

Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e >

Capítulo 3: Farmacodinámica: mecanismos moleculares de acción de fármacos

INTRODUCCIÓN

Conceptos farmacodinámicos

La *farmacodinámica* es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos de casi todos los medicamentos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo. El término *receptor* o *sitio de acción* (“blanco”) de un fármaco indica la macromolécula o el complejo macromolecular en las células con los que interactúa el fármaco para provocar una respuesta celular. Los medicamentos generalmente modifican la rapidez o magnitud de una respuesta celular intrínseca, en vez de generar respuestas nuevas. Los receptores de medicamentos suelen estar situados en la superficie de las células, pero también pueden estarlo en compartimientos intracelulares específicos como el núcleo.

Muchos fármacos también interactúan con *aceptores* (como la *albúmina* sérica) en el interior del cuerpo. Dichos aceptores son entidades que no originan de manera directa cambio alguno en la respuesta bioquímica o fisiológica; sin embargo, las interacciones de fármacos con ellos pueden modificar la farmacocinética de las acciones de un medicamento.

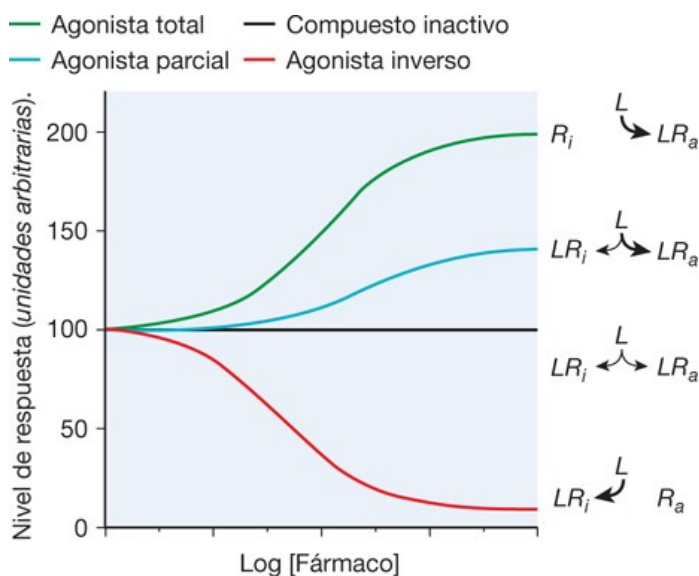
RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Muchos receptores de medicamentos son proteínas que actúan en circunstancias normales como receptores de ligandos reguladores endógenos; tales sitios de acción han recibido el nombre de *receptores fisiológicos*. Los fármacos que se unen a ellos y mimetizan los efectos reguladores de los compuestos endógenos “señalizadores” reciben el nombre de *agonistas*. Si el medicamento se une al mismo *sitio de reconocimiento* que el agonista endógeno se le califica de *agonista primario*. Los agonistas *alostéricos* (o *alotópicos*) se unen a una región diferente en el receptor, conocido como sitio alostérico o alotópico. Los medicamentos que bloquean o disminuyen la acción de un agonista reciben el nombre de *antagonistas*. El antagonismo suele ser consecuencia de la competencia con un agonista por el mismo sitio en el receptor o una porción de este sitio con el cual el ligando coincide (interacción *sintópica*), pero también puede suceder al interactuar con otros sitios del receptor (antagonismo alostérico), al combinarse con el agonista (antagonista químico), o por el antagonismo funcional al inhibir indirectamente los efectos celulares o fisiológicos del agonista. Los agentes agonistas que muestran sólo eficacia parcial, reciben el calificativo de *agonistas parciales*. Muchos receptores presentan moderada actividad constitutiva en ausencia de algún ligando regulador; los fármacos que estabilizan los receptores de ese tipo en una conformación inactiva han sido llamados *agonistas inversos* (figura 3-1). En presencia de un agonista total, los agonistas parciales o inversos se comportarán como antagonistas competitivos.

Figura 3-1

Regulación de la actividad de un receptor con fármacos que muestran selectividad conformacional. En el eje de las ordenadas está representada la actividad del receptor producida por R_a , la conformación activa del receptor (p. ej., estimulación de adenilato ciclasa por un receptor adrenérgico β). Si un fármaco L se une selectivamente a R_a , se producirá una respuesta máxima. Si L posee igual afinidad por R_i y R_a , no se perturbará el equilibrio entre ellos y no tendrá efecto alguno en la actividad neta; L aparecerá como compuesto inactivo. Si el medicamento se une selectivamente a R_i , la cantidad neta de R_a disminuirá. Si L se une al receptor con la conformación activa R_a pero también se une al receptor inactivo R_i con menor afinidad, el fármaco producirá una respuesta parcial; L será un agonista parcial. Si se cuenta con suficiente R_a para producir una mayor respuesta basal en ausencia del ligando (actividad constitutiva independiente de agonistas), quedará inhibida la actividad; en este caso L será un agonista inverso. Los agonistas inversos se unen selectivamente a la forma inactiva del receptor y desplazan el equilibrio de conformación hacia el estado inactivo. En sistemas que no muestran actividad constitutiva, los agonistas inversos se comportarán como los antagonistas competitivos, lo cual ayudó a explicar por qué sólo en fecha reciente se apreciaron tanto las propiedades de los agonistas inversos, como el número de tales agentes descritos previamente

como antagonistas competitivos. Los receptores que poseen actividad constitutiva y son sensibles a agonistas inversos incluyen los receptores para benzodiazepina, histamina, opioides, cannabinoides, **dopamina**, bradicinina y **adenosina**.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

ESPECIFICIDAD DE LAS RESPUESTAS FARMACOLÓGICAS

La fuerza de la interacción reversible entre un medicamento y su receptor medida por la *constante de disociación*, se define como la afinidad del uno por el otro. Tanto la afinidad de un medicamento por su receptor como su *actividad intrínseca* están determinados por su estructura química. La estructura química del fármaco contribuye también a su *especificidad* de acción. El fármaco que interactúa con un solo tipo de receptor expresado únicamente en un corto número de células diferenciadas presentará una gran especificidad. Por el contrario, los medicamentos que actúan en un receptor expresado profusamente en todo el cuerpo presentarán efectos generalizados.

Muchos medicamentos clínicamente importantes presentan especificidad amplia o baja porque interactúan con múltiples receptores en tejidos diferentes. La especificidad amplia podría mejorar la utilidad clínica de un producto, pero también contribuye a muy diversos efectos adversos por interacciones “fuera de la molécula efectora”. Un ejemplo de medicamento que interactúa con múltiples receptores es la **amiodarona**, un agente utilizado para tratar arritmias cardiacas. Este medicamento también genera efectos tóxicos serios, algunos de los cuales son causados por la semejanza estructural de dicho producto con la hormona tiroidea y su capacidad de interactuar con receptores nucleares de esa hormona. Los efectos benéficos y los tóxicos de la **amiodarona** también son mediados por interacciones con receptores hasta ahora poco definidos o desconocidos. Algunos medicamentos se administran en la forma de mezclas racémicas de estereoisómeros. Los estereoisómeros pueden mostrar diferentes propiedades tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas. Por ejemplo, el **sotalol**, un antiarrítmico, se presenta para consumo en la forma de mezcla racémica; los enantiómeros *d* y *l* tienen igual potencia como antagonistas de conductos de potasio (bloqueadores), pero el enantiómero *L* es un antagonista β adrenérgico mucho más potente (consúltese el **capítulo 29**). Un medicamento puede tener múltiples mecanismos de acción que dependen de la especificidad del receptor, de la expresión histo-específica del o los receptores, del acceso del medicamento a los tejidos “blanco”, de la concentración del fármaco en diferentes tejidos, de su farmacogenética y de su interacción con otros medicamentos.

