

**Universidad Médica de la Habana
Facultad de Ciencias Médicas “ Salvador Allende ”**

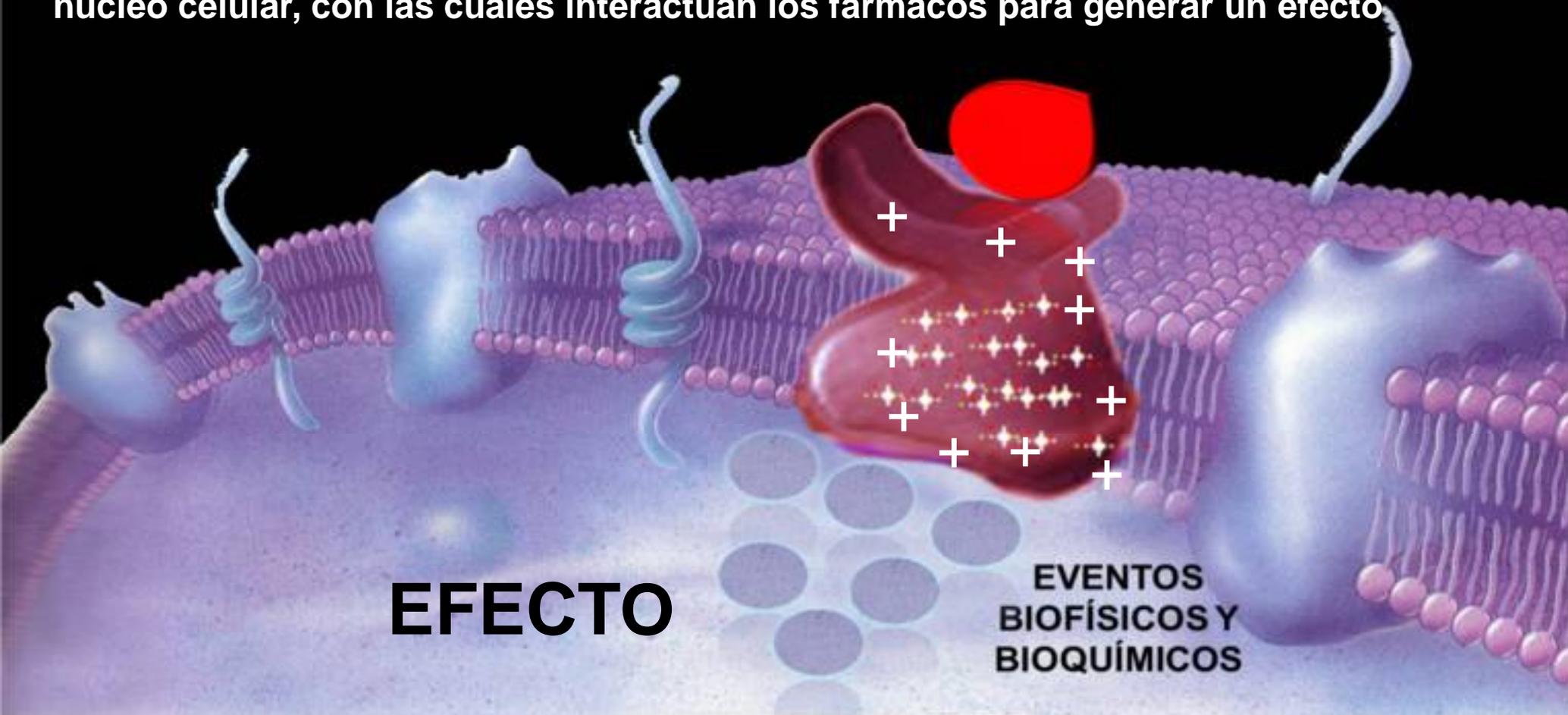
Farmacología

**NOCIONES GENERALES SOBRE LA FARMACOLOGÍA
DE LOS RECEPTORES FARMACOLÓGICOS**

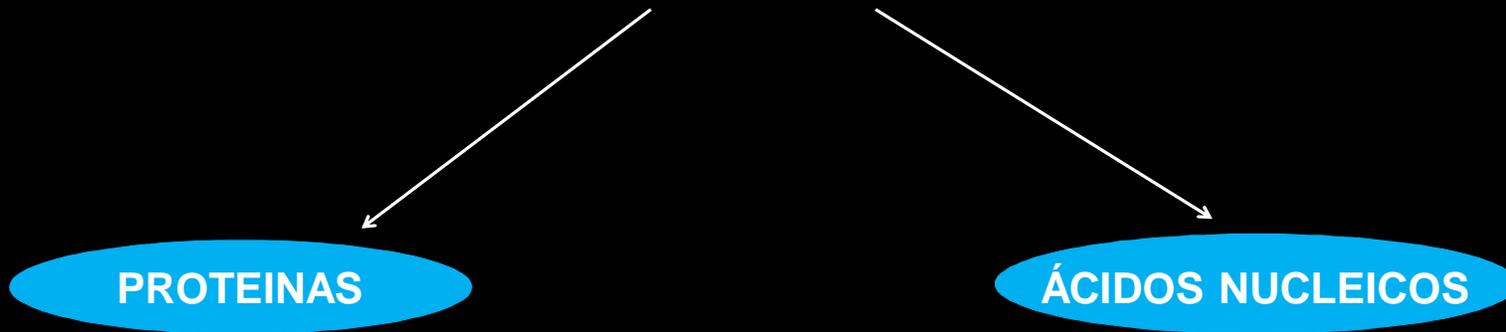
2023

RECEPTOR FARMACOLÓGICO

Macromoléculas localizadas en las membrana plasmática, en el citoplasma o en el núcleo celular, con las cuales interactúan los fármacos para generar un efecto



DE ACUERDO A SU NATURALEZA QUÍMICA



- ENZIMAS
- CANALES IÓNICOS
- TRANSPORTADORES
- RECEPTORES FISIOLÓGICOS



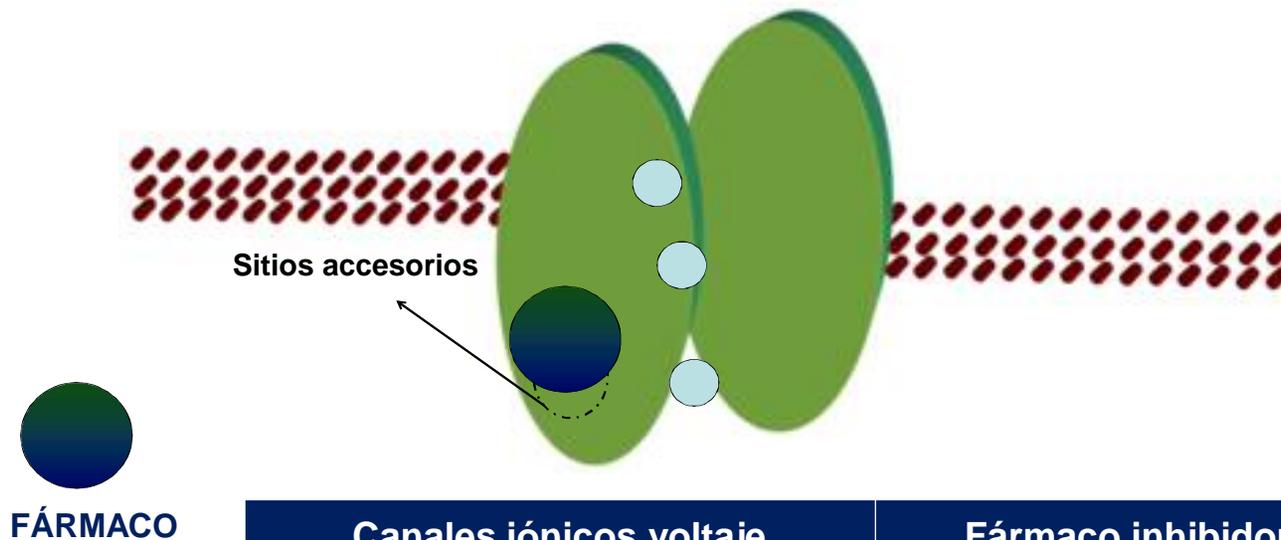
ENZIMAS



ENZIMA	Fármaco inhibidor
Ciclooxigenasa	Aspirina
Enzima convertidora de angiotensina (ECA)	Captopril

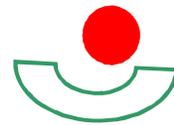
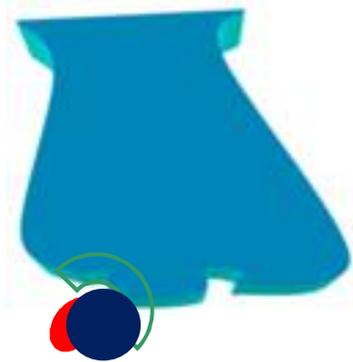


CANALES IÓNICOS



Canales iónicos voltaje dependientes	Fármaco inhibidor
Canales de sodio sensibles al voltaje	Fenitoína
Canales de calcio sensibles al voltaje	Verapamilo





TRANSPORTADOR



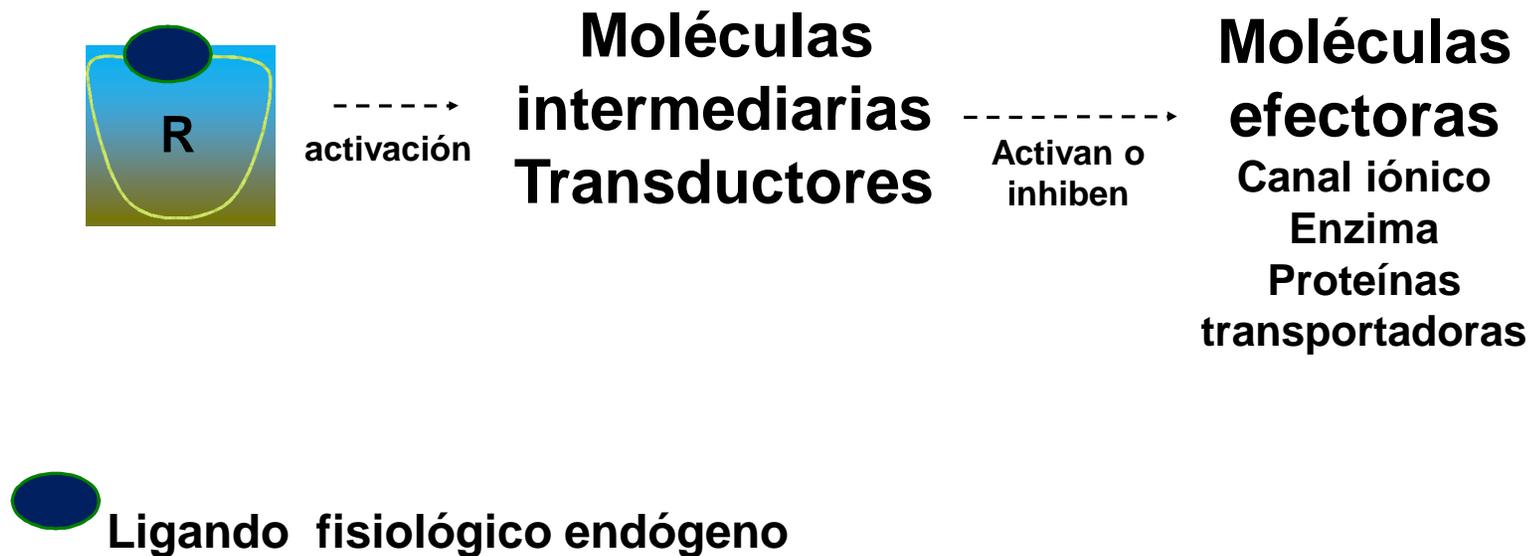
AMITRIPTILINA

Transportadores	Fármaco inhibidor
Transportador de noradrenalina (terminación nerviosa)	Amitriptilina
Cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (Asa de Henle)	Furosemida



RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Reciben la señal reguladora de ligandos fisiológicos que participan en la comunicación intercelular (neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento, autacoides) y la propagan al interior de la célula efectora a través de la vía de transducción de señales o SISTEMA RECEPTOR – EFECTOR .



