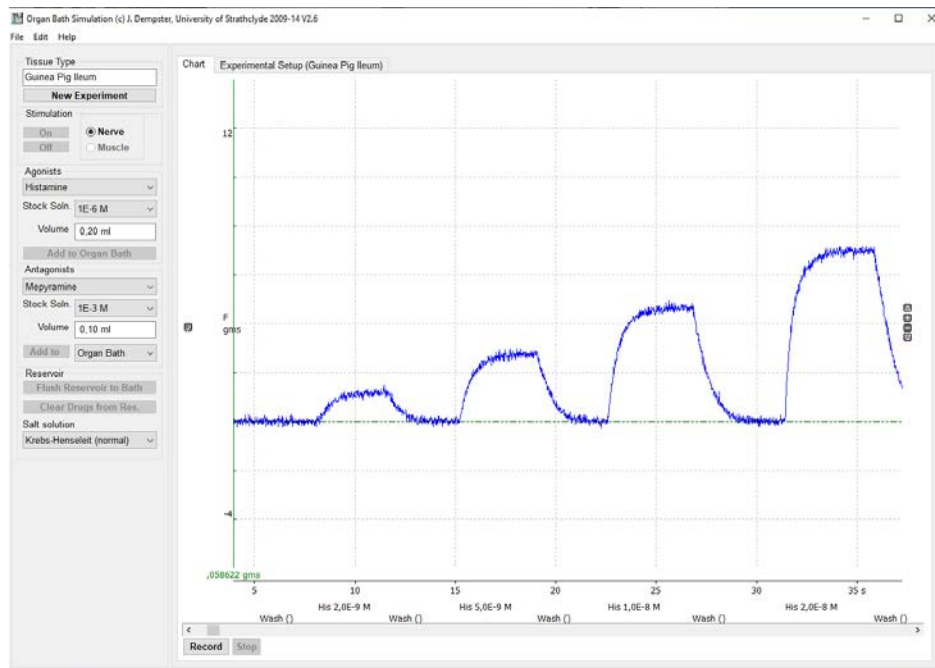


Pueden construirse curvas dosis-respuesta a los diferentes agonistas, tanto acumuladas como no acumuladas.

Registro de una Curva dosis respuesta a Histamina, acumulada



Registro de una Curva dosis respuesta a Histamina, no acumulada



II.- PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Esta preparación simulada permite construir curvas dosis respuestas a agonistas de dos sistemas de receptores diferentes, colinérgicos y de histamina, los cuales inducen tras su activación, contracción del músculo liso.

El análisis de las curvas obtenidas con agonistas del mismo sistema de receptores permite calcular y comparar entre sí la potencia de dichos agonistas.

A su vez, haciendo uso de los diferentes antagonistas, permite analizar los mecanismos de acción responsables de la contracción muscular inducida por cada agonista.

Igualmente existe la posibilidad de hacer experimentos con estimulación nerviosa, la contracción en este caso se debe a la liberación de acetilcolina por lo que se inhibe con los antagonistas muscarínicos, atropina e hioscina, administradas antes de la estimulación o después, pero no con el resto de antagonistas. En este tipo de experimentos pueden igualmente analizarse la actividad inhibidora de fármacos morfínicos y la participación en dicha inhibición de los receptores morfínicos de tipo μ .

1.- Experimentos destinados a la Realización de Curvas dosis respuesta de agonistas solos o en presencia de un antagonista

Curvas dosis-respuesta a Agonistas colinérgicos muscarínicos [Acetilcolina, Carbacol, Pilocarpina]. Cálculo de DE50 - Comparación de potencia entre agonistas del mismo sistema de receptores

