

Sistema nervioso autónomo - Neurotransmisión -

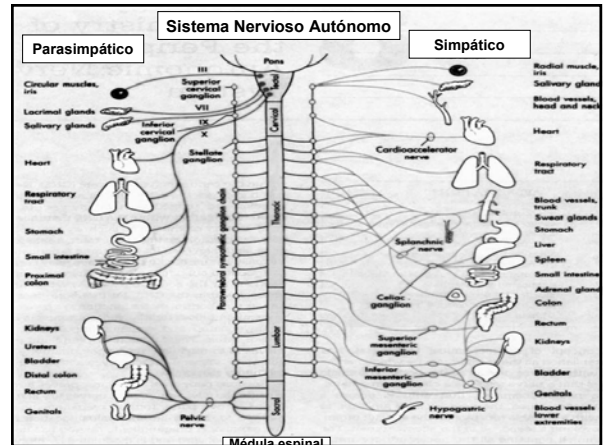
Dr. Pedro R. Torales

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO FUNCIONES GENERALES

- Acción integradora y reguladora involuntaria de:
- Respiración
- Circulación
- Digestión
- Temperatura corporal
- Metabolismo
- Sudación
- Secreción de algunas glándulas endocrinas

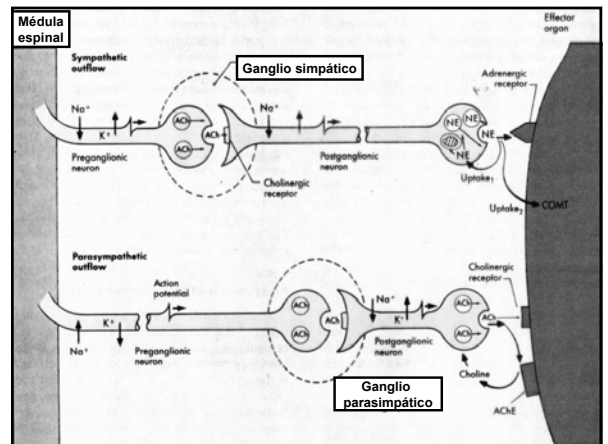
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

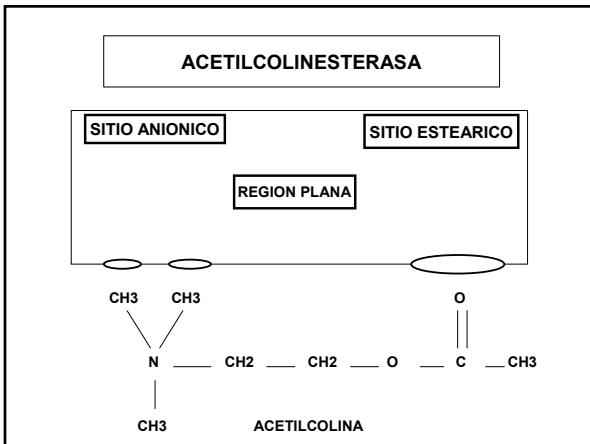
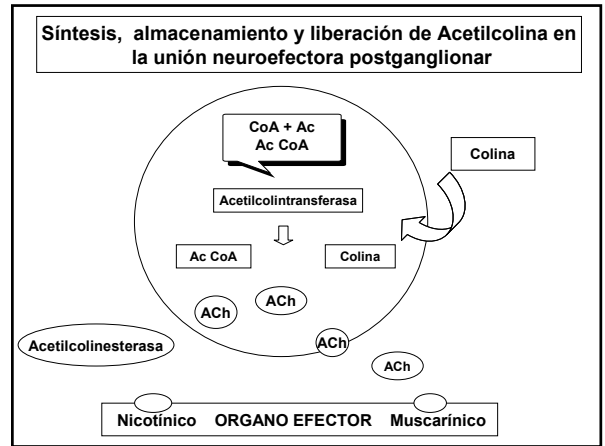
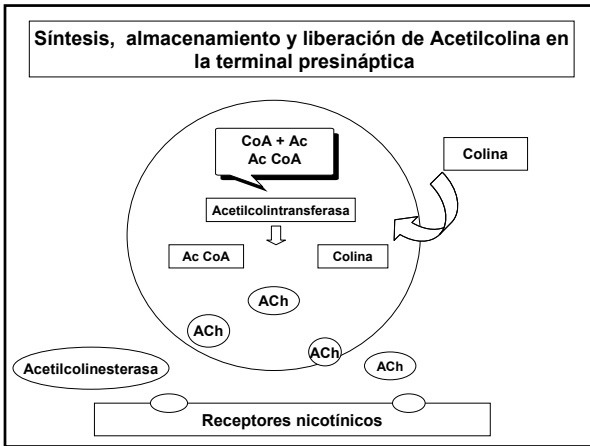
| | AUTÓNOMO | SOMÁTICO |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| ORGANOS EFECTORES | Organos y sistemas orgánicos | Exclusivamente músculo esquelético |
| SINAPSIS DISTALES | Ganglio autónomo | Sistema nervioso central |
| PLEXOS PERIFÉRICOS | Si | No |
| MIELINA | Amielínicos | Mielínicos |
| SECCION NERVIOSA | No cesa la actividad órgano efector | Parálisis muscular |