La administración prolongada de un fármaco puede ocasionar una *disminución de la capacidad reguladora* de los receptores (regulación sustractiva) o una *desensibilización* de la respuesta, que obliga a veces a hacer ajuste de dosis para conservar un tratamiento adecuado. La administración de nitrovasodilatadores por largo tiempo para combatir la angina hace que surja rápidamente tolerancia completa, proceso conocido como *taquifilaxia*. También puede aparecer resistencia a medicamentos, debido a mecanismos farmacocinéticos (por la exposición a largo tiempo, el fármaco es metabolizado con mayor rapidez); la aparición de mecanismos que impiden que el medicamento llegue a su receptor (p. ej., una mayor expresión del transportador de resistencia polifarmacológica en células cancerosas farmacorresistentes; consúltese el **capítulo 5**), o la expansión clonal de células neoplásicas que contienen mutaciones farmacorresistentes en el receptor de medicamentos.

Algunos efectos de medicamentos no se producen por medio de receptores macromoleculares; los hidróxidos de aluminio y magnesio $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ y $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$ disminuyen la acidez estomacal por mecanismos químicos, pues neutralizan el H^+ con OH^- y se eleva el pH gástrico. El **manitol** actúa por mecanismos osmóticos para cambiar la distribución de agua y estimular la diuresis, la catarsis, la expansión del volumen circulante en el compartimiento vascular o la reducción del edema encefálico (consúltese el [capítulo 25](#)). Los medicamentos antiinfecciosos como los antibióticos, los antivirales y los antiparasitarios actúan en receptores o procesos celulares que son indispensables para la proliferación o supervivencia del agente infeccioso, pero que no lo son o que faltan en el organismo hospedador. La resistencia a los antibióticos, los antivirales y otros medicamentos suele ser consecuencia de diversos mecanismos, incluyéndose la mutación del sitio receptor, de una mayor expresión de las enzimas que degradan o incrementan la salida del medicamento por parte del agente infeccioso o la aparición de vías bioquímicas alternas que evaden los efectos del fármaco en el agente infeccioso.

RELACIONES ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD Y EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS

Hasta la fecha, no se han identificado los receptores responsables de los efectos clínicos de muchos fármacos. Por el contrario, la secuenciación de todo el genoma humano ha permitido identificar nuevos genes vinculados con la secuencia de receptores conocidos, de los cuales se desconocen los ligandos endógenos y exógenos; por ello reciben el nombre de *receptores huérfanos*.

La afinidad de un fármaco por su receptor y su actividad intrínseca dependen de su estructura química. Esta relación suele ser muy estricta. Modificaciones relativamente pequeñas de la molécula del medicamento pueden ocasionar grandes cambios en sus propiedades farmacológicas, con base en las alteraciones de afinidad por uno o más receptores. El aprovechamiento de las relaciones estructura-actividad a menudo ha conducido a sintetizar compuestos terapéuticos valiosos. Los cambios de la configuración molecular no alteran necesariamente por igual todas las acciones y los efectos de un medicamento, por ello a veces se puede obtener un congénere con una proporción de efectos terapéuticos/adversos más provechosa, una mayor selectividad entre células o tejidos diferentes, o con características secundarias más aceptables que las del fármaco original. Los antagonistas terapéuticamente útiles de hormonas o neurotransmisores se han podido obtener por medio de la modificación química de la estructura del agonista fisiológico.

Al contar con información de las estructuras moleculares y de las actividades farmacológicas de un grupo relativamente grande de congéneres, ha sido posible utilizar el análisis computacional para identificar las propiedades químicas (p. ej., el farmacóforo) necesarias para la acción óptima a nivel de receptor: tamaño, forma, composición y orientación de los grupos con cargas o los donantes de enlaces de hidrógeno u otros elementos. Los progresos de la modelación molecular de compuestos orgánicos y los métodos de identificación de receptores de medicamentos (blancos) y la medición bioquímica de las acciones primarias de fármacos en el sitio de sus receptores, han mejorado notablemente la cuantificación de las relaciones estructura-actividad y su empleo en el diseño de medicamentos. Con frecuencia cada vez mayor, dicha información permite optimizar o diseñar sustancias químicas que pueden mejorar la unión a un receptor en su afinidad, selectividad o efecto regulador. Estrategias similares basadas en el conocimiento de las estructuras también se han utilizado para mejorar las propiedades farmacocinéticas de medicamentos, en particular si se conoce su metabolismo. El conocimiento de las estructuras de receptores y complejos fármaco/receptor, determinadas por resolución atómica por cristalografía radiográfica, ha sido todavía más útil en el diseño de ligandos y en la comprensión de las bases moleculares de la resistencia a fármacos y cómo esquivarla. Las técnicas recién incorporadas al campo de la farmacogenética ([capítulo 7](#)) han ampliado los conocimientos acerca de la naturaleza y variación de los receptores.

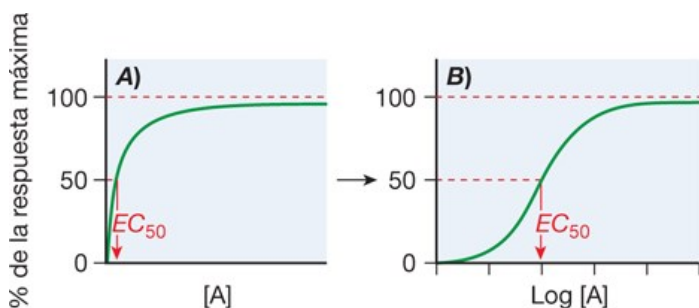
ASPECTOS CUANTITATIVOS DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS CON LOS RECEPTORES

La teoría de ocupación del receptor supone que la respuesta nace del receptor que es ocupado por un fármaco, concepto basado en la ley de acción de masas. La *curva de dosis-respuesta* indica el efecto observado de un fármaco en función de su concentración en el compartimiento del receptor. La [figura 3-2](#) muestra la típica curva de dosis-respuesta.

Figura 3-2

Respuestas graduadas (en el eje y está el porcentaje de la respuesta máxima) expresadas en función de la concentración del fármaco A presente a nivel del receptor. La forma hiperbólica de la curva en la gráfica A) asume forma sigmoide cuando se grafica en forma semilogarítmica, como se muestra en la gráfica B). La concentración del medicamento que produce 50% de la respuesta máxima cuantifica la actividad medicamentosa y se le conoce como EC_{50} (concentración eficaz para obtener una respuesta de 50%). Los límites de concentraciones necesarias para mostrar plenamente la relación de

dosis-respuesta ($\sim 3 \log_{10}$ [10] unidades) es demasiado amplia para ser útil en el formato lineal de la figura 3-2A); por esa razón, casi todas las curvas de dosis-respuesta usan en el eje x \log [fármaco], como se señala en la figura 3-2B). Las curvas de dosis-respuesta presentadas de este modo tienen forma sigmoide y tres propiedades: umbral, inclinación y asíntota máxima. Los tres parámetros anteriores son los que cuantifican la actividad del fármaco.