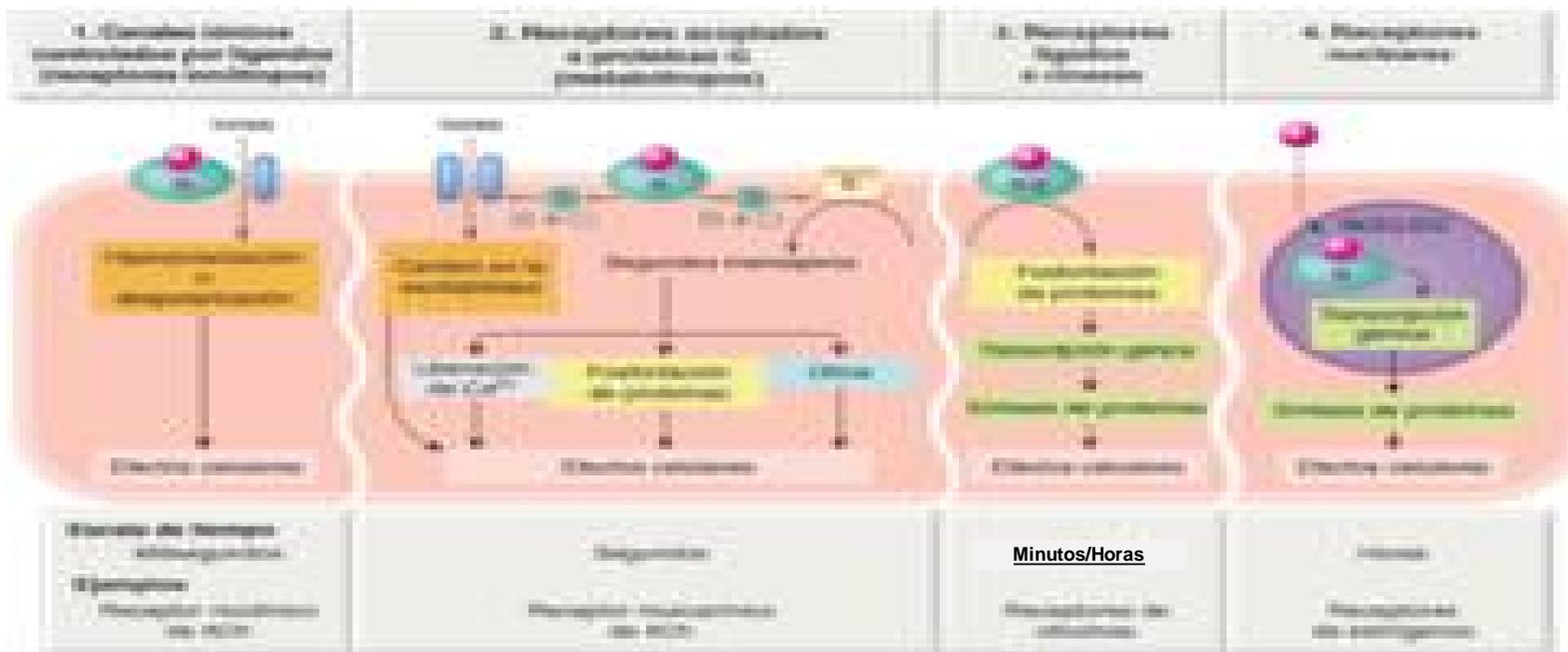
Clasificación de los receptores fisiológicos por familias, de acuerdo a la estructura y al mecanismo de transducción de señales acoplado al receptor

Tipo 1 Receptores acoplados a canales iónicos (ionotrópicos)

Tipo 2 Receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos)

Tipo 3 Receptores con actividad enzimática (ligados a quinasas)

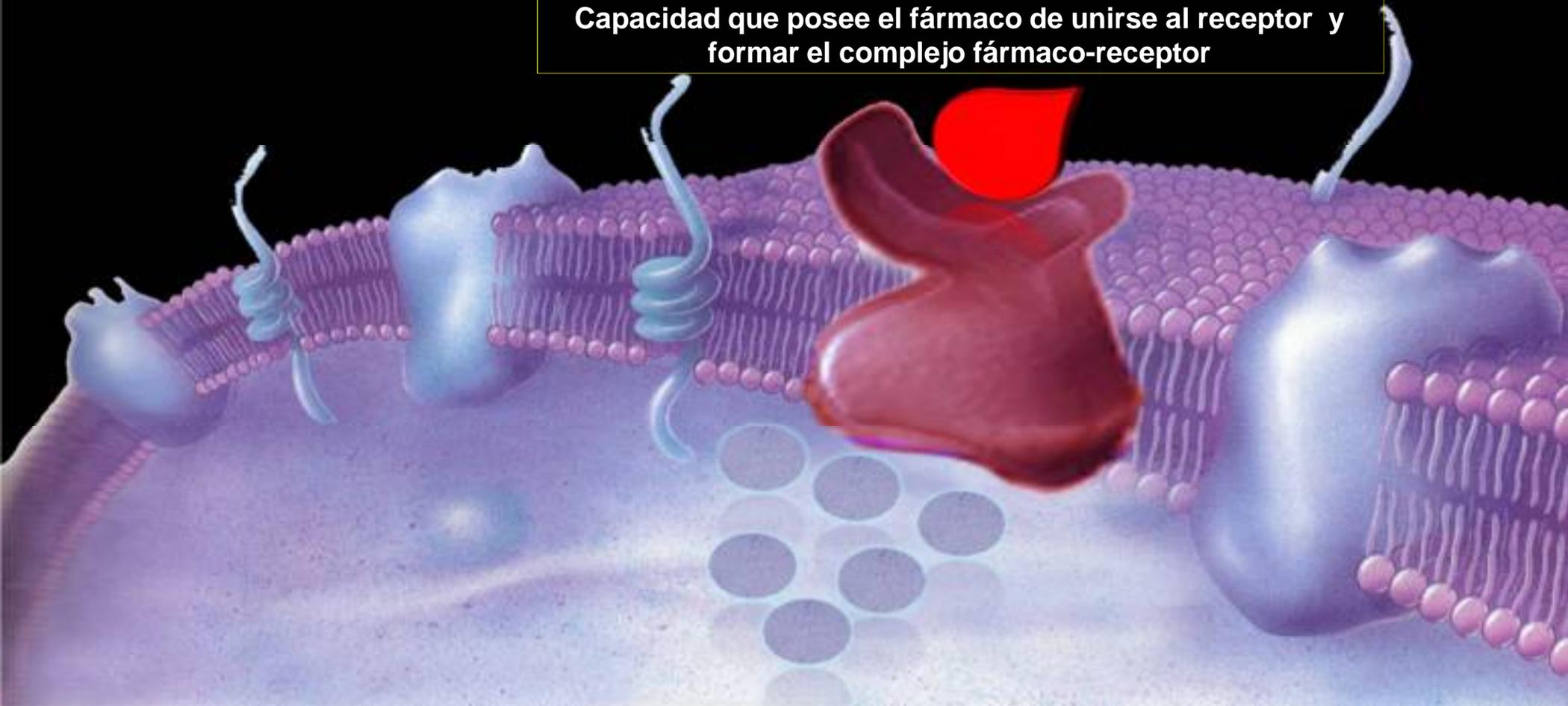
Tipo 4 Receptores que regulan la transcripción de genes (nucleares)



Para que un fármaco produzca un efecto biológico necesita reunir dos propiedades fundamentales:

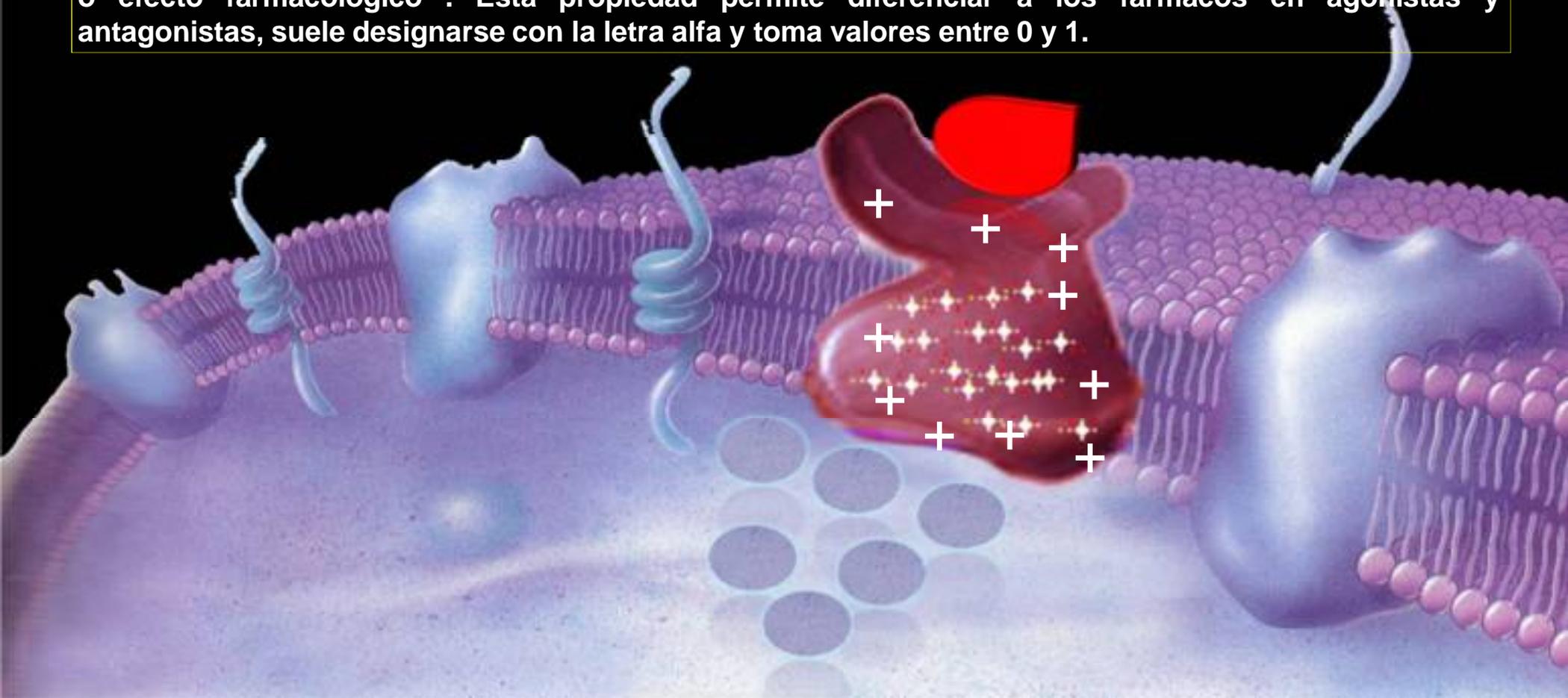
AFINIDAD

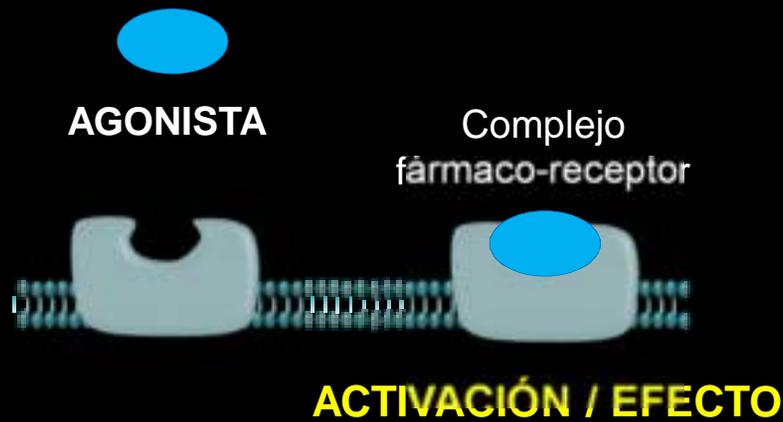
Capacidad que posee el fármaco de unirse al receptor y formar el complejo fármaco-receptor



ACTIVIDAD INTRÍNSECA

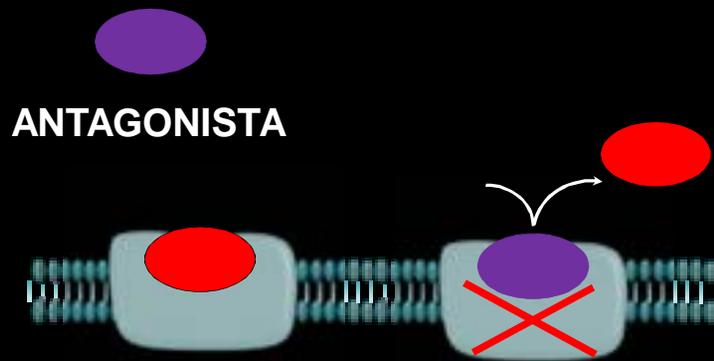
Capacidad del fármaco, una vez unido al receptor, de generar un estímulo y desencadenar la respuesta o efecto farmacológico . Esta propiedad permite diferenciar a los fármacos en agonistas y antagonistas, suele designarse con la letra alfa y toma valores entre 0 y 1.





