

EL RECEPTOR β_1 (CARDIOSELECTIVO)

LOCALIZACIÓN

Principalmente en corazón: Miocardio. Marcapasos específicos. Tejido de conducción

ACCIONES FISIOFARMACOLÓGICAS

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

Farmacología - Luis Malgor

EL RECEPTOR β_1 (CARDIOSELECTIVO)

ESTIMULADOS POR

Predominante β_1 : Noradrenalina. Dobutamina. Dopamina.

Estimulantes β_1 y β_2 : Adrenalina. Isoproterenol

BLOQUEADOS POR

Betabloqueantes Cardioselectivos (β_1) : Atenolol. Metoprolol.
Acebutolol. Betaxolol.

Esmolol (BB cardioselectivo de acción rápida y ultracorta, infusión iv)

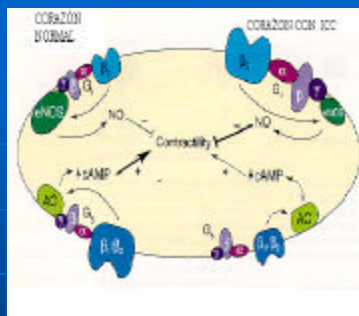
Betabloqueantes Totales (β_1 y β_2) : Propranolol. Nadolol. Timolol.

BLOQUEADOR α Y β

Labetalol

Farmacología - Luis Malgor

HIPOTÉTICO ROL DE LOS RECEPTORES β_3 SOBRE EL INOTROPISMO CARDIACO Y SU RELACIÓN CON LA GÉNESIS DE LA ICC

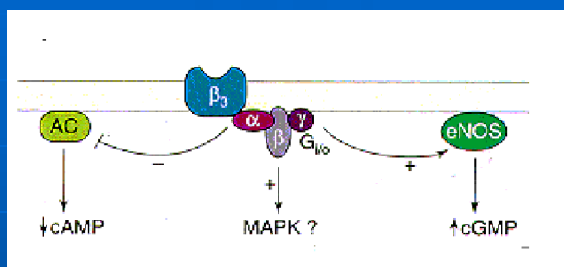


- En el **CORAZÓN NORMAL** la activación de los receptores β_1 y β_2 por las catecolaminas produce el clásico efecto inotrópico positivo sobre la contractilidad, vía incremento de **cAMP**. Por el contrario, la activación de los receptores β_3 produce un efecto inotrópico negativo vía activación de la **NO sintetasa** \uparrow **NO** \uparrow **cGMP**. Además vía activación de la proteína **G_i** inhibe a la adenil ciclasa \downarrow 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 **CORAZÓN 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 quinasa 1 (**β ARK-1**). Por el contrario, los receptores β_3 y la proteína **G_i** 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.

Farmacología - Luis Malgor

POSIBLES MECANISMOS INTRACELULARES DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES β_3 EN EL CORAZÓN



La estimulación de los Receptores β_3 produce, vía una proteína **G_i** , la activación de la **NO sintetasa** endotelial. 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** , también inhibe isoformas de adenil ciclasa, 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** , también activa una "mitogen activated protein kinase" o **MAPK** y una cascada de eventos sobre efectores, que aún no fueron totalmente caracterizados.

Farmacología - Luis Malgor

ACCIONES FARMACOLÓGICAS AGENTES SIMPÁTICOMIMÉTICOS

EFFECTOS VASCULARES

PIEL Y MUCOSAS (**a1**)
RESISTENCIA
PERIFÉRICA
PRESIÓN ARTERIAL
CEREBRALES (**a1**)
RENALES (**a, b**)
CORONARIAS (**a, b**)
MÚSCULO ESTRIADO
(**a, b**)

EFFECTOS CARDIÁCOS

FRECUENCIA CARDIÁCA
REFLEJOS
COMPENSATORIOS
VOLUMEN MINUTO
INOTROPISMO
CONDUCTIBILIDAD
AUTOMATISMO

Farmacología - Luis Malgor

ACCIONES FARMACOLÓGICAS AGENTES SIMPÁTICOMIMÉTICOS

ACC OTROS MUSCULOS LISOS
MUSCULOS BRONQUIALES
OJO -- ÚTERO
VEJIGA -- PIEL
CÁPSULA ESPLÉNICA
GASTRONTESINALES

GLANDULAS EXOCRINAS
SALIVALES (**a1, b2**)
SUDORÍPARAS (**a1**)
ACINOS PANCREÁTICOS (**a1**)
OTRAS (VASOCONSTRICION)

Farmacología - Luis Malgor

ACCIONES FARMACOLÓGICAS AGENTES SIMPÁTICOMIMÉTICOS

EFFECTOS ENDOCRINO- METABÓLICOS

HEPATOCITOS (a1, b2)
 CÉLULAS b ISLOTES LANG.
 (a2, b2)
 ADIPOCITOS (a2, b3)
 MÚSCULOS (b2)
 AP. YUXTAGLOMERULAR
 (b2)
 METABOLISMO BASAL
 GLANDULA PINEAL (b)
 TESTÍCULOS, CONDUCTOS,
 VESICULA SEMINAL (a1)
 ® EYACULACIÓN
 NEUROHIPÓFISIS (b)®
 AUMENTO ADH