SNA - ETAPAS TRANSMISION NEURONAL

1. Conducción axonal
2. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la terminal presináptica
3. Interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico
4. Conducción axonal postsináptica
5. Destrucción o disipación del neurotransmisor en la unión neuroefectora
6. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la unión neuroefectora
7. Receptores colinérgicos y adrenérgicos





| RECEPTORES COLINERGICOS | | | |
|-------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|
| TIPO | LOCALIZACION | ACTIVADO | BLOQUEADO |
| Nicotinico | Ganglio autónomo | Acetilcolina | Hemicolina, Trimetaphan, Pentolinio |
| | Unión neuromuscular | Acetilcolina | Gallamina, D-Tubocurarina |
| | Baro y quimiorreceptores | Acetilcolina | Hexametonio, Pentolinio |
| Muscarinico | Unión neuroefectora postganglionar | Acetilcolina, Ésteres colina Anticolinesterasas | Atropina |

| RECEPTORES COLINERGICOS | | | |
|-------------------------|--------------------------|--|---|
| TIPO | LOCALIZACION | ACTIVADO | BLOQUEADO |
| R | Ganglio autónomo | Acetilcolina Lobelina OMPP - TMA | Hemicolinio Pentolinio Trimetaphan Clorisonidamina |
| N | Unión neuromuscular | Acetilcolina | d- tubocurarina gallamina |
| | Baro y quimiorreceptores | Acetilcolina | Hexametonio Pentolinio |
| R | Unión neuroefectora | Acetilcolina y Ésteres de la colina : carbacol, betanacol, metacolina. | Atropina |
| M | postganglionar | Anticolinesterasas reversibles e irreversibles. Alcaloides colinómiméticos: Pilocarpina, muscarina. | |

| RECEPTORES COLINERGICOS | | | |
|-------------------------|--|---------------------------------------|---|
| TIPO | LOCALIZACION | ACTIVADO | BLOQUEADO |
| R | M1: gástrico (gl. de secreción gástrica) Células parietales | Acetilcolina Betanacol Carbacol | Pirenzepina |
| | M2: cardiaco | Acetilcolina Metacolina | Metoctramina AFDX- 116 |
| M | M3: Mascular liso Músculo liso G - I | Acetilcolina Betanacol Carbacol | Secoverina |
| | M4: Glandular Glándulas lagrimales. Páncreas. | Acetilcolina | 4- DAMP (Difenil-acetoximetil-piperidina) |
| | SNC: M1 y M4 | Acetilcolina | 4- DAMP |

RECEPTORES COLINERGICOS

| TIPO | TIPO | LOCALIZACIÓN | RESPUESTA | BLOQUEADO | |
|--------------------|--------------|---|--|--------------------------------------|-------------|
| MUSCULARES INNICOS | MUSCULO | Músculo circual o esfinter del iris | Estimulación, contracción: miosis | A T R O P I N A | |
| | | Músculo ciliar | Contracción para visión cercana | | |
| | | Músculo liso arteriolar | Relajación Vasodilatación | | |
| | MUSCULO LISO | Músculo liso bronquial | Estimulación Broncoconstricción | | |
| | | Músculo liso G - I motilidad, tono: esfínteres. | Incremento de la Contracción Relajación | | |
| | LISOSOS | Vejiga urinaria: | Detrusor: | | Contracción |
| | | | Trígono y esfínter | | Relajación |
| | | Úreteres | Contracción | | |
| | | Vesícula biliar y conductos | Estimulación Contracción | | |

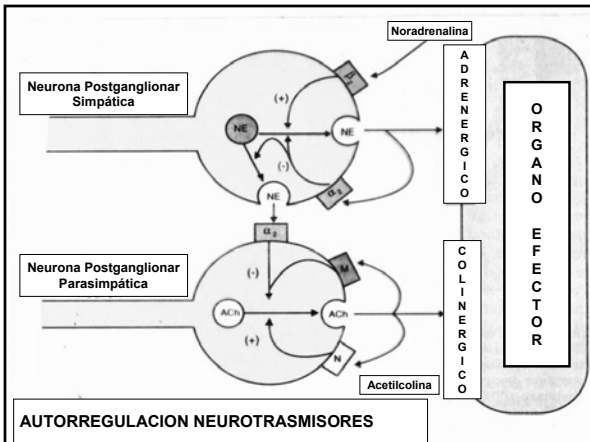
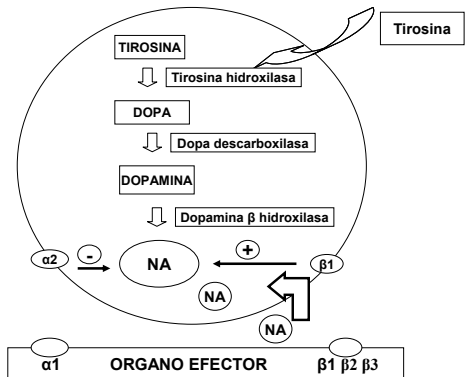
RECEPTORES COLINERGICOS