AGONISTA: Fármacos provistos de una gran afinidad y una alta actividad intrínseca ($\alpha=1$).
Estimulan o activan al receptor

AGONISTA PARCIAL: Fármacos dotados de afinidad pero con actividad intrínseca pequeña ($0 < \alpha < 1$)



ANTAGONISTA: Fármaco que posee afinidad pero carece de actividad intrínseca ($\alpha=0$). No desarrolla efecto por si mismo. Su acción solo se pone de manifiesto en presencia del agonista, al impedir su unión con el receptor.
Bloquean al receptor

ANTAGONISMO: Es la interferencia (disminución o anulación) de la acción de una sustancia química por la acción de otra

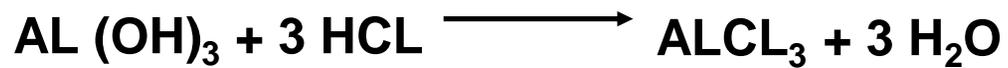
Importancia extraordinaria del antagonismo en los campos terapéutico y toxicológico

TIPOS DE ANTAGONISMO

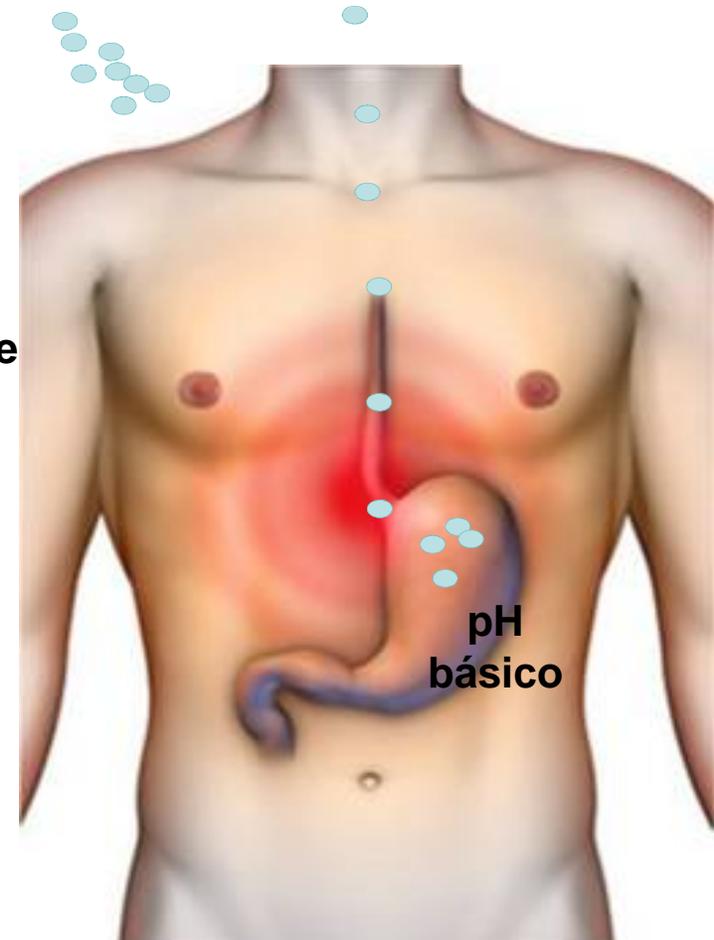
- QUÍMICO
 - FISIOLÓGICO
 - FARMACOLÓGICO
- COMPETITIVO
- NO COMPETITIVO
-
- ```
graph LR; A[• FARMACOLÓGICO] --> B[COMPETITIVO]; A --> C[NO COMPETITIVO];
```

**ANTAGONISMO QUÍMICO:** Se produce como resultado de una reacción química entre dos sustancias, lo que origina la pérdida del efecto farmacológico o tóxico de la sustancia activa.

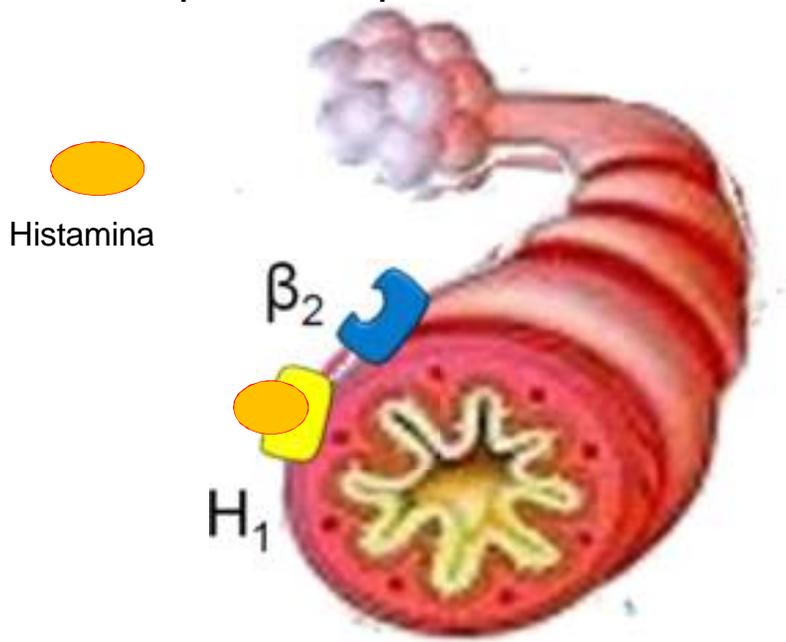
Ej: Neutralización del ácido clorhídrico mediante antiácidos como el hidróxido de aluminio



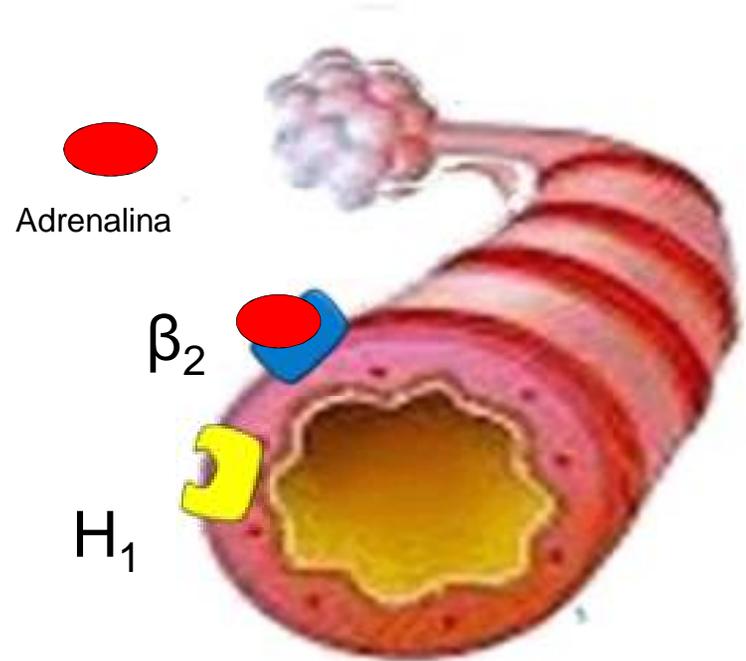
Hidróxido de aluminio



**ANTAGONISMO FISIOLÓGICO:** Este tipo de antagonismo ocurre cuando 2 agonistas actúan en un mismo órgano efector a través de receptores diferentes, produciendo acciones opuestas que se contrarrestan



CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO BRONQUIAL



RELAJACIÓN DEL MÚSCULO LISO BRONQUIAL

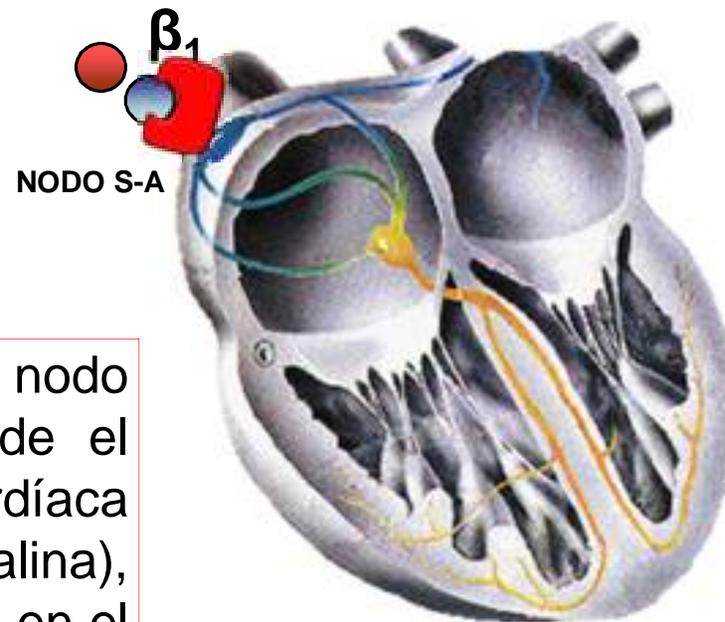
UTILIDAD EN EL ASMA BRONQUIAL



**ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO:** El antagonista disminuye o anula la acción del agonista al impedir la formación del complejo agonista-receptor o la puesta en marcha de las reacciones secundarias a la formación de dicho complejo.