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

(AMFETAMINAS Y DER.)
 EFECTOS PSICOMOTORES
 ESTIMULANTES
 ACCIÓN ANALÉPTICA
 ACCIÓN ESTIMULANTE
 CORTEZA Y SARA
 EFECTOS ANOREXÍGENOS
 DOPING ® ACCIONES
 ADICTIVAS

Farmacología - Luis Malgor

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS AGONISTAS COLINÉRGICOS

APARATO CARDIOVASCULAR

Vasodilatación: En todas las áreas, incluso
 circulación pulmonar y coronaria.
 Receptores sin inervación colinérgica
 ▶ Liberación endotelial de NO.
 Bradicardia sinusal, efecto Cronotrópico
 negativo. Hiperpolarización
 marcapaso.
 Disminución Conductibilidad: Efecto
 dromotrópico negativo en nódulos
 S.A y A.V
 Disminución fuerza de contracción
 miocardio: Efecto inotrópico
 negativo (menor en ventrículos)
 Considerar:
 - Efectos de autorregulación de los
 baroreceptores y otros reflejos.
 - Efectos vagales de los glucósidos
 cardiacos, agentes antiarrítmicos y
 otros fármacos

APARATO

GASTROINTESTINAL
 Músculo Liso: Incremento
 del tono, de la
 actividad peristáltica,
 mayor amplitud de
 las contracciones.
 Glándulas de Secreción
 Externa: aumento
 generalizado de las
 secreciones

Farmacología - Luis Malgor

EL RECEPTOR β_2

LOCALIZACIÓN Y ACCIONES FISIO-FARMACOLÓGICAS

PRESINÁPTICO: Autorregulación Negativa de la liberación de catecolaminas.

POSTSINÁPTICO: Activación tejidos efectores:

- a) Músculos Lisos: Bronquios \rightarrow Broncodilatación.
Arteríolas \rightarrow Vasodilatación (Excepto en arteríolas cerebrales y de piel mucosas que solo tienen receptores α_1)
y 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 Yuxtaglomerular: Células β_2 \rightarrow Incremento secreción de Renina

Farmacología - Luis Malgor

EL RECEPTOR β_2

LOCALIZACIÓN Y ACCIONES FISIO-FARMACOLÓGICAS 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)

Farmacología - Luis Malgor

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). \blacktriangleright Lipólisis y termogénesis. Activación por agonistas adrenérgicos.

Corazón, Ventriculos: Se han demostrado la presencia de receptores β_3 . \blacktriangleright Efecto Inotrópico negativo. Su función sería de contraregulación y modulación de la actividad contráctil con los receptores β_1 y β_2 de efectos inotrópicos positivos.

Corazón, Aurículas : Se ha detectado la presencia de los 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.

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.

Estudios inmunohistoquímicos demostraron la presencia de receptores β_3 en la vesícula biliar. Usando anticuerpos monoclonales también se demostró la presencia de los mismos en colon, próstata, músculo esquelético. Sus funciones aún no fueron demostradas.

Farmacología - Luis Malgor

EL RECEPTOR β_3

ACTIVADOS POR

AGONISTAS : BRL 37344 , CL316243 , 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).

Farmacología - Luis Malgor

RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS. UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ACTIVACIÓN

ESTRUCTURA	RECEPTOR	RESPUESTA
ÚTERO	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
MÚSCULO ESQUELÉTICO	β_2	Incremento glucógenolisis, Captación de Potasio y de la Contractilidad
GLÁNDULA PINEAL	β_2	Estímulo Síntesis de Melatonina
NEUROHIPOFISIS	β_2	Estímulo Secreción Hormona Antidiurética

Farmacología - Luis Malgor

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS AGONISTAS COLINÉRGICOS - 2 -

ÁRBOL URINARIO

Estímulo de la peristalsis ureteral
 Incremento de la contracción del músculo detrusor de la vejiga.
 Incremento de la presión vesical.
 Disminución de la capacidad vesical.
 Relajación del trígono y esfínter externo.

BRONQUIOS

Broncoconstricción

OJO : ESFÍNTER DEL IRIS

Miosis (aplicación tópica, colirios)

GLÁNDULAS EXOCRINAS

Estimulación de las secreciones de:

Glándulas Lacrimales.

Glándulas Traqueo bronquiales.

Glándulas Salivales.

Glándulas Sudoríparas.

Glándulas Digestivas:

Secreción gástrica, pancreática, intestinal, biliar.

Farmacología - Luis Malgor

F.ADRENÉRGICOS O SIMPATICOMIMÉTICOS

1. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS α_1 (PREDOMINANTEMENTE)

NORADRENALINA.

ETILFEDRINA.

NAFAZOLINA.

METOXAMINA.

TIRAMINA

METARAMINOL.

FENILFEDRINA.

XILOMETAZOLINA.

FOLEDRINA.

2. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS α Y β

ADRENALINA.

AMFETAMINA.

DOPAMINA.

METAMFETAMINA.