| TIPO | TIPO | LOCALIZACIÓN | RESPUESTA | BLOQUEADO |
|--------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------|
| MUSCULARES INNICOS | CORAZÓN | Contractilidad | Disminución | A T R O P I N A |
| | | Nódulo A - V | Dismin. Veloc. Conduc. | |
| | | Nódulo sinusal | Bradicardia | |
| | | Conductibilidad | Disminución | |
| | GELXAO NCDRI ULLN AAS | Secrec. bronquiales | Incremento | |
| | | | Secrec.gástrica | |
| | | Secrec. Intestinal | Incremento | |
| | | Secreción salival | Incremento | |
| | | Secrec. pancreática | Incremento | |
| | | Secrec.naso- faring. | Incremento | |
| Secrec. sudorípara | Incremento | | | |
| Secrec.lagrimal | Incremento | | | |

RECEPTORES COLINERGICOS

| TIPO | TIPO | LOCALIZACIÓN | RESPUESTA | BLOQUEADO |
|--------------|-------|----------------------|-----------------------------|-----------------|
| MUSCARINICOS | OTROS | Hepatocito | Estimula síntesis glucógeno | ----- |
| | | Sexo masculino | Erección | ----- |
| NICOTINICOS | | Ganglio autónomo | Estimulación | GANGLIOPLEJICOS |
| | | Placa neuromuscular. | Estimulación | TUBOCURARINA |

Síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas en la unión neuroefectora postganglionar



RECEPTORES BETA ADRENERGICOS UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

| CORAZON | RECEPTOR | RESPUESTAS |
|------------------------|----------------|--|
| Nódulo S - A | β ₁ | Incremento Frecuencia Cardíaca |
| Aurículas | β ₁ | Aumento contractilidad y velocidad de conducción |
| Nódulos A-V | β ₁ | Aumento automatismo y velocidad de conducción |
| Sistema His - Purkinje | β ₁ | Aumento automatismo y velocidad de conducción. Marcapasos ectópicos. |
| Ventriculos | β ₁ | Aumento contractilidad automatismo y velocidad de conduc. |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

OJOS

| | | |
|----------------|-----------|-----------------------------------|
| Músculo Ciliar | β_2 | Relajación para la visión lejana. |
|----------------|-----------|-----------------------------------|

ARTERIAS

| | | |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------|
| Coronarias | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| del Músculo Esquelético | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| Pulmonares | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| De las vísceras abdominales | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| Renales | β_2 | Relajación - Vasodilatación |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

ESTÓMAGO - INTESTINOS

| | | |
|---|--------------------|------------|
| Motilidad y Tono | β_1, β_2 | Inhibición |
| VESÍCULA BILIAR Y CONDUCTOS | β_2 | Relajación |
| VEJIGA: MÚSCULO DETRUSOR | β_2 | Relajación |
| APARATO Y UXTAGLOMERULAR: Secreción de Renina | β_2 | Incremento |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

OJOS

| | | |
|---------------------|----------|-------------------------|
| Músculo radial iris | α | Contracción (midriasis) |
|---------------------|----------|-------------------------|

ARTERIAS

| | | |
|----------------|----------------|------------------|
| Cerebrales | α_1 | Vasoconstricción |
| Piel y mucosas | α_1 | Vasoconstricción |
| Coronarias | $\alpha_{1,2}$ | Vasoconstricción |
| Renales | $\alpha_{1,2}$ | Vasoconstricción |
| Venas | $\alpha_{1,2}$ | Vasoconstricción |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

