

Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande.

Asignatura: Farmacología General.

Profesor que imparte la asignatura:

Dra. Yaquelin Martínez Chávez. Profesor asistente.

Dra. Yaima García Milera. Profesor asistente.

Correo electrónico: yaquelinmc@infomed.sld.cu

yaimagm@infomed.sld.cu

Tema: Teoría de los receptores farmacológicos.

Receptor Farmacológico:

Son aquellas sustancias químicas o sitios moleculares específicos situados en la célula efectora (posiblemente en la membrana plasmática) con los que debe reaccionar una droga específica para producir la respuesta característica de la célula efectora frente a esa droga. O sea, son sitios moleculares a los que se unen las drogas (agonistas o antagonistas) para estimularlos o bloquearlos.

No son estructuras morfológicas, por lo tanto, no son visibles al microscopio, sino que son estructuras químicas con una configuración espacial, definida y selectiva, teniendo por lo general una naturaleza lipoproteica.

Pueden encontrarse en cualquier parte de la célula.

Las drogas pueden actuar como agonistas o antagonistas.

Droga agonista:

Es aquella capaz de unirse a un receptor o interactuar con él produciendo una serie de cambios o reacciones bioquímicas que conducen al efecto biológico o respuesta, la cual puede ser: - Estimuladora - Inhibitoria.

Ejemplo: adrenalina por estímulos $\square \square$ taquicardia.

acetilcolina por estímulo muscarínico \square bradicardia.

Características de las drogas agonistas:

Afinidad: Es la capacidad de la droga para formar el complejo droga-receptor (CDR). Está dado por la cantidad de receptores ocupados por la droga y se expresa por el PD₂ que es un valor matemático que va desde 0 - 9, donde la diferencia de una unidad indica que la droga es 10 veces más afín por ese receptor que otra. A mayor PD₂, mayor afinidad.

Actividad intrínseca (\square): Es la efectividad de un agonista en lograr una respuesta. Por tanto, a mayor eficacia mayor actividad intrínseca. Toma valores desde 0 hasta 1 produciéndose el efecto máximo cuando $\square = 1$ (agonista total). Cuando \square está entre 0 y 1 (agonista parcial). Cuando $\square = 0$ (antagonista).

O sea, un antagonista puede tener afinidad pero carece de actividad intrínseca ($\square =$

0).

El agonista parcial tiene la particularidad de estimular primero el receptor y luego bloquearlo frente a otro agonista. Ej: Ergotamina estimula receptores α y luego los bloquea.

Droga Antagonista:

Es aquella droga desprovista de actividad intrínseca, pero con afinidad por su receptor, logrando sus efectos porque impide o inhibe la acción de un agonista (impidiendo que aparezcan los efectos de estos últimos).

Ejemplo: Propranolol bloquea receptores adrenérgicos α_1 y α_2 del bronquio y miocardio, impidiendo la acción de la adrenalina (broncodilatación y taquicardia).

Tipos de Antagonismos:

* **Químico (o de neutralización):** Ocurre a través de una reacción química sobre 2 drogas (agonista y antagonista) produciéndose neutralización de cargas de las dos moléculas que poseen cargas opuestas, o sea, una droga puede combinarse con otra en el organismo y su respuesta es abolida o disminuida por cambios químicos introducidos en su molécula. Ocurre antes de llegar al receptor. Ej. :

- Heparina (-) es inactivada por protamina (+).
- Neutralización de hidrogeniones en el jugo gástrico con antiácidos.

* **Fisiológico (o de efecto):** Aparece sobre 2 drogas que poseen acciones farmacológicas opuestas actuando sobre diferentes sitios receptores.

Aquí no hay competencia de las drogas por el sitio receptor, pero son los efectos obtenidos de cada droga al interactuar con su receptor específico los que se antagonizan. Ej.

- Histamina estimula receptor H1 \rightarrow broncoconstricción.
- Adrenalina, salbutamol estimulan α_2 \rightarrow broncodilatación.

- Histamina por acción H1 \rightarrow vasodilatación con caída de TA.
- Adrenalina por estímulo α \rightarrow vasoconstricción con aumento de TA.

- Fenilefrina por estímulo adrenérgico \rightarrow midriasis.
- Acetilcolina, pilocarpina por estímulo muscarínico \rightarrow miosis.