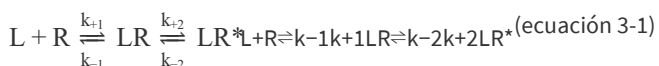


Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Algunos medicamentos en dosis bajas estimulan la respuesta, pero en dosis grandes la inhiben. Estas relaciones de algunos sistemas de receptores que gráficamente tienen la forma de U, muestran la llamada *hormesis*. Varios sistemas de fármaco/receptor pueden poseer tal propiedad (como prostaglandinas, endotelina y agonistas purinérgicos y serotoninérgicos) y tal fenómeno podría ser la explicación de los efectos tóxicos de algunos medicamentos.

AFINIDAD, EFICACIA Y POTENCIA.

En términos generales, la interacción de fármaco/receptor se caracteriza por: 1) unión del fármaco al receptor y 2) generación de una respuesta en un sistema biológico, como se ilustra en la ecuación 3-1, en la cual se señala el fármaco o ligando con la letra *L*, y el receptor inactivo con la letra *R*. La primera reacción, que es la formación reversible del complejo ligando/receptor, *LR*, depende de la propiedad química llamada *afinidad*.



*LR** es producida en proporción a *[LR]* y ocasiona una respuesta. Dicha relación simple ilustra la dependencia de la afinidad del ligando (*L*) con el receptor (*R*), en la *velocidad de asociación* (k_{+1}) y el fenómeno contrario o *velocidad de disociación* (k_{-1}). En un momento particular, la concentración del complejo ligando/receptor *[LR]* es igual al producto de $k_{+1} [L][R]$, que es la rapidez de formación del complejo bimolecular *LR*, al que se sustrae el producto $k_{-1} [LR]$; que es la rapidez de disociación de *LR*, para liberar *L* y *R*. En equilibrio (es decir, cuando $\delta[LR]/\delta t = 0$), $k_{+1} [L][R] = k_{-1} [LR]$. La *constante de disociación en equilibrio* (K_D) es, por lo antes expresado, descrita por la razón de las constantes de velocidad de *anulación* de la respuesta y *comienzo* de la respuesta (k_{-1}/k_{+1}).

En equilibrio la expresión sería:

$$K_D = \frac{[L][R]}{[LR]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} \quad K_D = [L][R]/[LR] = k_{-1}/k_{+1} \quad (ecuación 3-2)$$

La *constante de afinidad* o *constante de asociación en equilibrio* (K_A) es la recíproca de la constante de disociación en equilibrio (es decir, $K_A = 1/K_D$); sobre tal base, un fármaco con gran afinidad posee K_D pequeño y se unirá a un número mayor de receptores particulares, aún a baja concentración, que un fármaco de poca afinidad. Como asunto práctico, la afinidad de un fármaco es influenciada muy a menudo por cambios en su rapidez de disociación (k_{-1}) que en su rapidez de inicio de actividad (k_{+1}).

La ecuación 3-2 permite al farmacólogo conocer (*f*), como la expresión de la fracción de los receptores ocupada por un agonista:

$$f = \frac{[\text{complejos ligando-receptor}]}{[\text{total de receptores}]} = \frac{[LR]}{[R] + [LR]} \quad f = [\text{complejos ligando-receptor}]/[\text{total de receptores}] = [LR]/[R] + [LR] \quad (ecuación 3-3)$$

Lo anterior puede expresarse en términos de K_A (o K_D) y *[L]*:

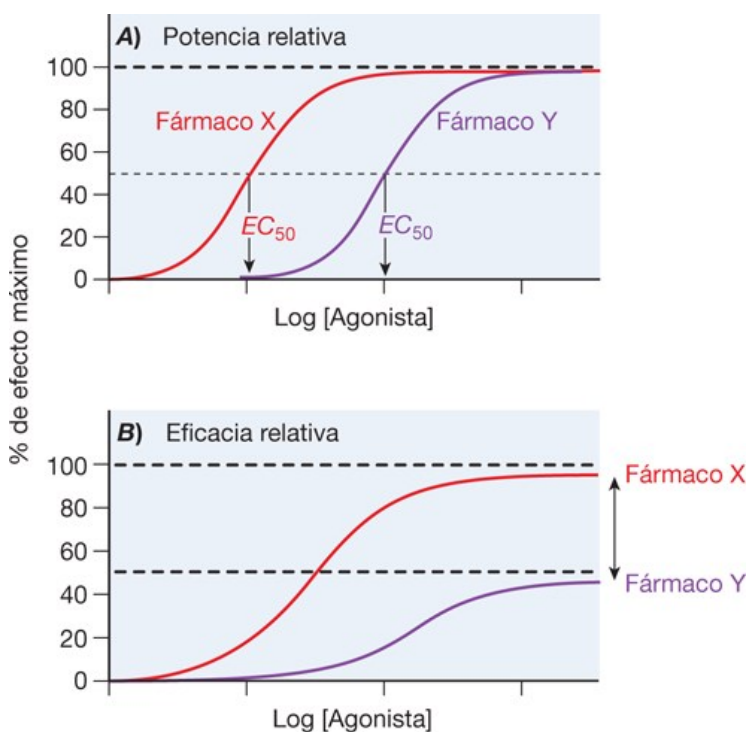
$$f = \frac{K_A[L]}{1+K_A[L]} = \frac{[L]}{[L]+K_D} \quad f=KA[L]1+KA[L]=[L][L]+KD(\text{ecuación 3-4})$$

Con arreglo a dicha relación se deduce que cuando la concentración de un fármaco es igual a K_D (o $1/K_A$), $f = 0.5$, es decir, el medicamento ocupará la mitad de los receptores. Esta relación describe solamente la ocupación de receptores y no la respuesta final que pudiera ser amplificada por la célula. Muchos sistemas de señales alcanzan una respuesta biológica plena con sólo una fracción de sus receptores ocupados.

La *potencia* se define por el ejemplo de la [figura 3-3](#). Básicamente, cuando dos fármacos producen respuestas equivalentes, se dice que es más potente aquel cuya curva dosis-respuesta (expresada como se muestra en la [figura 3-3A](#)) queda a la izquierda de la otra (es decir, la concentración que genera un efecto semimáximo [EC_{50}]).

Figura 3-3

Dos formas de cuantificar el agonismo. **A)** La potencia relativa de dos agonistas (Fármaco X, línea roja; Fármaco Y, línea violeta) obtenida en el mismo tejido está en función de sus afinidades relativas y eficacias intrínsecas. La EC_{50} del Fármaco X se produce en una concentración que resulta ser una décima de EC_{50} del Fármaco Y. Por esa razón, el Fármaco X es más potente que el Fármaco Y. **B)** En sistemas en que los dos medicamentos no generan la respuesta máxima que es característica del tejido, la respuesta máxima observada es una función no lineal de sus eficacias intrínsecas relativas. El Fármaco X es más eficaz que el Fármaco Y; sus respuestas fraccionadas asintóticas son de 100% (Fármaco X) y de 50% (Fármaco Y).



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com*
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La *eficacia* manifiesta la capacidad de un medicamento para activar un receptor y generar una respuesta celular. Sobre tal base, el fármaco con alta eficacia puede ser un agonista total y ocasionar, a determinada concentración, una respuesta completa. El producto con menor eficacia en el mismo receptor tal vez no provoque una respuesta total con ninguna dosis ([figura 3-1](#)). El medicamento con poca eficacia intrínseca será un agonista parcial y el que se une a un receptor y no tiene eficacia alguna es un antagonista.