ESTRUCTURA RECEPTOR RESPUESTA

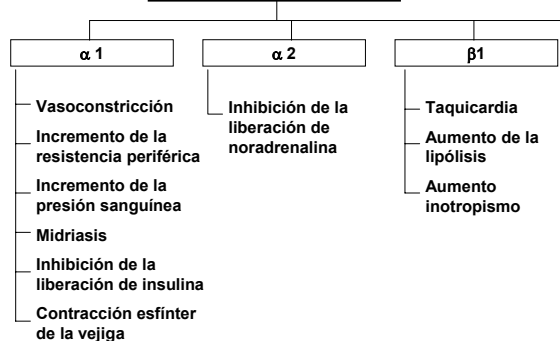
| | | |
|-------------------------------------|------------|-----------------------------|
| UTERO | α_1 | Contracción |
| ISLOTES DE LANGERHANS, Células beta | α_2 | Aumento secreción Insulina. |
| PANCREAS: Acinos | α | Disminuya secreción |
| BAZO - Cápsula Esplénica | α_1 | Contracción |
| SECRECIÓN SALIVAR | α_2 | Secreción agua y K. |
| GLANDULA SUDORIPARAS | α_1 | Secreción localizada |
| | | |
| | | |

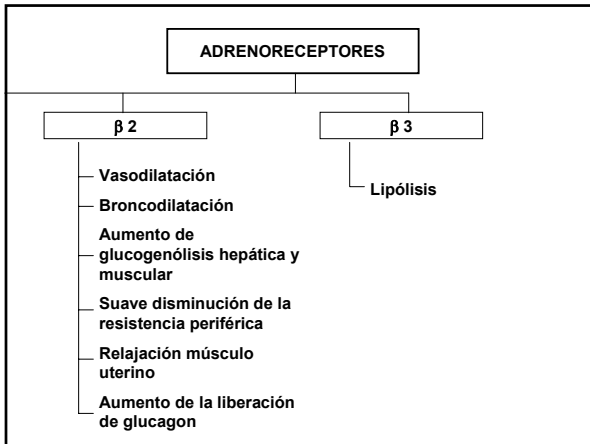
UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

ESTRUCTURA RECEPTOR RESPUESTA

| | | |
|---|----------------|-------------|
| ESTÓMAGO - INTESTINOS Motilidad y Tono | $\alpha_{1,2}$ | Relajación |
| BAZO: Cápsula esplénica | α_1 | Contracción |
| VEJIGA: TRIGONO Y ESFINTER | α_1 | Contracción |
| ORGANOS SEXUALES MASCULINOS | α | Eyaculación |
| AP. YUXTAGLOMERULAR: Renina | α_2 | Disminuye |

ADRENORECEPTORES





EL RECEPTOR β_3

POSTSINÁPTICO

El gen que codifica la proteína receptora β_3 ha sido aislado y clonado. El receptor tiene 408 a.a.

En los últimos años se ha demostrado su presencia en numerosos sitios.

LOCALIZACIÓN Y ACCIONES FISIO-FARMACOLÓGICAS

- Adipocitos y Tejido Adiposo: En el ser humano principalmente en tejido lipóide blanco, (menor densidad, en tejido graso marrón). \Rightarrow Lipólisis y termogénesis. Activación por agonistas adrenérgicos.
- b) Corazón, ventrículos: Se han demostrado la presencia de receptores β_3 \Rightarrow Efecto Inotrópico negativo. Su función sería de contrarregulación y modulación de la actividad contráctil con los receptores β_1 y β_2 de efectos inotrópicos positivos.

- c) Corazón, Aurículas: Se ha detectado la presencia de receptores β_3 . Sus funciones no han sido determinadas, necesiándose mayores estudios. En algunos animales se ha observado efectos cronotrópicos positivos y acciones variables sobre inotropismo.
- d) Vasos sanguíneos: Se ha detectado la presencia de los receptores β_3 además de los receptores β_1 y β_2 en los vasos sanguíneos. La activación de los β_3 produce vasodilatación, principalmente en piel y tejido adiposo.
- d) Estudios inmunohistoquímicos demostraron la presencia de receptores β_3 en la vesícula biliar. Usando anticuerpos monoclonales también se demostró la presencia de los mismo en colon, próstata, músculo esquelético. Sus funciones aún no fueron demostradas.

ACTIVADOS POR

AGONISTAS: BRL 37344, CL 316243, CR 58611. Son agonistas potentes sobre los receptores β_3 y agonistas débiles sobre adrenoceptores β_1 y β_2 .

AGONISTAS PARCIALES: Agonistas convencionales β_1 y β_2 .

BLOQUEADOS POR

ANTAGONISTAS SELECTIVOS: Prototipo SR 59230.

ANTAGONISTA TOTAL β_1 , β_2 y β_3 : Bupranolol.

ANTAGONISTAS PARCIALES: Antagonistas convencionales β_1 y β_2 (Propranolol, Sotalol).