* **Farmacológico:** Ocurre entre drogas que poseen acciones farmacológicas opuestas, actuando sobre el mismo sitio receptor. Puede ser:

a) Competitivo: ambas compiten por el mismo sitio receptor, pues ambas tienen afinidad, pero sólo una tiene actividad intrínseca (agonista) y la otra carece de ella (antagonista). Puede ser:

- Reversible: cuando los enlaces sobre la droga y el receptor son débiles (iónicos, fuerzas de Van Der Waals). La reversibilidad está dada por la concentración del agonista (si se aumenta la concentración se puede desplazar el antagonista). Ej:
 - . Adrenalina y Propranolol.
(taquicardia) (bradicardia)
 - . Adrenalina y fentolamina.
(vasoconstricción)(vasodilatación).
- Irreversibles: Cuando se establecen enlaces covalentes (fuertes) o porque hay cambios conformacionales en la estructura química del receptor. Ej: fenoxibenzamina con la noradrenalina.

b) No Competitivo: No hay competencia directa sobre el agonista y el antagonista. Este último actúa más allá del receptor, en algún sitio de la cadena de reacciones que produce el agonista, desde la excitación hasta la respuesta del órgano efector. Ej:

- **Empleo de inhibidores de la “bomba de protones” en el tratamiento de la úlcera péptica.** La vía final común de la secreción gástrica ácida es la enzima H⁺, K⁺- ATPasa (“bomba de protones”) localizada en la membrana apical de las células parietales de la mucosa gástrica. Se han desarrollado fármacos (omeprazol, lansoprazol, etcétera) capaces de producir una reducción marcada de la secreción de ácido gástrico como consecuencia de la inhibición específica e irreversible de dicha enzima, que los hace útiles en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica. Estos fármacos actúan como antagonistas no competitivos, debido a que inhiben la proteína efectora (H⁺, K⁺ - ATPasa) de la vía de transducción de señales de los agonistas
- **Antagonismo no competitivo de los fármacos bloqueadores de los canales de calcio frente a mediadores fisiológicos que provocan contracción del músculo liso vascular.** La entrada de calcio al interior del músculo liso vascular se efectúa a través de canales de calcio sensibles al voltaje (cuya apertura se produce por la rápida despolarización de la membrana celular) y a través de canales regulados por receptor.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES FARMACOLÓGICOS.

- * **Adrenérgicos:** - □ 1
□ 2
 - □ 1
2
3
 - Dopaminérgicos. D₁, D₂, D₃, D₄, D₅
- * **Colinérgicos:** - Muscarínicos M₁, M₂, M₃
- Nicotínicos: Nm, Nn
- * **De Autacoides:**

**** Histaminérgicos:** - H1

- H2

- H3

**** Triptaminérgicos (serotoninicos):** 5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆, 5HT₇

**** Angiotensina II (AT)**

**** Prostaglandinas (P)**

**** Leucotrienos (LT)**

**** Endotelinas**

**** Vasopresinas**

*** De opioides**

*** Otros:** Para Anestésicos locales

Cardiotónicos

Hormonas

Sulfonilureas

A continuación explicaremos la localización, respuesta, así como las drogas agonistas y antagonistas más importantes en cada caso.

	RECEPTOR	LOCALIZACIÓN	ACCIÓN	AGONISTAS		ANTAGONISTAS		
				SELECTIVO	NO SELECTIVO	SELECTIVO	NO SELECTIVO	
A D R E N E R G I C O S	α1	Vasos sanguíneos.	Contracción	Fenilefrina Nafazolina	Noradrenalina Adrenalina Isoproterenol	Prazosina Terazosina	α1y2 Fenoxibenzamina Fentolamina αy Labetalol α1y2 Propranolol Timolol Sotalol	
	α2	Vasos sanguíneos. S Nervioso	Contracción Inhibición de la liberación de Noradrenalina	Clonidina Metildopa		Yohimbina		
	α1	Corazón	□ Frec. cardíaca □ Fuerza de cont. □ Veloc. de cond.	Dobutamina		Atenolol Metoprolol Esmolol Bisoprolol		
	α2	M. liso bronquial M. liso uterino.	Relajación Relajación	Salbutamol Fenoterol		Butoxamina		
	D1 D2 D3 D4 D5	S.N.C. Gang. Autónomos Vasos sanguíneos cerebrales y renales	Estimulación □ transmisión Dilatación.		Dopamina Apomorfina Ergotamina Bromocriptina	Metoclopramida		Neurolépticos. Su acción se justifica por su antagonismo D2
C O L I N E R G I C O S	M1	Ganglio autonómico	Transmisión ganglionar		Acetilcolina Pilocarpina	Pirenzepina Telenzepina	Atropina Propantelina Ipratropio Trihexilfenidil Metilbromuro de homatropina	
	M2	Corazón	□ Frec. cardíaca □ Fuerza de cont. □ Veloc. de cond.					
	M3	Musculo liso Glándula exocrina	Contracción □					
	Nm	Unión neuromuscular	Transm. Neurom.	Succinilcolina	Acetilcolina	Atracurio Pancuronio		d-tubocurarina Propantelina
	Nn	Ganglios autónomos	Transm. Gangl.	Nicotina		Trimetafan		
		Médula suprarrenal	Secresión de catecolaminas			Mecamilamina		