CUANTIFICACIÓN DEL AGONISMO.

Cuando en el mismo sistema biológico se mide la potencia relativa de dos agonistas de igual eficacia y los fenómenos señalizadores posteriores son iguales en los dos, al comparar sus acciones se obtiene una medida relativa de su afinidad y eficacia ([figura 3-3](#)). En farmacología frecuentemente se describe la respuesta agonista al cuantificar la *concentración eficaz semimáxima* (EC_{50}) capaz de producir un efecto particular. También se pueden

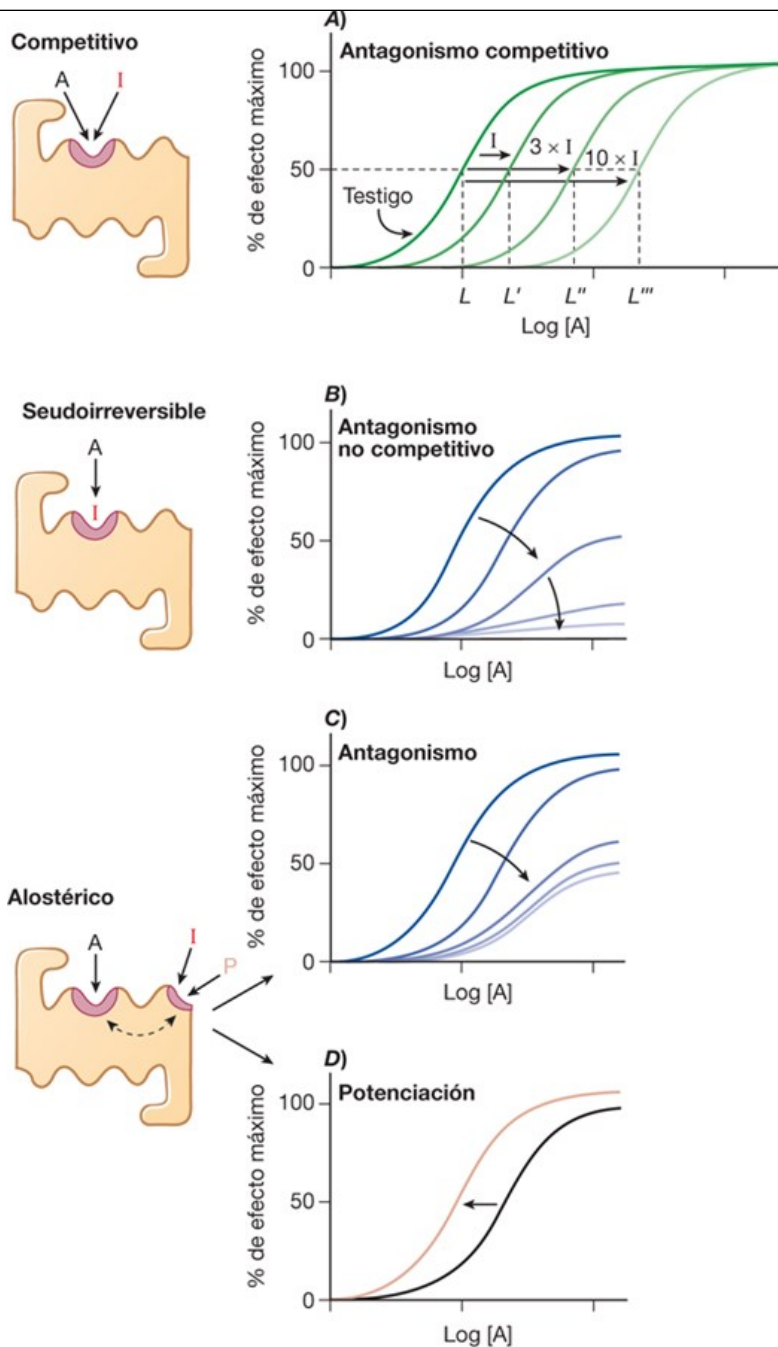
comparar las asíntotas máximas en sistemas en que los agonistas no ocasionan una respuesta máxima (figura 3-3B). La ventaja de utilizar las máximas es que la propiedad mencionada depende únicamente de la eficacia, en tanto que la *potencia medicamentosa* es una función mixta de afinidad y de eficacia.

CUANTIFICACIÓN DE ANTAGONISMO.

Algunos mecanismos de bloqueo de receptores poseen características peculiares de antagonismo. Uno es el *antagonismo competitivo* directo, en el que un medicamento con afinidad por un receptor, pero que no posee eficacia intrínseca, compite con el agonista por el sitio de unión primario en el receptor. La característica peculiar de dicho antagonismo es la producción (que depende de la concentración) de un desplazamiento paralelo a la derecha de la curva de dosis-respuesta agonista, sin cambio en la respuesta máxima (figura 3-4A). La magnitud del desplazamiento de la curva hacia la derecha depende de la concentración del antagonista y de su afinidad por el receptor. El antagonista competitivo disminuirá la respuesta a cero.

Figura 3-4

Mecanismos de antagonismo en receptores. A) Surge antagonismo competitivo cuando el agonista A y el antagonista I compiten por el mismo sitio de unión en el receptor. Las curvas de respuesta correspondientes al agonista se desplazan hacia la derecha en una forma que depende de la concentración del antagonista, de modo que aumenta la EC_{50} para el agonista (p. ej., L en comparación con L' , L'' y L''') con la concentración del antagonista. *B)* Si el antagonista se une al mismo sitio que el agonista pero lo hace de manera irreversible o seudoirreversible (disociación lenta pero sin enlace covalente), ocasionará un desplazamiento de la curva de dosis-respuesta hacia la derecha, con mayor depresión de la respuesta máxima. Surgen efectos alostéricos cuando un ligando alostérico I o P se une a un sitio diferente en el receptor ya sea para inhibir (I) la respuesta (consúltese la gráfica C), o potenciar (P) la respuesta (consúltese la gráfica D). Este efecto es saturable; la inhibición o la potenciación alcanzan una cifra limitante cuando el sitio alostérico está totalmente ocupado.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

En forma similar, un *agonista parcial* competirá con un agonista “total” por unirse al receptor. Sin embargo, las concentraciones cada vez mayores de un agonista parcial inhibirán la respuesta hasta un nivel finito característico de la eficacia intrínseca del medicamento. Los agonistas parciales se pueden usar en terapéutica para “amortiguar” una respuesta al inhibir la estimulación excesiva del receptor, sin anular del todo la estimulación del mismo.

Un antagonista se puede disociar con tanta lentitud del receptor que su acción se prolongue excesivamente. En presencia de un antagonista de disociación lenta, la respuesta máxima al agonista disminuirá (a ciertas concentraciones del antagonista) (figura 3-4B). Desde el punto de vista operativo se conoce al fenómeno anterior como *antagonismo no competitivo*, aunque a partir del efecto es imposible deducir inequívocamente el mecanismo molecular de dicha acción. La figura 3-4B) muestra las características del *antagonismo irreversible* en el cual una antagonista compite por el mismo sitio de unión que el agonista. El antagonismo no competitivo es producido por un antagonista alostérico o alotópico que se une a un sitio

del receptor diferente de aquel al que se une el agonista primario, y por ello cambia la afinidad del receptor hacia el agonista (*antagonismo alostérico o alotópico*). En el caso de un antagonista alostérico, la afinidad del receptor por el agonista disminuye por acción del antagonista (figura 3-4C). A diferencia de ello, un medicamento que se une a un sitio alostérico puede potenciar los efectos de los agonistas primarios (figura 3-4D) y suele conocerse a dicho fármaco como un *agonista alostérico o coagonista*.