Concentración (M)	Volumen (ml)	Concentración final (M)	Acetilcolina		Carbacol		Pilocarpina	
			Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx
10 ⁻⁸	0.1	1x10 ⁻¹⁰	0,1369		0,147		0,068	
10 ⁻⁸	0.2	2x10 ⁻¹⁰	0,547		0,410		0,097	
10 ⁻⁸	0.5	5x10 ⁻¹⁰	1,279		1,270		0,156	
10 ⁻⁷	0.1	1x10 ⁻⁹	2,569		2,393		0,195	
10 ⁻⁷	0.2	2x10 ⁻⁹	4,553		4,211		0,224	
10 ⁻⁷	0.5	5x10 ⁻⁹	7,445		7,298		0,449	
10 ⁻⁶	0.1	1x10 ⁻⁸	9,780		9,428		0,791	
10 ⁻⁶	0.2	2x10 ⁻⁸	11,461		11,216		1,582	
10 ⁻⁶	0.5	5x10 ⁻⁸	12,877		12,623		3,52	
10 ⁻⁵	0.1	1x10 ⁻⁷	13,18		13,366		5,491	
10 ⁻⁵	0.2	2x10 ⁻⁷	13,552		13,649		8,158	
10 ⁻⁵	0.5	5x10 ⁻⁷	13,749		13,718		11,148	
10 ⁻⁴	0.1	1x10 ⁻⁶	13,923		13,747		12,555	
10 ⁻⁴	0.2	2x10 ⁻⁶	13,864		13,800		13,483	
10 ⁻⁴	0.5	5x10 ⁻⁶	13,961		14,151		13,880	
10 ⁻⁴								

Curvas dosis-respuesta a Acetilcolina en presencia de tres dosis diferentes de Atropina.
Antagonismo competitivo - Cálculo pA_2 -

Concentración (M)	Volumen (ml)	Concentración final (M)	Atropina 1 (10^{-9} M)		Atropina 2 (10^{-8} M)		Atropina 3 (10^{-7} M)	
			Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx
10^{-8}	0.1	1×10^{-10}	0,166		0,068		0	
10^{-8}	0.2	2×10^{-10}	0,381		0,390		0	
10^{-8}	0.5	5×10^{-10}	1,455		1,277		0,048	
10^{-7}	0.1	1×10^{-9}	1,602		0,351		0,111	
10^{-7}	0.2	2×10^{-9}	2,960		0,635		0,103	
10^{-7}	0.5	5×10^{-9}	5,666		1,338		0,111	
10^{-6}	0.1	1×10^{-8}	8,216		2,432		0,302	
10^{-6}	0.2	2×10^{-8}	10,396		4,230		0,732	
10^{-6}	0.5	5×10^{-8}	12,780		7,572		1,475	
10^{-5}	0.1	1×10^{-7}	13,512		9,760		2,403	
10^{-5}	0.2	2×10^{-7}	13,942		11,490		4,338	
10^{-5}	0.5	5×10^{-7}	14,382		12,877		7,278	
10^{-4}	0.1	1×10^{-6}	14,343		13,425		9,399	
10^{-4}	0.2	2×10^{-6}					11,119	
10^{-4}	0.5	5×10^{-6}					12,272	
10^{-3}	0.1	1×10^{-5}					12,975	

Curvas dosis-respuesta de Acetilcolina en presencia de diferentes Antagonistas:
Mepiramina, Hioscina, Naloxona (10^{-9} M)

Concentración (M)	Volumen (ml)	Concentración final (M)	Mepiramina		Hioscina		Naloxona	
			Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx
10^{-8}	0.1	1×10^{-10}						
10^{-8}	0.2	2×10^{-10}						
10^{-8}	0.5	5×10^{-10}						
10^{-7}	0.1	1×10^{-9}						
10^{-7}	0.2	2×10^{-9}						
10^{-7}	0.5	5×10^{-9}						
10^{-6}	0.1	1×10^{-8}						
10^{-6}	0.2	2×10^{-8}						
10^{-6}	0.5	5×10^{-8}						
10^{-5}	0.1	1×10^{-7}						
10^{-5}	0.2	2×10^{-7}						
10^{-5}	0.5	5×10^{-7}						