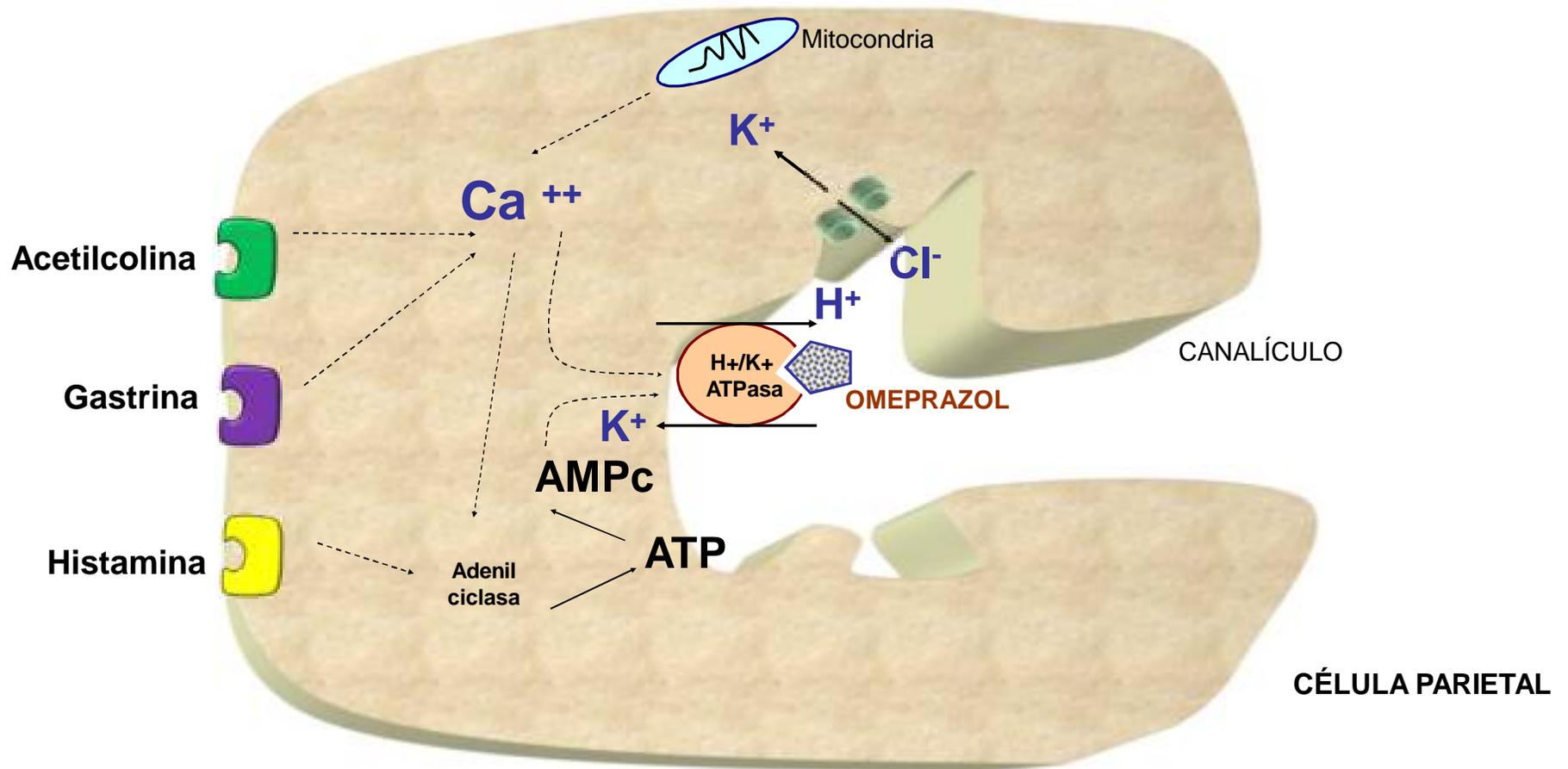
**COMPETITIVO:** agonista y antagonista compiten por el mismo sitio receptor

-  NORADRENALINA (AGONISTA)
-  PROPRANOLOL (ANTAGONISTA)

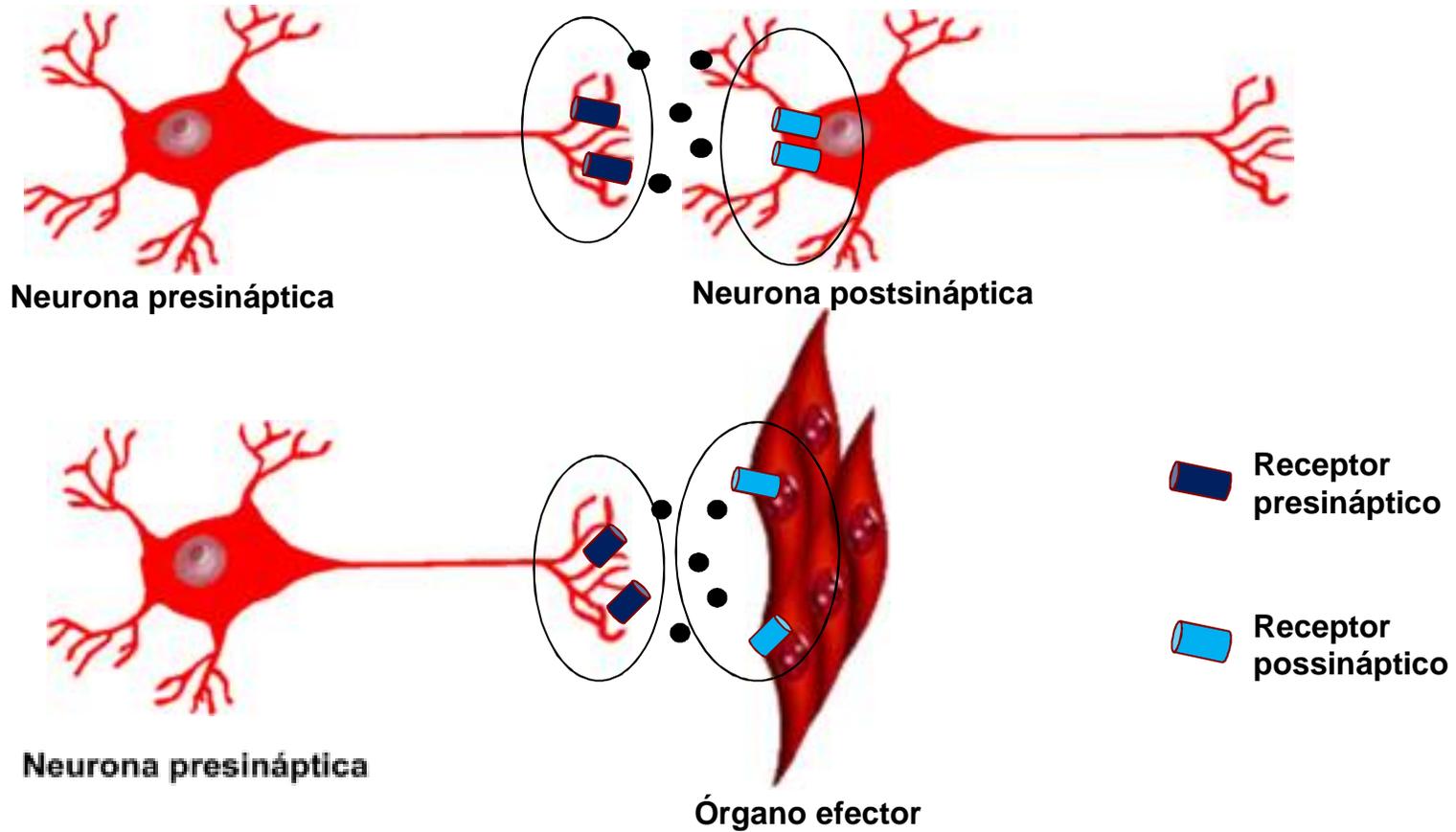


Al bloquear los receptores  $\beta_1$  en nodo sinoauricular, el propranolol impide el aumento de la frecuencia cardíaca inducida por el agonista (noradrenalina), lo que explica, en parte, su utilidad en el tratamiento de la HTA.

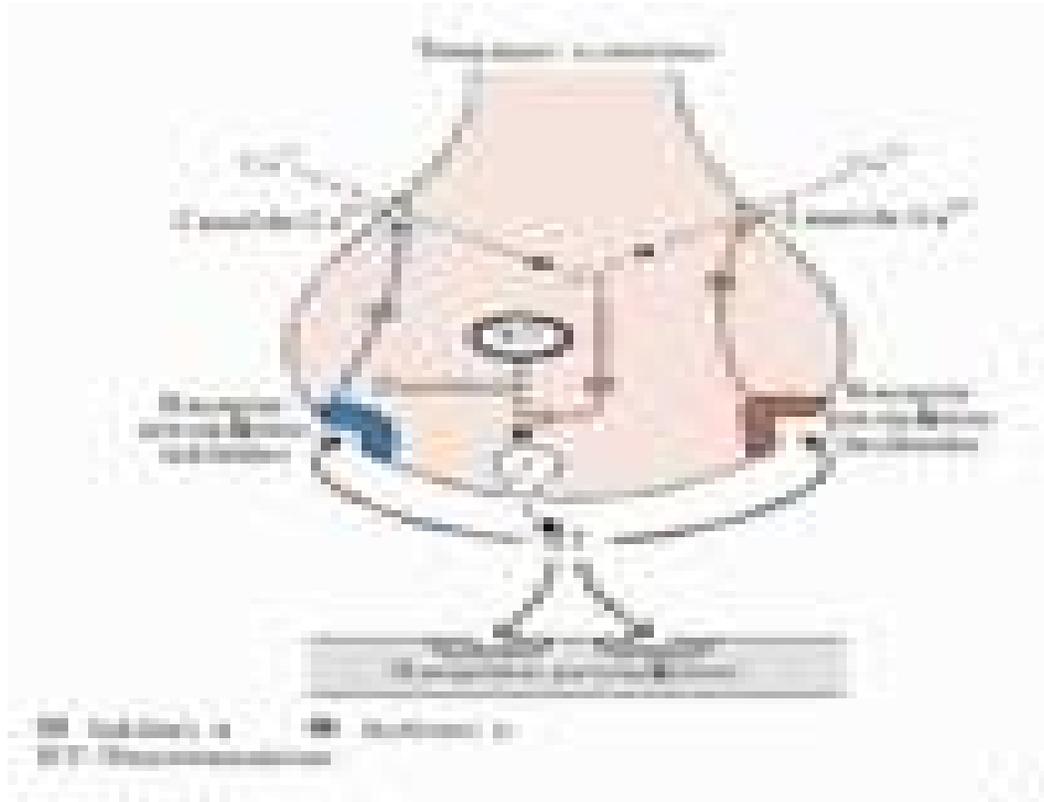
**ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO NO COMPETITIVO:** El antagonista no actúa sobre el sitio receptor del agonista, sino en otro sitio que forma parte de la misma vía de transducción de señales



## Clasificación de los receptores según su localización en relación con las neuronas (presinápticos y postsinápticos)



**A su vez los receptores presinápticos pueden ser excitatorios o inhibitorios de la liberación de un determinado neurotransmisor.**

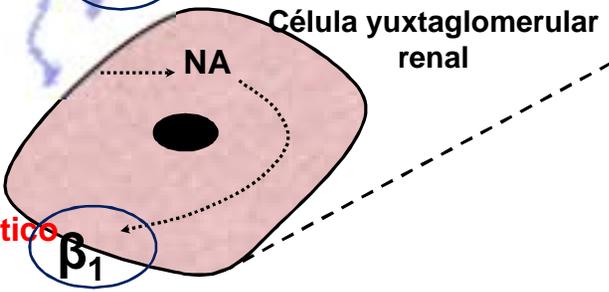


Hay fármacos que ejercen sus efectos actuando sobre receptores presinápticos y posinápticos.