DROGAS ADRENERGICAS O SIMPATICOMIMETICAS

- 1) ESTIMULANTES ALFA (predominantemente)
- 2) ESTIMULANTES ALFA Y BETA
- 3) ESTIMULANTES BETA (predominantemente)
- 4) ESTIMULANTES PSICOMOTORES

Dr. P R Torales

DROGAS ADRENERGICAS O SIMPATICOMIMETICAS

- 1) ESTIMULANTES ALFA (predominantemente)

| | | |
|---------------|----------------|------------|
| Noradrenalina | Metaraminol | Etilefrina |
| Fenilfedrina | Nafazolina | Foledrina |
| Metoxamina | Xilometazolina | |
| Tiramina | | |
- 2) ESTIMULANTES ALFA Y BETA

| | | |
|------------|---------------|----------|
| Adrenalina | Dopamina | Efedrina |
| Anfetamina | Metanfetamina | |

DROGAS ADRENERGICAS O SIMPATICOMIMETICAS

3) ESTIMULANTES BETA (predominantemente)

Estimulantes beta 1 y beta 2

Isoproterenol Isoxuprina Bametano

Estimulantes beta 1 (predominantemente)

Dobutamina

Estimulantes beta 2 (predominantemente)

Salbutamol Fenoterol Terbutalina
 Clenbuterol Procaterol Orciprenalina

4) ESTIMULANTES PSICOMOTORES

Anfetamina Mazindol Fentermina
 Dextroanfetamina Mefenorex Fenfluramina

ESPECIFICIDAD Y POTENCIA DE FARMACOS AGONISTAS SOBRE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

| AGONISTAS | α_1 | α_2 | β_1 | β_2 |
|--------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| NORADRENALINA | +++ | +++ | ++ | + |
| ADRENALINA | ++ | ++ | +++ | +++ |
| ISOPROTERENOL | - | - | +++ | +++ |
| FENILFEDRINA | ++ | - | - | - |
| METILNORADRENALINA | +/- | +++ | - | - |
| CLONIDINA | - | +++ | - | - |
| SALBUTAMOL | - | - | ++ | +++ |
| DOBUTAMINA | - | - | +++ | + |

RECEPTORES BETA ADRENERGICOS

CORAZON RECEPTOR RESPUESTAS

| | | |
|------------------------|---------------------|--|
| Nódulo S - A | $\beta_1 - \beta_2$ | Incremento Frecuencia Cardíaca |
| Aurículas | $\beta_1 - \beta_2$ | Aumento contractilidad y velocidad de conducción |
| Nódulos A-V | $\beta_1 - \beta_2$ | Aumento automatismo y velocidad de conducción |
| Sistema His - Purkinje | $\beta_1 - \beta_2$ | Aumento automatismo y velocidad de conducción. Marcapasos ectópicos. |
| Ventriculos | $\beta_1 - \beta_2$ | Aumento contractilidad, automatismo y velocidad de conducción. |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

OJOS

| | | |
|----------------|-----------|-----------------------------------|
| Músculo Ciliar | β_2 | Relajación para la visión lejana. |
|----------------|-----------|-----------------------------------|

ARTERIOLAS

| | | |
|----------------------|-----------|-----------------------------|
| Coronarias | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| Músculo Esquelético | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| Pulmonares | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| Visceras abdominales | β_2 | Relajación - Vasodilatación |
| Renales | β_2 | Relajación - Vasodilatación |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

ESTÓMAGO - INTESTINOS

| | | |
|---|--------------------|------------|
| Motilidad y Tono | β_1, β_2 | Inhibición |
| VESÍCULA BILIAR Y CONDUCTOS | β_2 | Relajación |
| VEJIGA: MÚSCULO DETRUSOR | β_2 | Relajación |
| APARATOUXTAGLOMERULAR: Secreción de Renina | β_2 | Incremento |

RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

| ESTRUCTURA | RECEPTOR | RESPUESTA |
|-------------------------------------|-----------|---|
| UTERO | β_2 | Relajación. |
| ISLOTES DE LANGERHANS, Células beta | β_2 | Aumento secreción Insulina. |
| HIGADO - Hepatocitos | β_2 | Estímulo glucógenolisis y gluconeogénesis. |
| BAZO - Cápsula Esplénica | β_2 | Relajación. |
| SECRECIÓN SALIVAR | β_2 | Secreción rica en amilasa. |
| MUSCULO ESQUELETICO | β_2 | Incremento glucógenolisis, captación de potasio y de la contractilidad. |
| GLANDULA PINEAL | β | Estímulo síntesis de melatonina. |
| NEUROHIPÓFISIS | β | Estímulo secreción hormona antidiurética. |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

OJOS

| | | |
|---------------------|----------|-------------------------|
| Músculo radial iris | α | Contracción (midriasis) |
|---------------------|----------|-------------------------|

ARTERIAS

| | | |
|----------------|----------------|------------------|
| Cerebrales | α_1 | Vasoconstricción |
| Piel y mucosas | α_1 | Vasoconstricción |
| Coronarias | $\alpha_{1,2}$ | Vasoconstricción |
| Renales | $\alpha_{1,2}$ | Vasoconstricción |
| Venas | $\alpha_{1,2}$ | Vasoconstricción |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