La afinidad de un antagonista competitivo (K_i) por su receptor se puede conocer por medio de técnicas de unión con radioligandos o al medir la respuesta funcional de un sistema a un fármaco, en presencia del antagonista. Las curvas de concentración se elaboran con el agonista solo o con el agonista al que se agrega la concentración eficaz del antagonista (figura 3-4A). Al agregar más antagonista (I) se necesitará una concentración mayor del agonista (A) para producir una respuesta equivalente (la respuesta semimáxima o de 50% es un nivel de respuesta que se valora de manera cómoda y precisa). La magnitud del desplazamiento a la derecha en la curva de concentración-dependencia es un índice de la afinidad del inhibidor y un inhibidor de mayor afinidad ocasionará un desplazamiento mayor a la derecha que otro inhibidor de menor afinidad a la misma concentración de inhibidor. Por empleo de las ecuaciones 3-3 y 3-4 es posible elaborar expresiones matemáticas de *ocupación fraccionada (f)* del receptor por parte del agonista, del agonista solo (testigo) y del agonista en presencia del inhibidor.

En el caso de un fármaco agonista (L) solo,

$$f_{\text{testigo}} = \frac{[L]}{[L]+L_D} \quad f_{\text{testigo}}=[L]/[L]+L_D \text{ (ecuación 3-5)}$$

En el caso de la combinación de agonista y antagonista (I),

$$f_{+I} = \frac{[L]}{[L]+L_D(1+\frac{[I]}{K_i})} \quad f_{+I}=[L]/[L]+L_D(1+[I]K_i) \text{ (ecuación 3-6)}$$

En el supuesto de que se obtendrán respuestas iguales por ocupaciones fraccionadas iguales del receptor, en ausencia y presencia del antagonista, será posible establecer las ocupaciones fraccionadas iguales a las concentraciones del agonista (L y L') que generan respuestas equivalentes en la figura 3-4A. Por consiguiente:

$$\frac{L}{L+K_D} = \frac{L'}{L'+K_D(1+\frac{[I]}{K_i})} \quad LL+KD=L'L'+KD(1+[I]K_i) \text{ (ecuación 3-7)}$$

Simplificando, se obtiene:

$$\frac{L'}{L} - 1 = \frac{[I]}{K_i} L'L-1=[I]K_i \text{ (ecuación 3-8)}$$

donde se conocen todos los valores excepto K_i . De este modo, es posible conocer la K_i en lo que toca a un antagonista competitivo reversible, sin conocer K_D para el agonista y sin necesidad de definir la relación precisa entre el receptor y la respuesta.

VARIABILIDAD FARMACODINÁMICA: FARMACODINÁMICA INDIVIDUAL Y POBLACIONAL

Los individuos varían en la magnitud de su respuesta a la misma concentración de un fármaco, y una persona determinada no siempre reacciona de la misma manera a la misma concentración del medicamento. La capacidad de respuesta medicamentosa puede cambiar por enfermedades o por administración previa de un fármaco. Los receptores son dinámicos y su concentración y función pueden aumentar o disminuir por factores endógenos o exógenos.

Los datos sobre la correlación de los niveles del medicamento con la eficacia y la toxicidad deben ser interpretados en el contexto de la variabilidad farmacodinámica de la población (p. ej., genética, edad, enfermedad y la presencia de otros fármacos administrados simultáneamente). La variabilidad de la respuesta farmacodinámica en la población se puede analizar al elaborar una curva cuántica de concentración-efecto (figura 3-5A). La dosis del medicamento necesaria para producir un efecto específico en la mitad de la población (50%) es la *dosis efectiva media* (o mediana) (ED_{50} ; consúltese la figura 3-5A). En estudios preclínicos la *dosis letal media o mediana* (LD_{50}) se valora en animales de experimentación (figura 3-5B). El cociente o razón LD_{50}/ED_{50} es un indicador del *índice terapéutico* que plantea la selectividad de un fármaco para producir el efecto buscado, en comparación con sus efectos adversos. Un término similar, la llamada *ventana terapéutica*, es el rango de concentraciones en el estado de equilibrio dinámico del fármaco que generan eficacia terapéutica con toxicidad mínima (figuras 2-6 y 3-6). En estudios en seres humanos, la dosis (o de preferencia, la concentración) de un medicamento necesario para producir efectos tóxicos, se compara con la concentración requerida para lograr efectos terapéuticos en la población y así valorar el *índice terapéutico clínico*. La concentración o la dosis del medicamento necesarias para producir

un efecto terapéutico en la mayoría de la población, por lo común se “traslapará” con la concentración requerida para producir efectos tóxicos en algunas personas de tal conglomerado, a pesar de que pueda ser grande el índice terapéutico del medicamento en un paciente individual. Por todo lo comentado, una *ventana terapéutica de la población* expresa los límites o rango de concentraciones en que es grande la posibilidad de eficacia y pequeña la probabilidad de efectos adversos (véase la [figura 3-6](#)); ello no garantiza eficacia ni seguridad. *En consecuencia, el uso de la ventana terapéutica de la población para ajustar la dosis de un fármaco, debería complementarse por la identificación de marcadores clínicos e indirectos apropiados del efecto o efectos del medicamento.*

Figura 3-5

Curvas de distribución de frecuencia y curvas de concentración cuántica-efecto y dosis-efecto. A) Curvas de distribución de frecuencia. Se realizó un experimento en 100 sujetos y en cada uno de ellos se cuantificó la concentración plasmática efectiva que produjo una respuesta cuántica. Se expresó gráficamente el número de sujetos que necesitaron cada dosis, lo cual generó una distribución de frecuencia log-normal (*barras moradas*). La distribución de frecuencia normal, sumada, generó la distribución de frecuencia acumulativa —una curva sigmoide, que es una curva de concentración—efecto cuántica (*barras rojas, línea roja*). *B) Curvas de dosis-efecto cuánticas.* Se inyectaron dosis variables de un fármaco a animales se cuantificaron y expresaron gráficamente las respuestas. El cálculo del índice terapéutico, la proporción de LD_{50} con ED_{50} , es indicadora de la selectividad que muestra un fármaco para producir sus efectos buscados, en relación con sus efectos tóxicos. Consúltese el texto para explicaciones adicionales.