Receptor presináptico facilitador de la liberación de noradrenalina

$\beta_2$

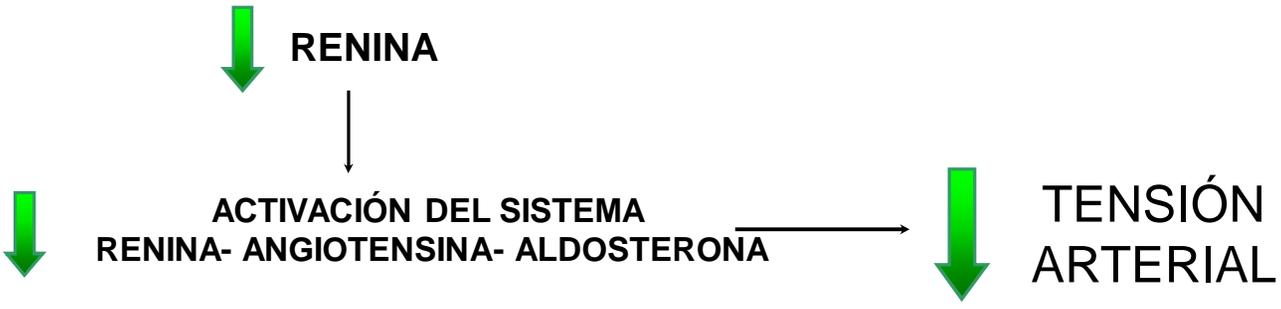
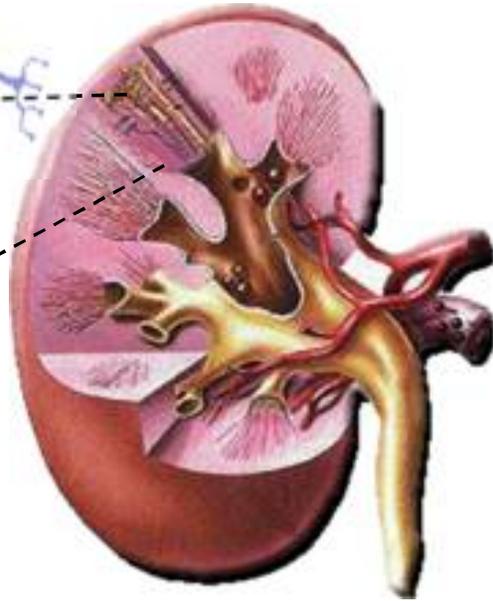
(-) Propranolol



Receptor posináptico

$\beta_1$

(-) Propranolol



## Clasificación general de los receptores según el mediador fisiológico que los activa

| Receptores    | Tipos                                                       | Subtipos                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adrenérgicos  | Alfa ( $\alpha$ )<br>Beta ( $\beta$ )<br>Dopaminérgicos (D) | $\alpha_1, \alpha_2$<br>$\beta_1, \beta_2, \beta_3$<br>D <sub>1</sub> - D <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> -D <sub>4</sub> -D <sub>5</sub>                                                                     |
| Colinérgicos  | Nicotínicos<br>Muscarínicos                                 | Nm, Nn<br>M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>                                                                                                                                                 |
| De autacoides | Histaminérgicos<br>Serotoninérgicos                         | H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub><br>5HT <sub>1</sub> , 5HT <sub>2</sub> ,<br>5HT <sub>3</sub> , 5HT <sub>4</sub> , 5HT <sub>5</sub> , 5HT <sub>6</sub> , 5HT <sub>7</sub> |
| De Opiodes    | Mu ( $\mu$ )<br>Kappa ( $\kappa$ )<br>Delta ( $\delta$ )    | $\mu_1, \mu_2$ ,<br>K <sub>1</sub> , K <sub>2</sub> , K <sub>3</sub><br>$\delta_1, \delta_2$                                                                                                               |

Una vez que conozco los tipos y subtipos de receptores que existen, voy a ver su localización y los efectos que median. En el caso de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  puedo apoyarme en la tabla 6.3

Tabla 8.3. Respuestas adrenérgicas  $\alpha$  y  $\beta$

Reciben la señal reguladora de la adrenalina, la noradrenalina y otros agonistas relacionados, y responden transformándola en una respuesta celular específica.

| Localización y efecto      | $\alpha_1$  | $\alpha_2$  | $\beta_1$  | $\beta_2$  |
|----------------------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Músculo liso               | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Arterias (vasos) y venas   | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Tronco y corazón           | Relajación  | Relajación  | Relajación | Relajación |
| Cardiomiocitos             | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Estrógeno postmenopáusicas | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Arterias y venas (vasos)   | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Corazón                    | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Corazón ventral            | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Corazón ventral ventral    | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Corazón                    | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Corazón ventral            | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Músculo liso del estómago  | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Músculo liso               | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Músculo liso pulmonar      | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |
| Uterino (miometrio)        | Contractura | Contractura | Relajación | Relajación |

Todos los tipos de músculo liso, **excepto el del Tracto gastrointestinal**, se contraen en respuesta a la estimulación de los receptores  $\alpha$  (principalmente  $\alpha_1$ ). En cambio, todos los tipos de músculo liso se relajan en respuesta a la estimulación de receptores  $\beta$  (principalmente  $\beta_2$ )

$\alpha 1$

$\alpha 2$

$\beta 1$

$\beta 2$

$\beta 3$



Con esta información **puedo predecir el espectro de acciones** que tendrán los fármacos que se comporten como agonistas o antagonistas de un determinado receptor, lo que ayuda en su selección según la enfermedad que queramos tratar.

Ahora bien, para seleccionar un fármaco no sólo hay que tener en cuenta su **actividad intrínseca** (agonista o antagonista) o **el sistema receptor sobre el que actúa** (adrenérgico o colinérgico), también hay que tener en cuenta su **selectividad de acción**, de manera que logremos el efecto terapéutico con el menor número posible de efectos indeseables.

Si el fármaco es un agonista o un antagonista inespecífico, o sea, no selectivo por un subtipo de receptor, entonces hay que tener en cuenta las patologías asociadas que pudieran verse afectadas por la no selectividad de acción.

*Por ejemplo*

**¿Estará justificado el uso de adrenalina para el tratamiento del asma en un paciente con hipertensión arterial?**

CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS EN FUNCIÓN DE LA SELECTIVIDAD DE SU ACCIÓN

1. Agonistas no selectivos ( $\alpha$  y  $\beta$ ): adrenalina, noradrenalina
2. Agonistas  $\alpha_1$  selectivos: fenilefrina, nafazolina y oximetazolina.
3. Agonistas  $\alpha_2$  selectivos: clonidina y metildopa.
4. Agonistas  $\beta_1$  selectivos: dobutamina.
5. Agonistas  $\beta_2$  selectivos: salbutamol, salmeterol, terbutalina y fenoterol.
6. Agonistas  $\beta_3$  selectivos: se encuentran en fase experimental (BRL 37344) con el propósito de ser utilizados en el tratamiento de la obesidad.

**adrenalina**

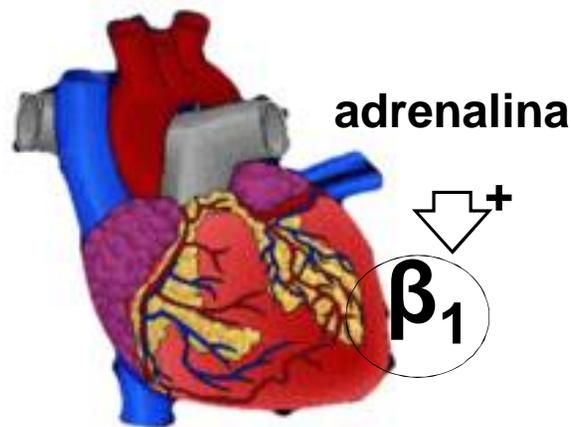
**agonista adrenérgico  
no selectivo ( $\alpha$  y  $\beta$ )**

EFECTO TERAPÉUTICO  
**Broncodilatación**



La adrenalina estimula receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , que median relajación de la musculatura lisa bronquial, y produce la broncodilatación deseada en los pacientes asmáticos.

*Sin embargo...*



$$TA = GC \times RVP$$

$$GC = FC \times VS$$

Como la adrenalina es un agonista alfa y beta no selectivo, estimula también receptores adrenérgicos  $\beta_1$  en nodo sinoauricular, que median aumento de la frecuencia cardíaca (FC). De esta manera aumenta el gasto cardíaco (GC) y **aumenta la tensión arterial (TA)**.

Pero además también hay receptores  $\beta_1$  en músculo cardíaco, que median aumento de la fuerza de contracción cardíaca, y al ser estimulados por el fármaco, se produce un aumento del volumen sistólico (VS), aumenta el GC y aumenta la TA, **todo lo cual sería contraproducente (efecto no deseado) en este paciente que es hipertenso.**

*Por si esto fuera poco...*

La no selectividad de la adrenalina también involucra receptores adrenérgicos  $\alpha$ , que median vasoconstricción arteriolar. Esto, a su vez, provoca un aumento de la resistencia vascular periférica (RVP) y un aumento de la TA.

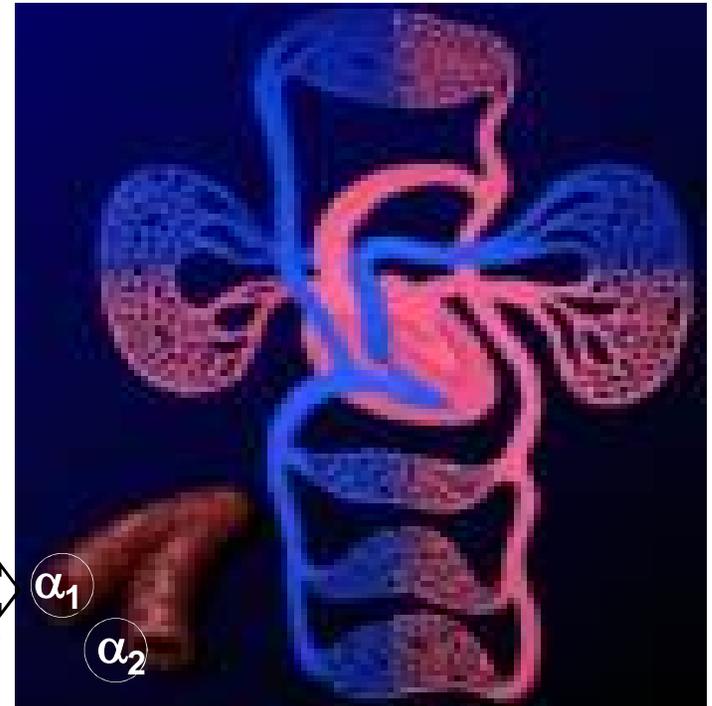
adrenalina



+

$\alpha_1$

$\alpha_2$



**No se justifica su uso en este paciente**

¿Cuál sería entonces la mejor opción terapéutica en este paciente asmático que además padece de HTA?

CLASIFICACIÓN DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS EN FUNCIÓN DE LA SELECTIVIDAD DE SU ACCIÓN

1. Agonistas no selectivos ( $\alpha$  y  $\beta$ ):<sup>1</sup> adrenalina, noradrenalina e isoproterenol.
2. Agonistas  $\alpha_1$  selectivos: fenilefrina, nafazolina y oximetazolina.
3. Agonistas  $\alpha_2$  selectivos: clonidina y metildopa.
4. Agonistas  $\beta_1$  selectivos: dobutamina.
5. Agonistas  $\beta_2$  selectivos: salbutamol, salmeterol, terbutalina y fenoterol.
6. Agonistas  $\beta_3$  selectivos: se encuentran en fase experimental (BRL 37344) con el propósito de ser utilizados en el tratamiento de la obesidad.

Salbutamol, terbutalina  
agonistas adrenérgicos  
 $\beta_2$  selectivos

Estimulan selectivamente receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , que median relajación de la musculatura lisa bronquial, produciendo la broncodilatación deseada sin efectos colaterales que empeoren la HTA.