ESTRUCTURA RECEPTOR RESPUESTA

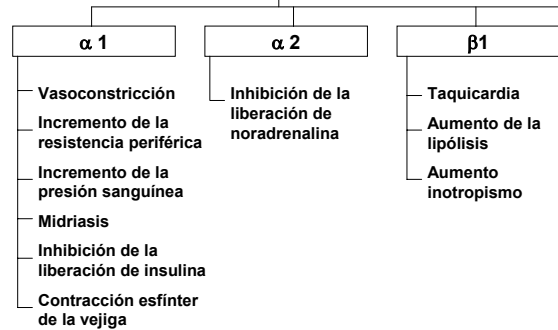
| | | |
|-------------------------------------|------------|-----------------------------|
| UTERO | α_1 | Contracción |
| ISLOTES DE LANGERHANS, Células beta | α_2 | Aumento secreción Insulina. |
| PANCREAS: Acinos | α | Disminuye secreción |
| BAZO – Cápsula Esplénica | α_1 | Contracción |
| SECRECION SALIVAR | α_2 | Secreción agua y K. |
| GLANDULA SUDORIPARAS | α_1 | Secreción localizada |
| | | |
| | | |

UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ACTIVACION

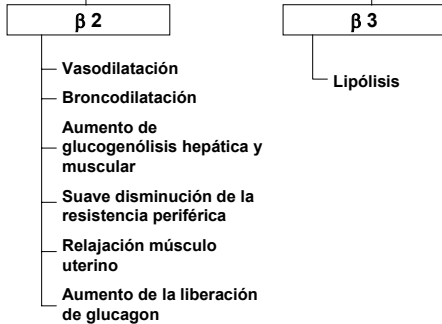
ESTRUCTURA RECEPTOR RESPUESTA

| | | |
|---|----------------|-------------|
| ESTÓMAGO - INTESTINOS Motilidad y Tono | $\alpha_{1,2}$ | Relajación |
| BAZO: Cápsula esplénica | α_1 | Contracción |
| VEJIGA: TRIGONO Y ESFINTER | α_1 | Contracción |
| ORGANOS SEXUALES MASCULINOS | α | Eyacuación |
| AP. YUXTAGLOMERULAR: Renina | α_2 | Disminuye |

ADRENORECEPTORES



ADRENORECEPTORES



SIMPATICOMIMÉTICOS. FARMACODINAMIA

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
(ANFETAMINAS Y DER.)**

- EFFECTOS PSICOMOTORES ESTIMULANTES
- ACCION ANALEPTICA
- ACCION ESTIMULANTE CORTEZA Y SARA
- EFFECTOS ANOREXÍGENOS
- DOPING → ACCIONES ADITIVAS

SIMPATICOMIMETICOS. USOS TERAPEUTICOS

1- APLICACIONES CARDIOVASCULARES.

- HIPOTENSIÓN ARTERIAL (metaraminol, efedrina, fenilefrina).
- SHOCK (séptico, cardiogénico).
- DESCONGESTION EN MUCOSAS (nafazolina, xilometazolina).
- EFECTOS VASCULARES LOCALES (Vasoconstricción de los agonistas α). Anestesia local, cirugía de senos paranasales)
- BLOQUEOS A-V (2° o 3°).
- INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (dobutamina, dopamina)

SIMPATICOMIMETICOS. USOS TERAPEUTICOS

2- APLICACIONES RESPIRATORIAS.

- Asma bronquial. broncoconstricción. (Agonistas β_2)

3- APLICACIONES EN ALERGIA.

- Shock anafiláctico (adrenalina).
- Reacciones graves de hipersensibilidad. edema de glotis.

4- APLICACIONES EN OBSTETRICIA.

- Útero inhibición (Ritodrina, isoxuprina, salbutamol).

5- APLICACIONES SOBRE SNC.

- Síndrome de déficit de atención en niños hiperquinéticos.
- Obesidad (anorexígenos).
- Narcolepsia. hipersomnía. (anfetaminas).

EL RECEPTOR β_1

LOCALIZACION

Principalmente corazón: Miocardio. Tejido de conducción.

ACCIONES FISIOPARMACOLÓGICAS

- Efecto cronotrópico positivo. Estimulación del automatismo. Aumento de la frecuencia cardíaca.
 - Efecto inotrópico positivo. Aumento fuerza de contracción.
 - Efecto dromotrópico positivo. Aumento conductibilidad, velocidad de conducción auricular y ventricular.
 - Efecto batmotrópico positivo. Aumento de la excitabilidad
- e) Consecuencias: Aumento del consumo de oxígeno, taquicardia, aumento del trabajo cardíaco (aumento del volumen sistólico y volumen minuto), posibilidad de arritmias.