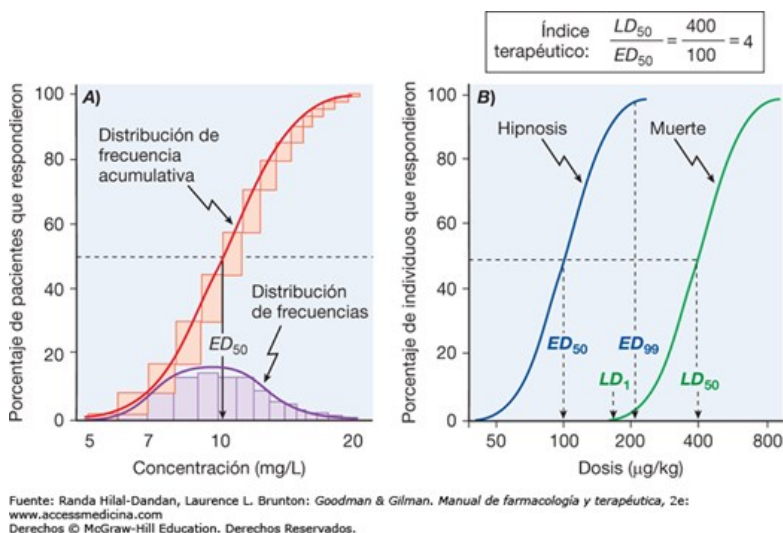
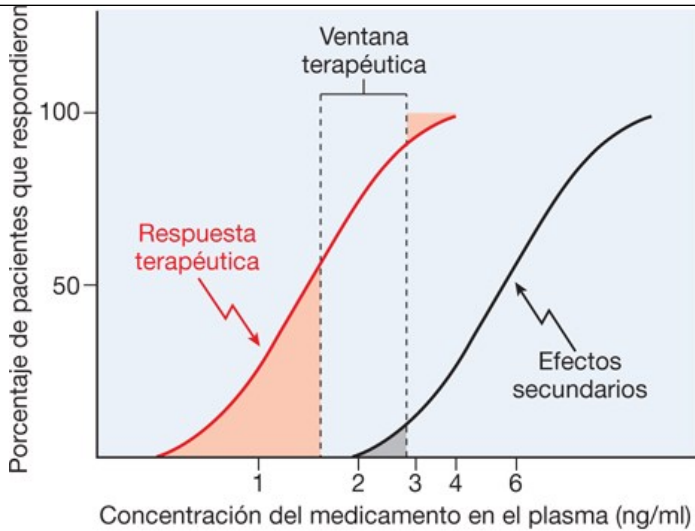


Figura 3-6

Relación de la ventana terapéutica de concentraciones de fármacos, con sus efectos terapéuticos y adversos en la población. El eje de ordenadas es lineal y el de abscisas, logarítmico.



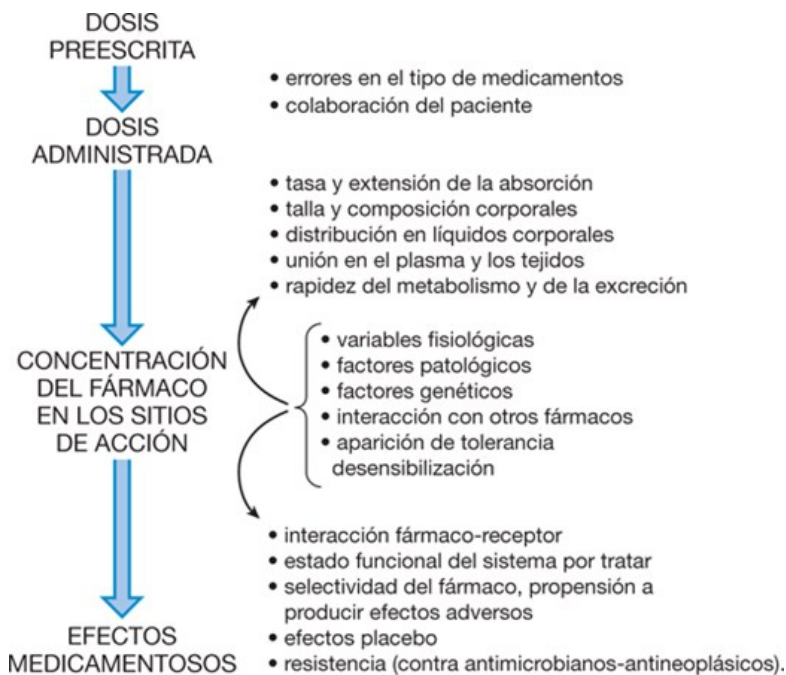
Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

FACTORES QUE MODIFICAN LA ACCIÓN DEL MEDICAMENTO.

Innumerables factores contribuyen a la enorme variabilidad de un paciente a otro, de la dosis necesaria para que el tratamiento sea óptimo, como se observa con muchos medicamentos (figura 3-7). En los capítulos 2, 5, 6 y 7 se describen con mayor detalle los efectos de dichos factores en la variabilidad de la farmacocinética medicamentosa.

Figura 3-7

Factores que influyen en la respuesta a una dosis de un fármaco administrado.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS.

La administración conjunta de otros agentes que incluyen productos que se obtienen con receta o sin ella, así como complementos y productos nutracéuticos, ocasiona alteraciones notables en los efectos de algunos medicamentos. Tales interacciones pueden ocasionar efectos tóxicos o inhibir el efecto del medicamento y el beneficio terapéutico. Hay que tomar siempre en consideración las interacciones medicamentosas cuando surgen respuestas inesperadas a fármacos. El conocimiento de los mecanismos de las interacciones medicamentosas constituye una base estructural para evitarlas. Las interacciones pueden ser farmacocinéticas (la llegada de un medicamento a su sitio de acción es alterada por un segundo fármaco), o farmacodinámicas (la respuesta del sitio de acción del medicamento es modificada por el segundo fármaco). En el [capítulo 2](#) se señalan ejemplos de interacciones farmacocinéticas que aumentan o disminuyen la llegada de un fármaco a su sitio de acción. En un sujeto con múltiples cuadros patológicos que obligan a usar medicamentos diversos, puede ser difícil identificar los efectos adversos causados por interacciones medicamentosas y saber si son de tipo farmacocinético, farmacodinámico o una combinación de interacciones.

Las combinaciones terapéuticas constituyen el tratamiento óptimo de muchas enfermedades que incluyen insuficiencia cardiaca ([capítulo 28](#)), hipertensión ([capítulo 27](#)) y cáncer ([capítulos 60-63](#)). Sin embargo, algunas combinaciones de fármacos generan interacciones farmacodinámicas que originan efectos adversos. Por ejemplo, los nitrovasodilatadores originan relajación del músculo de fibra lisa en vasos (vasodilatación) por un mecanismo de incremento de GMP cíclico que depende del **óxido nítrico** (NO) en el músculo de dicha fibra vascular. Los efectos farmacológicos de sildenafil, tadalafil y vardenafil son consecuencia de inhibición de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico tipo 5 (PDE5; *5-cyclic nucleotide phosphodiesterase*) que hidroliza GMP cíclico y genera 5'GMP en los vasos. Por esa razón, la administración conjunta de un donador de NO (como nitroglicerina) con un inhibidor de la enzima PDE5 puede ocasionar hipotensión potencialmente catastrófica. El anticoagulante ingerible **warfarina** posee un margen estrecho entre la inhibición terapéutica de la formación de coágulos y las complicaciones hemorrágicas, y puede generar innumerables interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes. Las alteraciones en la concentración de vitamina K obtenida de los alimentos puede afectar significativamente la farmacodinámica de la **warfarina** y obligar a modificar sus dosis; los antibióticos que alteran la flora intestinal disminuyen la síntesis de vitamina K por bacterias, lo que intensifica el efecto de la **warfarina**; la administración simultánea de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID; *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) con la **warfarina** incrementa cuatro veces el riesgo de hemorragia en el tracto digestivo, en comparación con la **warfarina** sola. La aspirina, al inhibir la agregación plaquetaria, agrava la incidencia de hemorragia en sujetos tratados con **warfarina**.