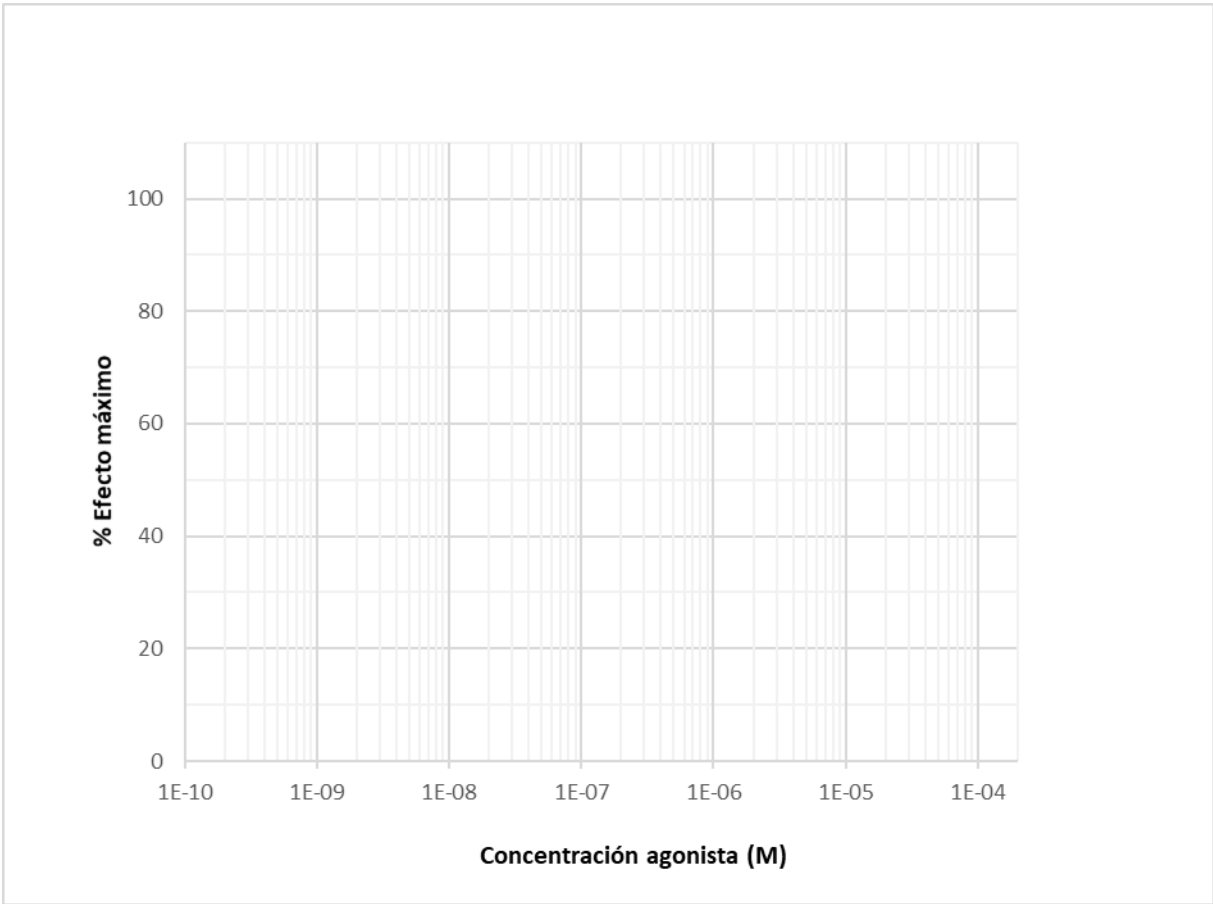
Curvas dosis-respuesta de Histamina sola y en presencia del antagonista Mepiramina

Concentración (M)	Volumen (ml)	Concentración final (M)	Control		Mepiramina	
			Respuesta (g)	% Emáx	Respuesta (g)	% Emáx
10^{-7}	0.1	1×10^{-9}	0	0,00		
10^{-7}	0.2	2×10^{-9}	1,208	8,67		
10^{-7}	0.5	5×10^{-9}	2,8041	20,13		
10^{-6}	0.1	1×10^{-8}	4,9536	35,55		
10^{-6}	0.2	2×10^{-8}	7,1324	51,19		
10^{-6}	0.5	5×10^{-8}	9,9853	71,67		
10^{-5}	0.1	1×10^{-7}	11,676	83,80		
10^{-5}	0.2	2×10^{-7}	12,604	90,46		
10^{-5}	0.5	5×10^{-7}	13,112	94,11		
10^{-4}	0.1	1×10^{-6}	13,803	99,07		
10^{-4}	0.2	2×10^{-6}	13,933	100,00		
10^{-4}	0.5	5×10^{-6}	13,815	99,15		

DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL PARA LA CONSTRUCCIÓN DE UNA CURVA DOSIS RESPUESTA A ACETILCOLINA NO ACUMULATIVA