ESTIMULADOS POR

Predominante β_1 : Dobutamina. Dopamina.
Estimulantes β_1 y β_2 : Adrenalina. Isoproterenol.

BLOQUEADOS POR

Betabloqueantes Cardiosselectivos (β_1): Atenolol. Metoprolol. Acebutolol.

Betaxolol. Esmolol (BB cardiosselectivo de acción rápida y ultracorta, infusión i.v.)

Betabloqueantes Totales (β_1 y β_2): Propranolol. Nadolol. Timolol.

BLOQUEADOR α y β

Carvedilol, Labetalol

EL RECEPTOR β_2

LOCALIZACION Y ACCIONES FISIO-FARMACOLÓGICAS

PRESINAPTICO: Autorregulación negativa de la liberación de catecolaminas.

POSTSINAPTICO: Activación tejidos efectores.

a) Músculos Lisos:

Bronquios \Rightarrow Broncodilatación.

Arteriolas \Rightarrow Vasodilatación (Excepto en arteriolas cerebrales y de piel y mucosas que solo tienen receptores α_1).

Útero \Rightarrow Relajación Músculo Uterino.

Vénulas \Rightarrow Relajación.

Estómago e Intestinos \Rightarrow Relajación.

Vesícula y Conductos Biliares \Rightarrow Relajación.

Vejiga (Detrusor) \Rightarrow Relajación.

Cápsula Esplénica \Rightarrow Relajación.

b) Glándulas Bronquiales: \Rightarrow Inhibición Secreciones.

c) Hígado: \Rightarrow Incremento de la Glucógenolisis y Gluconeogénesis.

d) Músculo esquelético: \Rightarrow Incremento de la Glucógenolisis y Gluconeogénesis, aumento de la captación de K^+ , aumento de la contractilidad.

e) Islotes de Langerhans: Células β_2 \Rightarrow Incremento de la secreción de Insulina.

f) Riñón, Aparato Yuxtglomerular: Células β_2 \Rightarrow Incremento de la secreción de Renina.

ESTIMULADOS POR

Estimulantes β_1 y β_2 : Adrenalina. Isoproterenol. Noradrenalina (10 a 50 veces menos potente que las Adrenalina sobre receptores β_2).

Estimulantes o Agonistas β_2 selectivos: Salbutamol. Terbutalina. Clenbuterol. Fenoterol. Procaterol. Salmeterol.

BLOQUEADOS POR

Betabloqueantes Totales: Propranolol. Nadolol. Timolol.

Bloqueantes β_2 selectivos: Butoxamina. (Sin utilidad terapéutica)

EL RECEPTOR β_3

POSTSINÁPTICO

El gen que codifica la proteína receptora β_3 ha sido aislado y clonado. El receptor tiene 408 a.a.

En los últimos años se ha demostrado su presencia en numerosos sitios.

LOCALIZACION Y ACCIONES FISIO-FARMACOLÓGICAS

- Adipocitos y Tejido Adiposo: En el ser humano principalmente en tejido lipoide blanco, (menor densidad, en tejido graso marrón). \Rightarrow Lipólisis y termogénesis. Activación por agonistas adrenérgicos.
- b) Corazón, ventrículos: Se han demostrado la presencia de receptores β_3 \Rightarrow Efecto Inotrópico negativo. Su función sería de contrarregulación y modulación de la actividad contráctil con los receptores β_1 y β_2 de efectos inotrópicos positivos.

- c) Corazón, Aurículas: Se ha detectado la presencia de receptores β_3 . Sus funciones no han sido determinadas, necesitándose mayores estudios. En algunos animales se ha observado efectos cronotrópicos positivos y acciones variables sobre inotropismo.
- d) Vasos sanguíneos: Se ha detectado la presencia de los receptores β_3 además de los receptores β_1 y β_2 en los vasos sanguíneos. La activación de los β_3 produce vasodilatación, principalmente en piel y tejido adiposo.
- d) Estudios inmunohistoquímicos demostraron la presencia de receptores β_3 en la vesícula biliar. Usando anticuerpos monoclonales también se demostró la presencia de los mismo en colon, próstata, músculo esquelético. Sus funciones aún no fueron demostradas.

ACTIVADOS POR

AGONISTAS: BRL 37344, CL 316243, CR 58611. Son agonistas potentes sobre los receptores β_3 y agonistas débiles sobre adrenoceptores β_1 y β_2 .

AGONISTAS PARCIALES: Agonistas convencionales β_1 y β_2 .

BLOQUEADOS POR

ANTAGONISTAS SELECTIVOS: Prototipo SR 59230.

ANTAGONISTA TOTAL β_1 , β_2 y β_3 : Bupranolol.

ANTAGONISTAS PARCIALES: Antagonistas convencionales β_1 y β_2 (Propranolol, Sotalol).