Muchos fármacos se valoran en jóvenes y adultos en etapa media de la vida y son escasos los datos de su empleo en niños y ancianos. En los extremos de la vida, es posible que se alteren la farmacocinética y la farmacodinámica de medicamentos, lo cual posiblemente obligará a modificar de manera sustancial la dosis o el régimen posológico para producir en forma segura e inócua el efecto clínico buscado.

Mecanismos de acción de medicamentos

RECEPTORES QUE MODIFICAN LAS CONCENTRACIONES DE LOS LIGANDOS ENDÓGENOS

Un gran número de medicamentos actúan al alterar la síntesis, el almacenamiento, la liberación, el transporte o el metabolismo de ligandos endógenos, tales como neurotransmisores, hormonas y otros mediadores intercelulares. Por ejemplo, entre los fármacos que actúan en la neurotransmisión adrenérgica ([capítulos 8 y 12](#)) están la α -metiltirosina [inhibe la síntesis de **norepinefrina** (NE; *norepinephrine*)], cocaína (bloquea la recaptación de NE), amfetamina (induce la liberación de NE) y **selegilina** (inhibe la degradación de NE por monoaminoxidasa: MAO). Se conocen ejemplos similares en otros sistemas de neurotransmisores que incluyen **acetilcolina** ([capítulos 8 y 10](#)), **dopamina** (DA; *dopamine*) y serotonina (5HT; *5-hydroxytryptamine*) ([capítulos 13-15](#)). Los fármacos que afectan la síntesis de mediadores circulantes, como los péptidos vasoactivos (los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; [capítulo 26](#)), y los autocoides derivados de lípidos (como inhibidores de la ciclooxigenasa; [capítulo 33](#)) también se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión, la inflamación y la isquemia del miocardio.

RECEPTORES QUE REGULAN EL MEDIO IÓNICO

Un número relativamente pequeño de fármacos modifican el medio iónico de la sangre, la orina y el tracto digestivo. Los receptores de tales fármacos son bombas y transportadores de iones, de los cuales muchos se expresan únicamente en las células especializadas del riñón y del tracto digestivo. La mayoría de los diuréticos (como **furosemida**, clorotiazida y amilorida) actúan al modificar de modo directo las bombas y los transportadores iónicos en células epiteliales de la nefrona, lo que intensifica el desplazamiento de iones sodio y su paso a la orina, o al alterar la expresión de las bombas iónicas en tales células (como la aldosterona). Otra molécula importante en terapéutica es la H^+ , K^+ -ATPasa (bomba de protones) de las células parietales del estómago. La inhibición irreversible de dicha bomba de protones por parte de fármacos como el **esomeprazol** reduce la secreción de

ácido estomacal en 80-95% (capítulo 45).

VÍAS CELULARES ACTIVADAS POR RECEPTORES FISIOLÓGICOS

VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES.

Los receptores fisiológicos desempeñan dos funciones importantes que son la unión con ligandos y la propagación de mensajes (como la señalización). Ambas funciones denotan la existencia de dos dominios funcionales dentro del receptor: el *dominio al que se une el ligando* y un *dominio efector*.

Las acciones reguladoras de un receptor se pueden ejercer de manera directa en las moléculas efectoras de la célula, en *proteínas efectoras* o pueden ser transmitidas por moléculas intermediarias de señalización celular llamadas *transductoras*. Se conocen como el *sistema de receptor-efector* o *vía de transducción de señales*, al conjunto del receptor, su molécula celular efectora y las moléculas intermediarias que participen. A menudo, la proteína proximal efectora celular no constituye el “blanco” fisiológico último, sino más bien una enzima, un conducto iónico o una proteína transportadora que crea, moviliza o degrada una pequeña molécula (p. ej., un nucleótido cíclico, el trifosfato de inositol o el NO), o un ión (como el Ca^{2+}), denominado *segundo mensajero*. Los mensajeros de este tipo se difunden en la zona proximal a su punto de síntesis o liberan y transmiten información a diversas moléculas “blanco” que pueden integrar señales múltiples. Originalmente se pensó que estos segundos mensajeros constituían moléculas de difusión libre dentro de la célula, pero los estudios imagenológicos han indicado que su difusión y acciones intracelulares son “limitadas” por compartimentalización (localización selectiva del complejo receptor-transductor-efector-signal de terminación) establecidos por interacciones de lípidos-proteínas y proteína-proteína. Todas las células expresan formas múltiples de proteínas diseñadas para localizar las vías de señalización por interacciones interproteínicas, y se les conoce como *proteínas de andamiaje* o *fijación*.

Los receptores y las proteínas efectoras y transductoras asociadas a ellos, también actúan como integradores de información, dado que coordinan señales de múltiples ligandos entre sí y con la actividad diferenciada de la célula “efectora”. Por ejemplo, en muchos tejidos excitables están integrados los sistemas de transducción de señales regulados por cambios en AMP cíclico (cAMP; *cyclic adenosine monophosphate*) y Ca^{2+} intracelular. En los miocardiocitos, cualquier incremento de cAMP celular causado por activación de receptores β adrenérgicos intensifica la contractilidad del corazón al acelerar su ritmo y aumenta la cantidad de Ca^{2+} que llega al aparato contráctil; de ese modo, cAMP y Ca^{2+} son señales contráctiles positivas en los miocitos cardiacos. A diferencia de ello, cAMP y Ca^{2+} ocasionan efectos contrarios en la contractilidad de células de músculo de fibra lisa: por lo regular, el Ca^{2+} es una señal contráctil, aunque la activación de los receptores β adrenérgicos en tales células activa la vía de cAMP-PKA (proteína cinasa A) que originará relajación a través de la fosforilación de proteínas que median las señales de Ca^{2+} , como la cinasa de la cadena ligera de miosina y los conductos iónicos que hiperpolarizan la membrana celular.

Otra propiedad importante de los receptores fisiológicos es su capacidad de amplificar significativamente una señal fisiológica. Neurotransmisores, hormonas y otros ligandos extracelulares frecuentemente se encuentran en concentraciones muy bajas (niveles de nM a μM), en el dominio de unión del ligando de un receptor. Sin embargo, el dominio efector o la vía de transducción de señales suelen tener enzimas y cascadas enzimáticas que amplifican por mecanismos catalíticos la señal preescogida; tales sistemas de señalización constituyen “blancos” excelentes para la acción de fármacos.

FAMILIAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Los receptores de moléculas reguladoras fisiológicas se asignan a familias funcionales que comparten estructuras moleculares y mecanismos bioquímicos comunes. El [cuadro 3-1](#) señala seis familias principales de receptores y da ejemplos de sus ligandos fisiológicos, sus sistemas de transducción de señales y de fármacos que los modifican.

Cuadro 3-1

Receptores fisiológicos.