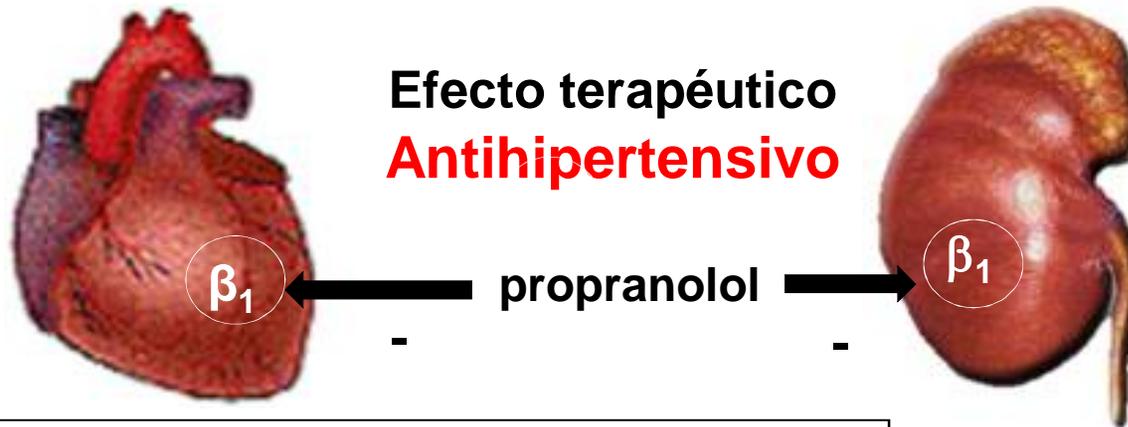
**¿Estará justificado el uso del propranolol para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en un paciente que además es asmático?**

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS EN FUNCIÓN DE LA SELECTIVIDAD DE SU ACCIÓN

1. Antagonistas no selectivos ( $\alpha$  y  $\beta$ ) o mixtos: labetalol.<sup>2</sup>
2. Antagonistas  $\alpha$  no selectivos ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ): fenoxibenzamina, fentolamina, fenotiazinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol) y derivados ergóticos.<sup>3</sup>
3. Antagonistas  $\alpha_1$  selectivos: prazosina, doxazosina, terazosina y trimazosina.
4. Antagonistas  $\alpha_2$  selectivos: yohimbina.<sup>4</sup>
5. Antagonistas  $\beta$  no selectivos ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ): propranolol, timolol, nadolol, sotalol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, etc.
6. Antagonistas  $\beta_1$  selectivos: atenolol, acebutolol, metoprolol, esmolol, bisoprolol y celiprolol.
7. Antagonistas  $\beta_2$  selectivos: butoxamina.<sup>5</sup>

**propranolol**

antagonista adrenérgico  $\beta$   
no selectivo ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ )



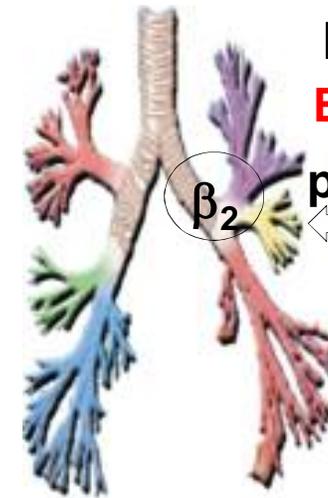
**Efecto terapéutico**  
**Antihipertensivo**

$\beta_1$

propranolol

$\beta_1$

**No se justifica su uso en este paciente.** Si bien es cierto que el bloqueo de receptores adrenérgicos  $\beta_1$  en corazón y en células yuxtaglomerulares renales, explica en parte su utilidad en el tratamiento de la HTA, **la no selectividad de acción lo contraindica en el asma y la EPOC.** Al bloquear también receptores  $\beta_2$  en la musculatura lisa bronquial, q median relajación, favorece la aparición de broncoconstricción, muy contraproducente en pacientes asmáticos.



**Efecto indeseable**  
**Broncoconstricción**

$\beta_2$

propranolol

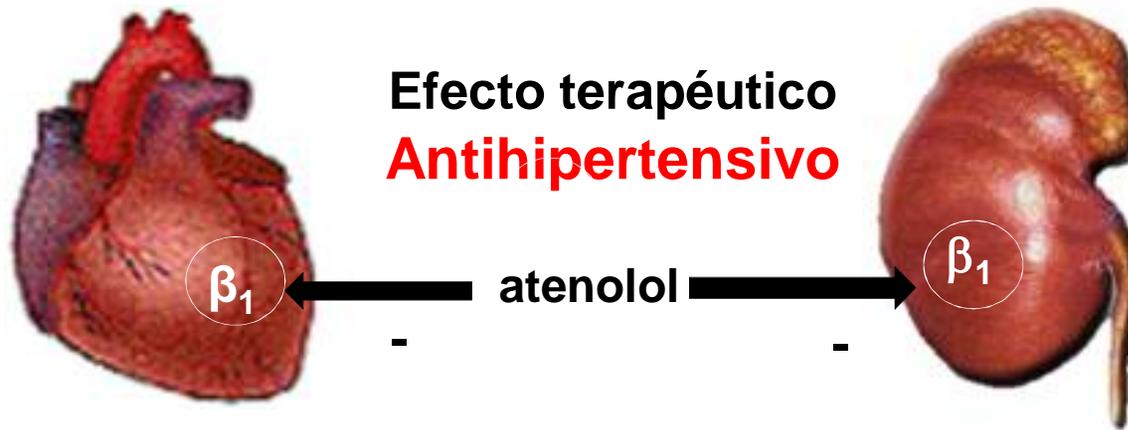
¿Estará justificado entonces en este paciente el uso del atenolol para el tratamiento de la hipertensión arterial?

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS EN FUNCIÓN DE LA SELECTIVIDAD DE SU ACCIÓN

1. Antagonistas no selectivos ( $\alpha$  y  $\beta$ ) o mixtos: labetalol.<sup>2</sup>
2. Antagonistas  $\alpha$  no selectivos ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ): fenoxibenzamina, fentolamina, fenotiazinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol) y derivados ergóticos.<sup>3</sup>
3. Antagonistas  $\alpha_1$  selectivos: prazosina, doxazosina, terazosina y trimazosina.
4. Antagonistas  $\alpha_2$  selectivos: yohimbina.<sup>4</sup>
5. Antagonistas  $\beta$  no selectivos ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ): propranolol, timolol, nadolol, sotalol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, etc.
6. Antagonistas  $\beta_1$  selectivos: atenolol, acebutolol, metoprolol, esmolol, bisoprolol y celiprolol.
7. Antagonistas  $\beta_2$  selectivos: butoxamina.<sup>5</sup>

atenolol

antagonista adrenérgico  
 $\beta_1$  selectivo



Los antagonistas  $\beta_1$  selectivos como el atenolol, producen efecto antihipertensivo, con la ventaja teórica de que no aumentan la resistencia de las vías aéreas. Sin embargo, en la práctica se ha visto que las dosis utilizadas en la HTA pueden producir broncoespasmo. De ahí que **tampoco se recomiendan en pacientes hipertensos con asma o EPOC.**

**Consideración importante: La selectividad no es absoluta. A medida que la dosis aumenta, la selectividad de acción se va perdiendo**

## AGONISTAS Y ANTAGONISTAS. SISTEMA RECEPTOR ADRENÉRGICO ALFA Y BETA

| ACTIVIDAD INTRÍNSECA/SELECTIVIDAD                                                                   | FÁRMACO                             | APLICACIONES TERAPÉUTICAS                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agonistas no selectivos (<math>\alpha</math> y <math>\beta</math>)</b>                           | ADRENALINA                          | Asma bronquial, reacciones alérgicas, shock                                                       |
| <b>Agonistas <math>\alpha</math>1 selectivos</b>                                                    | FENILEFRINA                         | Congestión nasal, examen del fondo de ojo (midriasis exploratoria)                                |
|                                                                                                     | NAFAZOLINA                          | Congestión nasal                                                                                  |
| <b>Agonistas <math>\alpha</math>2 selectivos</b>                                                    | METILDOPA                           | HTA (de elección en el embarazo)                                                                  |
| <b>Agonista <math>\beta</math> no selectivo</b>                                                     | ISOPROTERENOL                       | Asma bronquial, shock                                                                             |
| <b>Agonistas <math>\beta</math>1 selectivos</b>                                                     | DOBUTAMINA                          | Shock                                                                                             |
| <b>Agonistas <math>\beta</math>2 selectivos</b>                                                     | SALBUTAMOL, SALMETEROL, TERBUTALINA | Asma bronquial                                                                                    |
|                                                                                                     | FENOTEROL, RITODRINA                | Amenaza de parto pretérmino, amenaza de aborto, contractilidad uterina excesiva durante el parto. |
| <b>Antagonistas <math>\alpha</math> no selectivos (<math>\alpha</math>1 y <math>\alpha</math>2)</b> | FENTOLAMINA                         | HTA                                                                                               |
| <b>Antagonistas <math>\alpha</math>1 selectivos</b>                                                 | TERAZOSINA, PRAZOSINA, TAMSULOSINA  | HTA, hiperplasia prostática benigna                                                               |
| <b>Antagonistas <math>\beta</math> no selectivos (<math>\beta</math>1 y <math>\beta</math>2)</b>    | PROPRANOLOL, NADOLOL, PINDOLOL      | HTA, angina de pecho                                                                              |
|                                                                                                     | TIMOLOL                             | Glaucoma                                                                                          |
| <b>Antagonistas <math>\beta</math>1 selectivos</b>                                                  | ATENOLOL, METOPROLOL, BISOPROLOL    | HTA, angina de pecho                                                                              |

# **Receptores Dopaminérgicos**

Los receptores dopaminérgicos, distribuidos central y periféricamente, reciben la señal reguladora de la dopamina y agonistas relacionados

Aunque son 5 los subtipos de receptores dopaminérgicos descritos, los D<sub>2</sub> parecen tener mayor importancia desde el punto de vista funcional y farmacológico en el SNC.

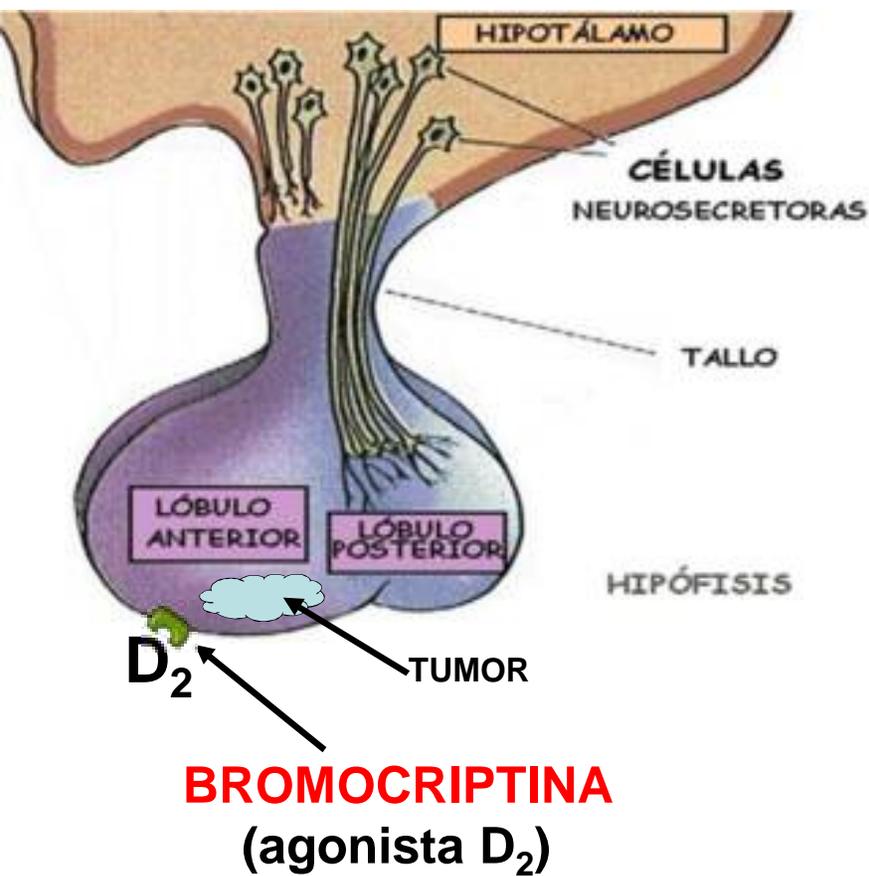
| Localización                                                                                                                                                   | Efectos que median                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La activación de receptores D <sub>2</sub> localizados en la membrana de las células lactotrofas de la adenohipófisis                                          | Inhibe la síntesis y liberación de prolactina                                                                                                    |
| La activación de receptores D <sub>2</sub> localizados en la zona quimiorreptora gatillo (a ambos lados del suelo del 4to ventrículo, cerca del área postrema) | Favorece la proyección de impulsos emetizantes hacia el centro del vómito                                                                        |
| La activación de receptores D <sub>2</sub> localizados en neuronas del cuerpo estriado (interneuronas estriatales colinérgicas)                                | Inhibe la liberación de acetilcolina en el cuerpo estriado, frenando así la actividad excitadora de este neurotransmisor.                        |
| La activación de receptores D <sub>2</sub> localizados en ciertas estructuras del sistema límbico                                                              | Favorece la aparición y/o agravamiento de algunas manifestaciones clínicas (alucinaciones, delirios, hiperactividad) en los pacientes psicóticos |

## En la periferia

| Localización                                                                                                                                      | Efectos que median                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La activación de receptores D <sub>1</sub> localizados en la fibra muscular lisa de algunos vasos sanguíneos (renales, mesentéricos y coronarios) | Produce vasodilatación. La vasodilatación renal, por ejemplo, aumenta el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción de sodio. |
| La activación de receptores D <sub>2</sub> en el estómago                                                                                         | Inhibe la motilidad gástrica durante la náusea y el vómito                                                                                      |

## AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

| ACTIVIDAD INTRÍNSECA               | FÁRMACO                                                                | ALGUNAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS                                                                                         |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agonistas dopaminérgicos</b>    | DOPAMINA                                                               | Shock, Enfermedad de Parkinson (se usa su precursor LEVODOPA porque la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica) |
|                                    | BROMOCRIPTINA                                                          | Hiperprolactinemia, Enfermedad de Parkinson                                                                               |
| <b>Antagonistas dopaminérgicos</b> | Antipsicóticos: CLORPROMAZINA, HALOPERIDOL, TRIFLUOPERAZINA, CLOZAPINA | Psicosis                                                                                                                  |
|                                    | METOCLOPRAMIDA                                                         | Vómito, Hipomotilidad gástrica                                                                                            |
|                                    | DOMPERIDONA                                                            | Vómito, Hipomotilidad gástrica                                                                                            |



¿Estará justificado el empleo de bromocriptina en un paciente con hiperprolactinemia asociada a un tumor de la adenohipófisis?