SIMPATICOMIMETICOS. FARMACODINAMIA

OTROS MÚSCULOS LISOS

MÚSCULOS BRONQUIALES
OJO
UTERO
VEJIGA
PIEL
CÁPSULA ESPLÉNICA
GASTROINTESTINALES

GLÁNDULAS EXOCRINAS

SALIVALES (α_1 , β_2)
SUDORÍPARAS (α_1)
ACINOS PANCREÁTICOS (α_1)
OTRAS (VASOCONSTRICION)

**SIMPATICOMIMETICOS
FARMACODINAMIA**

EFFECTOS VASCULARES

PIEL Y MUCOSAS (α_1)
RESISTENCIA PERIFÉRICA \uparrow
PRESIÓN ARTERIAL \uparrow
CEREBRALES (α_1)
RENALES (α , β)
CORONARIAS (α , β)
MÚSCULO ESTRIADO (α , β)

EFFECTOS CARDÍACOS

FRECUENCIA CARDÍACA \uparrow
REFLEJOS COMPENSATORIOS
VOLUMEN MINUTO \uparrow
INOTROPISMO \uparrow
CONDUCTIBILIDAD \uparrow
AUTOMATISMO \uparrow

SIMPATICOMIMETICOS. FARMACODINAMIA

EFFECTOS ENDOCRINOMETABÓLICO

- HEPATOCITOS ($\alpha 1, \beta 2$)
- CÉLULAS β ISLOTES LANG. ($\alpha 2, \beta 2$)
- ADIPOCITOS ($\alpha 2, \beta 3$)
- MÚSCULOS ($\beta 2$)
- AP. YUXTAGLOMERULAR ($\beta 2$)
- METABOLISMO BASAL
- GLANDULA PINEAL (β)
- TESTÍCULOS, CONDUCTOS, VESÍCULA SEMINAL
- ($\alpha 1$) → EYACULACIÓN
- NEUROHIPÓFISIS (β) → AUMENTO ADH

La estimulación de los Receptores β_3 produce, vía una proteína $G_i \alpha$, la activación de la NO sintetasa.

El incremento de la producción de NO a su vez activa una isoforma soluble de guanilato ciclasa y un aumento consecutivo de cGMP.

La activación de la proteína $G_i \alpha$, también inhibe isoformas de adenilciclase, sobre todo los tipos 5 y 6, que están ampliamente expresadas en el miocardio, que produce una reducción en las concentraciones de cAMP.

La proteína $G_i \alpha$, también activa una “mitogen Activated protein kinasa” o MAPK y una cascada de eventos sobre efectores, que aún no fueron totalmente caracterizados.

En el **CORAZON NORMAL** la activación de los receptores β_1 y β_2 por las catecolaminas produce el clásico efecto inotrópico positivo, vía incremento de cAMP. Por el contrario, la activación de los receptores β_3 produce un efecto inotrópico negativo vía activación de la NO sintetasa $\uparrow \Rightarrow NO \uparrow \Rightarrow cGMP$.

Además vía activación de la proteína $G_i \alpha$ inhibe a la adenil ciclase \Rightarrow que ocasiona $\downarrow cAMP$.

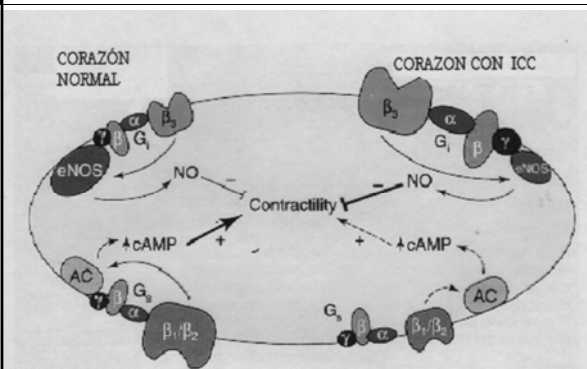
Sería un mecanismo de contra-balance para prevenir efectos deletéreos sobre el miocardio por sobre estimulación de la contractilidad por las catecolaminas.

En el **CORAZON con ICC** ocurriría una “down regulation” o desensibilización de los receptores β_1 y β_2 por fosforilaciones del receptor por la enzima β adrenoreceptor kinasa 1 (β ARK-1).

Por el contrario, los receptores β_3 y la proteína $G_i \alpha$ sufren “up regulation”.

La predominancia de uno u otro mecanismo, o el balance entre los mismos, puede atenuar o acentuar la disfunción miocárdica en las cardiomiopatías.

HIPOTETICO ROL DE LOS RECEPTORES β_3 SOBRE EL INOTROPISMO CARDIACO Y SU RELACION CON LA GÉNESIS DE LA ICC.



POSIBLES MECANISMOS INTRACELULARES DE LA ACTIVACION DE LOS RECEPTORES β_3 EN EL CORAZON