Farmacología - Luis Malgor

F.ADRENÉRGICOS O SIMPATICOMIMÉTICOS

3. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS β (PREDOMINANTEMENTE)

A. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS β_1 Y β_2

ISOPROTERENOL.

ISOXUPRINA.

BAMETANO.

B. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS β_1 (PREDOMINANTEMENTE)

DOBUTAMINA.

C. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS β_2 (PREDOMINANTEMENTE)

ORCIPRENALINA O METAPROTERENOL.

SALBUTAMOL O ALBUTEROL.

FENOTEROL.

TERBUTALINA.

CLEMBUTEROL.

PROCATEROL.

BIOLTEROL.

SALMETEROL.

RITODRINA (ÚTERO INHIBIDOR,
PREDOMINANTE).

3. ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS SOBRE SNC (PREDOMINANTEMENTE)

ANOREXÍGENOS

AMFETAMINA.

DEXTROAMFETAMINA.

METAMFETAMINA.

FENTERMINA.

CLOFENTERMINA.

DIETILPROPION.

FENFLURAMINA.

FENMETRAZINA.

FENDIMETRAZINA.

MEFENOREX.

FENPROPorex.

MAZINDOL.

Farmacología - Luis Malgor

SNA : AGONISTAS COLINÉRGICOS

1. ÉSTERES DE LA COLINA

Acetilcolina
Metacolina
Carbacol
Betancol

3. ALCALOIDES COLINOMIMÉTICOS

Pilocarpina
Muscarina
Arecolina

4. ESTIMULANTES GANGLIONARES

Nicotina
Lobelina
Tetra Metil Amonio (TMA)
Dimetil Fenil Piperazinium (DMPP)

2. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

A. REVERSIBLES
B. IRREVERSIBLES

Neostigmina
Ecotiofato
Fisostigmina
Dietoxi fosfiniltiocolina
Piridostigmina
DFP (Diisopropil FluoroFosfato)
Edrofonio
TEPP (Tetra Etil Piro Fosfato)
Amibenonium Malathion
Parathion
Paraoxon
Diazinon
Fention
Gases nervinos o de Guerra:
Tabun, Sarin, Soman

Farmacología - Luis Malgor

ESPECIFICIDAD Y POTENCIA DE FÁRMACOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SOBRE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

AGONISTAS	α ₁	α ₂	β ₁	β ₂
NORADRENALINA	+++	+++	++	+
ADRENALINA	++	++	+++	+++
ISOPROTERENOL	-	-	+++	+++
FENILFEDRINA	++	-	-	-
METILNORADRENALINA	+/-	+++	-	-
CLONIDINA	-	+++	-	-
SALBUTAMOL	-	-	++	+++
DOBUTAMINA	-	-	+++	+
ANTAGONISTAS				
PRAZOSIN	+++	+	-	-
FENTOLAMINA	+++	+++	-	-
FENOXIBENZAMINA	+++	+++	-	-
DIHIDROERGOTAMINA	++	++	-	-
YOHIMBINA	+	+++	-	-
PROPRANOLOL	-	-	+++	+++
ATENOLOL	-	-	+++	+
METOPROLOL	-	-	+++	-
LABETALOL	+++	+	++	++

Farmacología - Luis Malgor

RECEPTORES BETA. UBICACIÓN Y RESPUESTA DE LOS EFECTORES A SU ACTIVACIÓN

CORAZON	RECEPTOR	RESPUESTAS
Nódulo S – A	β ₁ . β ₂	Incremento Frecuencia Cardiaca
Aurículas	β ₁ . β ₂	Aumento contractilidad y velocidad de conducción
Nódulo A-V	β ₁ . β ₂	Aumento automatismo y velocidad de conducción
Sistema His– Purkinje	β ₁ . β ₂	Aumento automatismo y velocidad de conducción. Marcapasos ectópicos.
Ventriculos	β ₁ . β ₂	Aumento contractilidad, automatismo y velocidad de conducción.
OJOS		
Músculo Ciliar	β ₂	Relajación para la visión lejana
ARTERIOLAS		
Coronarias	β ₂	Relajación - Vasodilatación
Del Musculo Esquelético	β ₂	Relajación - Vasodilatación
Pulmonares	β ₂	Relajación - Vasodilatación
De las Visceras Abdominales	β ₂	Relajación - Vasodilatación
Renales	β ₂	Relajación - Vasodilatación
ESTOMAGO - INTESTINOS		
Motilidad y Tono	β ₁ . β ₂	Inhibición
VESICULA BILIAR Y CONDUCTOS		
	β ₂	Relajación
VEJIGA: MUSCULO DETRUSOR		
	β ₂	Relajación
APARATO YUXTAGLOMERULAR: Secreción de Renina		
	Farmacología - Luis Malgor	Incremento

SINAPSIS COLINÉRGICAS

Axones postganglionares del Parasimpático/células efectoras.

Ganglios autónomos del sistema Parasimpático y Simpático

Placa motora del músculo esquelético

Sinapsis Colinérgicas del SNC.

Receptores colinérgicos Presinápticos en SNA y SNC. Funciones de autorregulación

Receptores sin inervación colinérgica en arteriolas

Farmacología - Luis Malgor