**Sí está justificado su uso.** Al activar receptores D<sub>2</sub> en la adenohipófisis, que median inhibición de la secreción de prolactina, el fármaco provoca un rápido descenso de esta sustancia en el plasma sanguíneo, con desaparición de la galactorrea y normalización de la función gonadal.

¿Estará justificado el empleo de levodopa en un paciente con Enfermedad de Parkinson?

En condiciones normales la acción excitadora de la acetilcolina en el cuerpo estriado, es contrarrestada por la acción inhibitoria de la dopamina para mantener un buen control de la actividad motora. Se cree que la dopamina liberada por neuronas de la vía nigroestriada, estimula receptores  $D_2$  inhibitorios de la liberación de acetilcolina en interneuronas estriatales colinérgicas.



En la Enfermedad de Parkinson, el déficit de dopamina debido a la degeneración de la vía nigroestriada, conduce al incremento de la actividad colinérgica excitatoria, lo que origina trastornos del tono muscular, de los movimientos y de la postura.



Para restablecer el equilibrio se emplean fármacos anticolinérgicos que reducen la actividad colinérgica o fármacos prodopaminérgicos que incrementan la actividad dopaminérgica (**levodopa** q es precursor de la dopamina, agonistas dopaminérgicos). **Por tanto, sí está justificado su uso.**

¿Estará justificado el empleo de clorpromacina para contrarrestar las alucinaciones y los delirios que se presentan en los pacientes psicóticos?



**Sí está justificado su uso.** Al bloquear receptores dopaminérgicos  $D_2$  en el sistema mesolímbico, mejoran los síntomas positivos de las psicosis (delirios, alucinaciones) generados por una hiperactividad dopaminérgica a ese nivel.

Sin embargo, colateralmente el fármaco puede provocar trastornos extrapiramidales (por bloqueo de receptores  $D_2$  en interneuronas estriatales colinérgicas) e hiperprolactinemia (por bloqueo de receptores  $D_2$  en células lactotrofas de la adenohipófisis)

# **Receptores Colinérgicos**

Los receptores colinérgicos reciben la señal reguladora de la acetilcolina y agonistas relacionados, y responden transformándola en una respuesta celular específica

## Receptores Colinérgicos Muscarínicos

| Subtipo                                     | Localización                                                                                                                                                                        | Respuestas que median                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M <sub>1</sub> (neuronal)                   | <p>Neuronas del SNC</p> <p>Neurona ganglionares del sistema vegetativo (ganglios autonómicos), incluidas las neuronas posganglionares del plexo mientérico de la pared gástrica</p> | <p>Los receptores M<sub>1</sub> son mediadores de la actividad colinérgica excitadora en los ganglios basales. Los que se localizan en la zona quimiorreceptora gatillo median aumento de la proyección de impulsos emetizantes hacia el centro del vómito.</p> <p>Vía secundaria de la neurotransmisión ganglionar</p> <p>En neuronas del plexo mientérico, la activación de los receptores M<sub>1</sub> produce aumento de secreción ácida por estimulación de las células parietales</p> |
| M <sub>2</sub> (cardíaco)                   | <p>Nodo sinoauricular (SA)</p> <p>Nodo auriculoventricular (AV)</p> <p>Músculo cardíaco</p>                                                                                         | <p>Disminución de la frecuencia cardíaca (cronotropismo negativo)</p> <p>Disminución de la velocidad de conducción (dromotropismo negativo)</p> <p>Disminución de la fuerza de contracción (inotropismo negativo) (efecto mayor en aurícula)</p>                                                                                                                                                                                                                                             |
| M <sub>3</sub> (glandular/<br>músculo liso) | Músculo liso                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contracción de casi todos los tipos de músculo liso: traqueobronquial, gastrointestinal, detrusor vesical, esfínter pupilar (miosis) y músculo ciliar*</li> <li>• Relajación del músculo liso vascular, esfínteres del tracto gastrointestinal, trígono y esfínter vesical</li> </ul>                                                                                                                                                               |
|                                             | Glándulas exocrinas                                                                                                                                                                 | Aumento de las secreciones lagrimal, nasofaríngea, salival, traqueobronquial, digestiva, pancreática y sudorípara                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Los agonistas colinérgicos al contraer el músculo ciliar por activación de receptores M<sub>3</sub>, producen bloqueo del reflejo de la acomodación (cicloplejía) con enfoque resultante para la visión cercana, es decir, producen trastornos transitorios en la visión lejana.



**ENTONCES, si se bloquearan** estos receptores, podrían presentarse algunas de las siguientes manifestaciones anticolinérgicas:



Sequedad de boca, piel y ojos por bloqueo  $M_3$  en glándulas



Taquicardia por bloqueo  $M_2$  en nodo SA



Hipertensión arterial por bloqueo  $M_3$  en músculo liso vascular



retención urinaria por bloqueo  $M_3$  en músculo detrusor vesical



Midriasis por bloqueo  $M_3$  en esfínter pupilar



El bloqueo de receptores  $M_3$  en músculo ciliar, produce también bloqueo del reflejo de la acomodación (cicloplejía), pero con enfoque resultante para la visión lejana y trastornos transitorios en la visión cercana



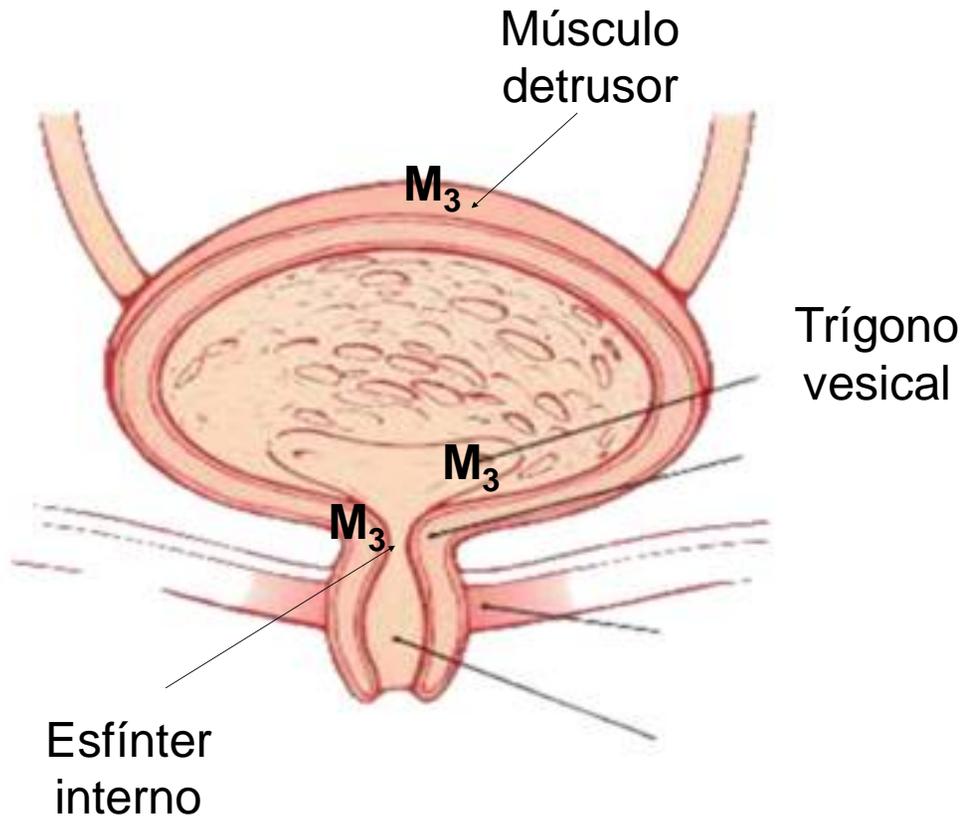
Constipación por bloqueo  $M_3$  en músculo liso del tubo digestivo



## AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE USO FRECUENTE

### SISTEMA RECEPTOR COLINÉRGICO MUSCARÍNICO

| ACTIVIDAD INTRÍNSECA/SELECTIVIDAD                                      | FÁRMACO                     | APLICACIONES TERAPÉUTICAS                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agonistas colinérgicos muscarínicos no selectivos</b>               | PILOCARPINA                 | Glaucoma, Xerostomía                                                                                                                                                                        |
|                                                                        | BETANECOL                   | Íleo paralítico, Atonía vesical, Xerostomía                                                                                                                                                 |
| <b>Antagonistas colinérgicos muscarínicos no selectivos</b>            | ATROPINA, TROPICAMIDA       | Midriáticos (dilatan la pupila para facilitar el examen del fondo de ojo) y Ciclopléjicos (parálisis del músculo ciliar para realizar refracción en niños y jóvenes). Otros usos oftálmicos |
|                                                                        | METILBROMURO DE HOMATROPINA | Antiespasmódico (colitis espástica, espasmos biliares)                                                                                                                                      |
|                                                                        | TRIHEXIFENIDILO             | Enfermedad de Parkinson y Parkinsonismo inducido por fármacos                                                                                                                               |
|                                                                        | BROMURO DE IPRATROPIO       | Asma bronquial                                                                                                                                                                              |
| <b>Antagonistas colinérgicos muscarínicos selectivos M<sub>1</sub></b> | PIRENZEPINA, TELENZEPINA    | Úlcera péptica                                                                                                                                                                              |

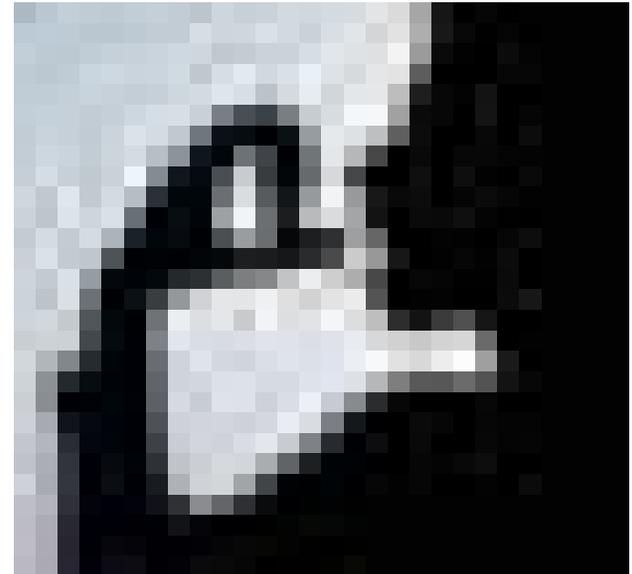


¿Estará justificado el uso del **BETANECOL** para contrarrestar la retención urinaria que pudiera presentarse en el posoperatorio y posparto? **Sí**