Se han descrito diferentes tipos de receptores específicos para variados grupos de drogas, tales como hipnoanalgésicos, anestésicos locales, cardiotónicos, esteroides, etc.

Ejemplos:

- * Hipnoanalgésicos u opiáceos (morfina, meperidina, codeína) actúan como agonistas de receptores esteroespecíficos, localizados en encéfalo y otros tejidos, alcanzándose concentraciones máximas de las drogas en el SNC.
- * Los anestésicos locales son drogas que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican localmente al tejido nervioso en concentraciones adecuadas, disminuyendo la permeabilidad de los iones de sodio en las membranas (¿mecanismo?), aunque se plantea la interacción con un receptor específico dentro del canal de sodio.
- * Los digitálicos poseen un efecto inotropeo + debido a la capacidad de inhibir la enzima ATPasa, ligada a la membrana y activada por la bomba Na-K, como resultado se inhibe el transporte activo de estos cationes monovalentes a través de las membranas.
- * De los andrógenos, la testosterona es convertida por una enzima reductasa en la dihidrotestosterona, más activa. Esta hormona se une a una proteína receptora citoplasmática y pasa al núcleo, trayendo como resultado una mayor actividad de la RNA polimerasa y por lo tanto de la síntesis de RNA y proteínas específicas.

Significación clínica de los receptores. Papel de los receptores en el mecanismo de acción de las drogas.

La subdivisión de los receptores β en 1 y 2 permite separar las acciones taquicardizantes y broncodilatadoras de las drogas agonistas con la obtención de fármacos de mayor selectividad sobre uno u otro receptor. Ej. : salbutamol es selectivo sobre los β_2 , por lo tanto es de utilidad en el asma bronquial aún en pacientes con trastornos del aparato cardiovascular.

Además, han surgido nuevos medicamentos que al antagonizar específicamente los receptores β_1 (atenolol, practolol, metaprolol) pueden ser útiles en el tratamiento de la HTA, En la enfermedad de Parkinson hay un déficit de dopamina en los ganglios basales, utilizándose en el tratamiento de esta afección la L-Dopa, sustancia que es transformada en dopamina para actuar sobre los receptores dopaminérgicos. Por otra parte, existen drogas como las fenotiacinas que pueden provocar Parkinson medicamentoso por el bloqueo de receptores dopaminérgicos.

Los anticolinérgicos son útiles en el tratamiento de diferentes afecciones del tracto gastrointestinal. Ejemplo: Propantelina y otros alcaloides de la belladona

en el tratamiento de úlcera péptica, gastritis, etc. (al disminuir la secreción y motilidad), la atropina en el tratamiento de la diarrea.

La subdivisión de receptores histaminérgicos en H1 y H2 permitió demostrar el hecho de que el aumento de la secreción gástrica no era antagonizado por los anti H1, obteniéndose posteriormente importantes resultados en el tratamiento de la úlcera péptica con los bloqueadores H2 como la cimetidina y ranitidina.

También es importante destacar la utilidad de los antagonistas de los receptores α adrenérgicos como la tolazolina, dihidroergotoxina, dihidroergotamina, etc. en el tratamiento de la insuficiencia vascular periférica.

Bibliografía básica

- Farmacología General Moron-Levy cap. 6 Pág. 55-99.

Complementaria

- Flórez 6ta edición pág. 7-16.
- Bases farmacológicas de la terapéutica Goodman and Gilman. Cap. 7 y 10