1. Seleccione **ileon de cobaya** como tipo de tejido a utilizar y como agonista Acetilcolina.
2. En la opción **Chart**, presione **record** para comenzar el experimento. Compruebe que la línea base está estabilizada
3. Seleccione la concentración stock de agonista y el volumen que desea añadir al baño de órganos, con el fin de obtener una concentración final en el baño de órganos de 10^{-10} M (0,1 ml de 10^{-8} M/10 ml)
4. Presione la tecla **[6] Add to Organ Bath** y deje actuar la acetilcolina unos 5-10 s (aproximadamente una división vertical en el registro), comprobando previamente que la concentración anotada en la parte inferior del registro corresponde a la concentración deseada.
5. Transcurridos esos 5-10 s, presiones la tecla **[4] Flush Reservoir to Bath**, con el fin de lavar el tejido y eliminar la acetilcolina del baño. Espere hasta que se recupere la línea base.
6. Añada dosis crecientes de acetilcolina (2x, 5x, 10x) siguiendo los pasos descritos anteriormente, dejando unos 5-10 s entre cada administración y lavando entre ellas. Debe continuar con dosis crecientes hasta que se alcance la respuesta máxima (Em_{ax} = 100% efecto).
7. Para cada concentración de acetilcolina anotada en la parte inferior del registro gráfico conseguido, debe medir la fuerza de contracción, en gramos, desplazando la línea verde vertical con el botón izquierdo del ratón hasta los puntos deseados y anotando el valor en cada caso.
8. Seguidamente debe rellenarse la tabla que se recoge a continuación y finalmente construir la curva dosis-respuesta representando la fuerza de contracción, expresada cómo porcentaje del efecto máximo (% Em_{ax}), frente al logaritmo de la concentración molar de acetilcolina en el baño (lg concentración M).

Concentración (M)	Volumen (ml)	Concentración final (M)	Acetilcolina	
			Respuesta (g)	% Em _{ax}
10^{-8}	0.1	1×10^{-10}		
10^{-8}	0.2	2×10^{-10}		
10^{-8}	0.5	5×10^{-10}		
10^{-7}	0.1	1×10^{-9}		
10^{-7}	0.2	2×10^{-9}		
10^{-7}	0.5	5×10^{-9}		
10^{-6}	0.1	1×10^{-8}		
10^{-6}	0.2	2×10^{-8}		
10^{-6}	0.5	5×10^{-8}		
10^{-5}	0.1	1×10^{-7}		
10^{-5}	0.2	2×10^{-7}		
10^{-5}	0.5	5×10^{-7}		



PROPUESTAS EXPERIMENTALES A DESARROLLAR POR LOS ESTUDIANTES

1. En un nuevo experimento, construir una curva dosis respuesta a acetilcolina en presencia de tres concentraciones diferentes de atropina (10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M). [se puede agilizar haciendo que cada estudiante (o pareja de estudiantes si hay dos por ordenador) trabaje una sola curva dosis respuesta de acetilcolina con una única concentración de atropina, de tal manera que sean tres las dosis diferentes de atropina a utilizar entre todos y permita así calcular el pA_2 .

Para facilitar el proceso se procederá incorporando el antagonista atropina al líquido del reservorio de lavado, a la concentración y en el volumen correspondiente para lograr una de las tres concentraciones finales indicadas

- a) 1 ml de atropina 10^{-6} M para conseguir la concentración 10^{-9} M en el baño
 - b) 1 ml de atropina 10^{-5} M para conseguir la concentración 10^{-8} M en el baño
 - c) 1 ml de atropina 10^{-4} M para conseguir la concentración 10^{-7} M en el baño
2. Otros experimentos pueden destinarse a la comprobación del tipo de receptores que se activan con acetilcolina. Se seleccionaría la DE_{50} de Acetilcolina y se enfrentaría a Atropina, Mepiramina, Hioscina, Naloxona (concentración final de 10^{-9} M). Igualmente se puede hacer añadiendo atropina en el máximo de la contracción, para que el estudiante compare y explique lo que ocurre al añadir atropina antes o después.
 3. También pueden trabajarse aleatoriamente con los fármacos desconocidos (1, 2, A, B, C, D), diseñando ellos los diferentes experimentos que les permitan deducir el mecanismo de acción que tendría cada uno de estos fármacos.
 4. Finalmente, se puede diseñar un experimento con estimulación eléctrica para estudiar las acciones derivadas de la activación morfínica μ (morfina, loperamida) y el correspondiente antagonismo con naloxona.