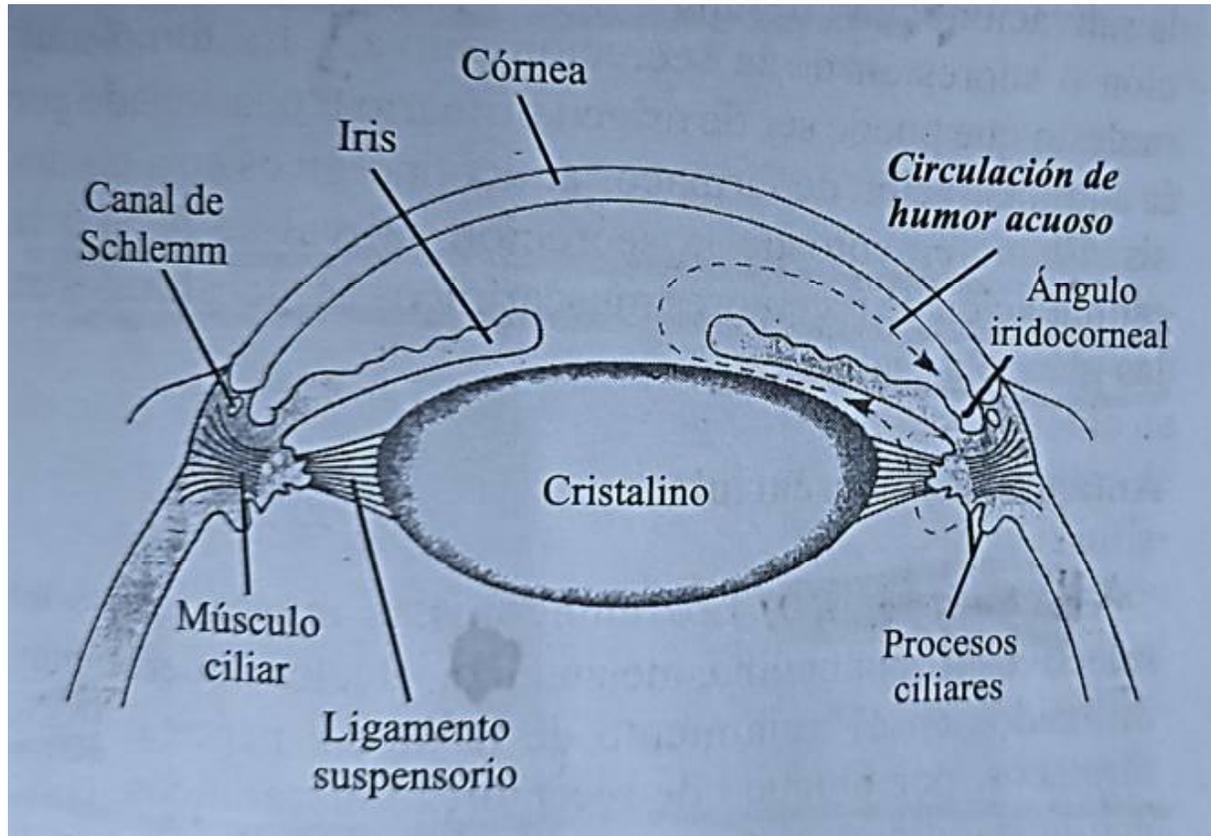
Por su **acción agonista M<sub>3</sub>**, este fármaco **contrae el músculo detrusor vesical y relaja el trígono y el esfínter de la vejiga**, favoreciendo así la micción.

¿Estará justificado el uso del **BROMURO DE IPRATROPIO** para el tratamiento del asma bronquial? **Sí**

El bromuro de ipratropio **bloquea receptores colinérgicos muscarínicos  $M_3$  que median constricción de la musculatura lisa bronquial**, y como resultado los bronquios se dilatan y el paciente mejora.



¿Podría administrar **PILOCARPINA** en un paciente con glaucoma de ángulo estrecho?



**Glaucoma:** Afección del ojo caracterizada por un **aumento de la presión intraocular**, bien sea por un exceso de producción del humor acuoso o por un trastorno de su reabsorción. Ocasiona dolor, compresión de vasos oculares, lesión del nervio óptico y ceguera.

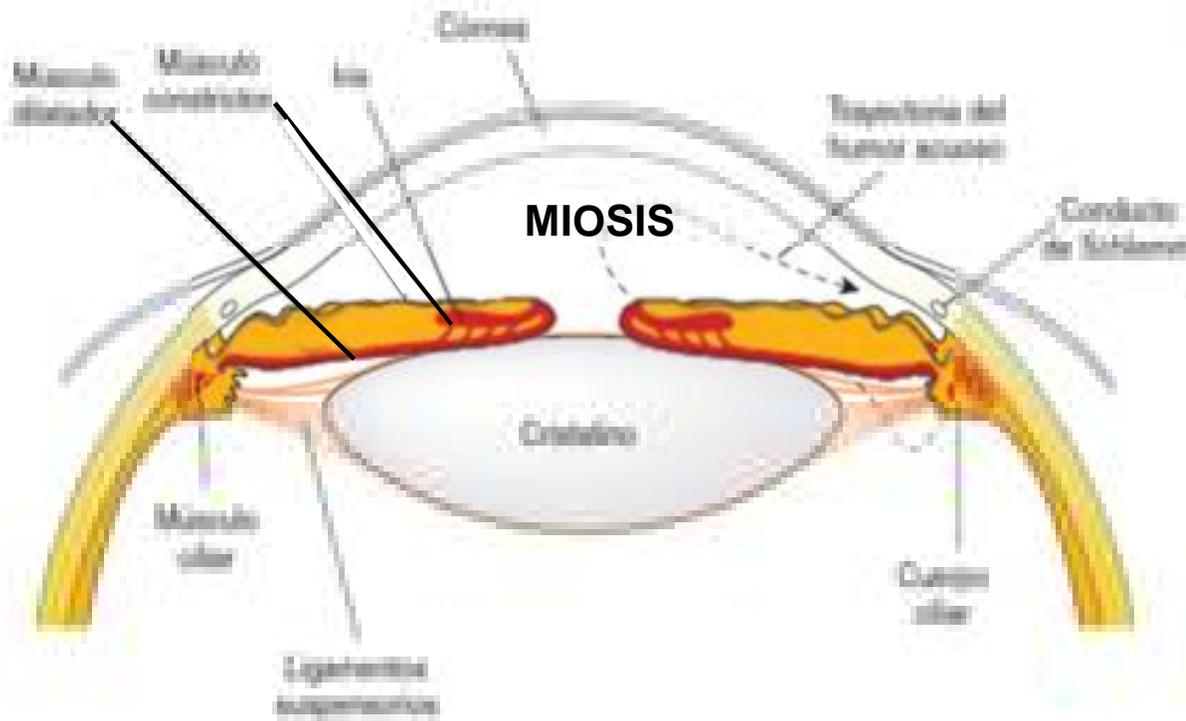
De acuerdo a la configuración del ángulo iridocorneal, el glaucoma primario se divide en glaucoma de ángulo estrecho (congestivo agudo) y de ángulo abierto (crónico simple)

El humor acuoso, producido en los procesos ciliares, pasa por la pupila y sale del ojo por el ángulo iridocorneal a través del trabéculo, el canal de Schlemm y las venas acuosas.

**El glaucoma de ángulo estrecho puede precipitarse por cualquier factor que provoque midriasis (dilatación de la pupila)** pq aumenta el volumen del iris frente al trabéculo y obstaculiza el drenaje del humor acuoso con la consiguiente hipertensión ocular. Se sigue produciendo el humor acuoso pero no puede salir de la cámara anterior del ojo por estar bloqueada la zona trabecular.



Sí está justificado el uso de **PILOCARPINA** en un paciente con glaucoma de ángulo estrecho



- Agonista colinérgico muscarínico no selectivo
- **Estimula receptores colinérgicos  $M_3$  en músculo esfínter pupilar que median contracción (miosis)**
- Se libera la entrada de la zona trabecular del bloqueo por el iris y se facilita el drenaje del humor acuoso.

Si fuese glaucoma de ángulo abierto en el que no existe obstáculo a la entrada de las trabéculas pero si pérdida de su permeabilidad, la pilocarpina es igualmente útil. El hecho de que provoque contracción del esfínter pupilar y del músculo ciliar por estímulo  $M_3$ , favorece la alineación de la red trabecular y la subsiguiente reabsorción del humor acuoso.

¿Administraría **ATROPINA** a ese mismo paciente?

- Antagonista colinérgico muscarínico no selectivo
- Bloquea receptores muscarínicos  $M_3$  en músculo esfínter pupilar que median contracción de ese músculo (miosis)
- Al estar bloqueado el receptor se relaja el esfínter pupilar y la midriasis resultante obstaculiza la salida del humor acuoso

**Entonces no lo administraría**

## Receptores Colinérgicos Nicotínicos

| Subtipo          | Algunas localizaciones                                     | Respuestas que median                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nm<br>(muscular) | Membrana de la placa motora terminal (unión neuromuscular) | Su activación desencadena el proceso de transmisión neuromuscular (despolarización de la placa terminal y generación del potencial de acción muscular), que conduce a la <b>contracción del músculo estriado esquelético</b> |
| Nn<br>(neuronal) | Ganglios autonómicos                                       | Vía primaria de la neurotransmisión ganglionar                                                                                                                                                                               |
|                  | Médula suprarrenal                                         | Secreción de catecolaminas                                                                                                                                                                                                   |

## AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE USO FRECUENTE

### SISTEMA RECEPTOR COLINÉRGICO NICOTÍNICO

| ACTIVIDAD INTRÍNSECA/ SELECTIVIDAD                                                                                                                                        | FÁRMACO                              | APLICACIONES TERAPÉUTICAS                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Agonistas selectivos del receptor colinérgico nicotínico Nm</b></p> <p>Aunque son agonistas se les denomina <b>bloqueadores neuromusculares despolarizantes</b></p> | SUCCINILCOLINA<br>DECAMETONIO        | Relajantes musculares, coadyuvantes de la anestesia y otros procedimientos |
| <p><b>Antagonistas selectivos del receptor colinérgico nicotínico Nm</b></p> <p>Se les denomina <b>bloqueadores neuromusculares no despolarizantes</b></p>                | PANCURONIO<br>VECURONIO<br>ATRACURIO | Coadyuvantes de la anestesia quirúrgica                                    |



## PRÓXIMA ACTIVIDAD. SEMINARIO

- Se solucionarán problemas terapéuticos sobre la base de la teoría de los receptores farmacológicos
- Les será muy útil que sigan el siguiente algoritmo de trabajo:
  - 1- Identificar los tejidos (órganos efectores) “blancos” de la acción farmacológica, teniendo en cuenta la fisiopatología de la situación clínica planteada.
  - 2- Clasificar el fármaco propuesto para el tratamiento de la situación clínica, sobre la base de:
    - a)- Sistema receptor sobre el que actúa: **adrenérgico** o **colinérgico**.
    - b)- Actividad intrínseca ( $\alpha$ ): **agonistas** o **antagonistas**.
    - c)- Selectividad de la acción: **selectivo (específico)** o **no selectivo (no específico)**.
  - 3- Determinar los tipos y subtipos de receptores relacionados con la acción farmacológica, teniendo en cuenta los tejidos efectores identificados y la clasificación del fármaco propuesto para el tratamiento de la situación clínica planteada.
  - 4- Explicar la posible respuesta del tejido efector, mediada por la activación de los receptores identificados.
  - 5- Tener en cuenta las comorbilidades que pudieran complicarse por la no selectividad de acción del medicamento propuesto.

El acápite de las aplicaciones terapéuticas de agonistas y antagonistas adrenérgicos y colinérgicos, capítulo 6 del texto Farmacología General. Morón – Levy, integra muy bien la información que necesito para entender la importancia de la teoría de receptores farmacológicos en la práctica clínica habitual. No debemos olvidar los conceptos y los aspectos generales del tema.