FAMILIA ESTRUCTURAL	FAMILIA FUNCIONAL	LIGANDOS FISIOLÓGICOS	EFFECTORES Y TRANSDUCTORES	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
	Receptores adrenérgicos β	NE, Epi, Da	G _s ; AC	Dobutamina, propranolol
GPCR	Receptores colinérgicos muscarínicos	ACh	G _i y G _q ; AC, conductos iónicos, PLC	Atropina
	Receptores de eicosanoides	Prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos	Proteínas G _s , G _i y G _q	Misoprostol, montelukast
	Receptores de trombina (PAR)	Péptido receptor	G _{12/13} , GEF	(en fase de desarrollo galénico)
Conductos iónicos	Activados por ligandos	ACh (M ₂), GABA, 5HT	Na ⁺ , Ca ²⁺ , K ⁺ , Cl ⁻	Nicotina, gabapentina
	Activados por voltaje	Ninguno (activados por despolarización de la membrana)	Na ⁺ , Ca ²⁺ , K ⁺ , otros iones	Lidocaína, verapamilo
Enzimas transmembrana	Tirosina cinasas receptoras	Insulina, PDGF, EGF VEGF, factores de crecimiento	Proteínas con dominios PTB y SH2	Herceptina, imatinib
	GC propio de la membrana	Péptidos natriuréticos	GMP cíclico	Neseritida
Transmembrana, no enzimáticos	Receptores de citocina	Interleucinas y otras citocinas	Jak/STAT, tirosina cinasas solubles	
	Receptores de tipo Toll	LPS, productos bacterianos	MyD88, IARK, NF-κB	
Receptores nucleares	Receptores de esteroides	Estrógeno, testosterona	Coactivadores	Estrógenos, andrógenos, cortisol
	Receptores de hormona tiroidea	Hormona tiroidea		Hormona tiroidea
	PPARγ	Eicosanoides, LDL oxidada	RXR	Tiazolidindionas
Enzimas intracelulares	GC soluble	NO, Ca ²⁺	GMP cíclico	Nitrovasodilatadores

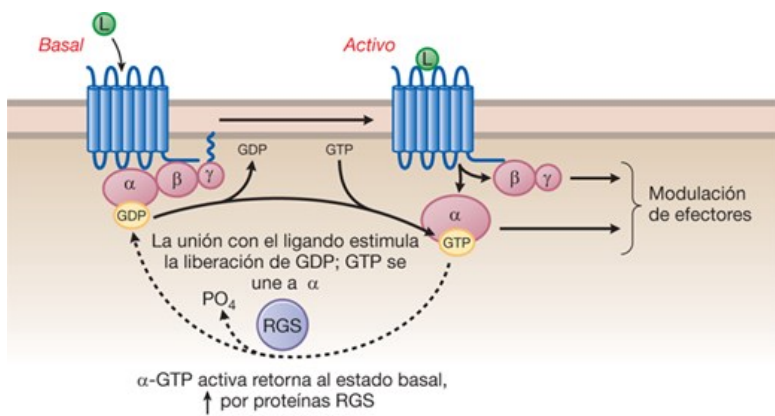
Abreviaturas: AC, adenilato ciclasa; GC, guanilato ciclasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; PAR, receptor activado por proteasa; PLC, fosfolipasa C; PPAR, receptor activado por proliferador de peroxisoma; PTB y SH2, dominios de unión con fosfotirosina; RXR, receptor X de retinoide.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G (GPCR)

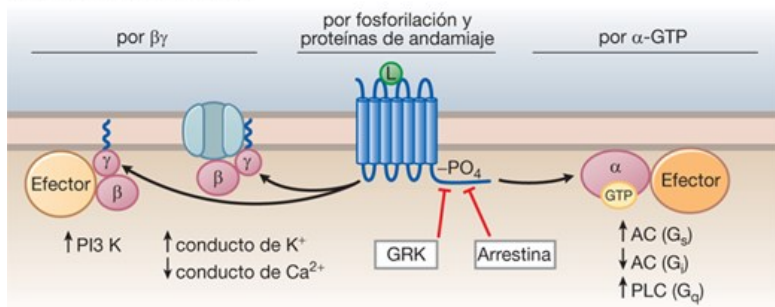
Los receptores mencionados (GPCR; *G protein-coupled receptors*) abarcan el espesor de la membrana plasmática en la forma de un haz de siete hélices α (figura 3-8). Entre los ligandos de GPCR están los neurotransmisores como **acetilcolina**, aminas biógenas como la **norepinefrina** (NE), todos los eicosanoides y otras moléculas de señalización de lípidos, hormonas peptídicas, opioides, aminoácidos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y otros ligandos peptídicos y proteínicos. Las GPCR son reguladores importantes de la actividad en el sistema nervioso central y son los receptores de neurotransmisores del sistema nervioso autónomo periférico. Dada su abundancia e importancia fisiológica, los receptores que mencionamos son los “blancos” para muchos fármacos.

Figura 3-8

Estimulación del receptor acoplado a proteína G por un ligando; activación de la proteína G y estimulación de efectores seleccionados. En ausencia del ligando, el receptor y el heterotrímero de la proteína G forman un complejo en la membrana, con la subunidad $G\alpha$ unida a GDP. Después de la unión del ligando, el receptor y la subunidad α de la proteína G experimentan un cambio conformacional que resulta en la liberación de GDP, la unión de GTP, y la disociación del complejo. La subunidad $G\alpha$ activada unida a GTP y el dímero $\beta\gamma$ liberado, se unen a efectores y los regulan. El sistema vuelve al estado basal por hidrólisis del GTP en la subunidad α ; reacción que es fuertemente intensificada por los reguladores de las proteínas señalizadoras (RGS) de la proteína G. La estimulación prolongada del receptor puede hacer que disminuya su número (regulación sustrativa). Este fenómeno es comenzado por las cinasas receptoras de proteína G (GRK) que fosforilan la cola C-terminal del receptor, lo cual induce el reclutamiento de proteínas llamadas arrestinas, mismas que se unen al receptor en la superficie interna, desplazan las proteínas G, e inhiben la señalización. En el texto se hacen descripciones detalladas de estas vías de señalización en relación con las acciones terapéuticas de fármacos que las modifican.



B) Modulación de efectores



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com. Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Subtipos de GPCR.

Se conocen múltiples subtipos de receptores dentro de la familia de GPCR. Inicialmente los estudios de unión con ligandos identificaron subtipos de receptores; la clonación molecular aceleró enormemente el descubrimiento y la identificación de más subtipos; su expresión como proteínas

recombinantes ha facilitado el descubrimiento de fármacos con selectividad por subtipos. Sin embargo, la diferenciación entre las clases y los subtipos de receptores suele ser arbitraria o histórica. Los receptores α_1 , α_2 y β adrenérgicos difieren entre sí en la selectividad por ligandos y en el acoplamiento a las proteínas G (G_q , G_i y G_s , respectivamente), aunque se considera que α y β son clases de receptores, y α_1 y α_2 , subtipos. Las diferencias farmacológicas entre los subtipos de receptores se aprovechan en terapéutica gracias a la invención y uso de fármacos con selectividad por receptores. Por ejemplo, los agonistas β_2 adrenérgicos como la **terbutalina** se utilizan para obtener broncodilatación en el tratamiento del asma, en un intento de llevar al mínimo los efectos adversos en el corazón causados por la estimulación del receptor β_1 adrenérgico (**capítulo 12**). Por el contrario, el uso de los antagonistas con selectividad por β_1 lleva al mínimo la posibilidad de broncoconstricción en personas tratadas por hipertensión o angina de pecho (**capítulos 12 y 27**).

Dimerización del receptor.

Los diversos GPCR experimentan homodimerización y heterodimerización y posiblemente oligomerización. La dimerización de los receptores puede regular la afinidad y la especificidad del complejo por proteínas G y la sensibilidad del receptor a la fosforilación por parte de cinasas del receptor y la unión de arrestina, fenómenos importantes para terminar la acción de los agonistas y para retirar a los receptores de la superficie celular. La dimerización también puede permitir la unión de receptores a otras proteínas reguladoras como los factores de transcripción.

PROTEÍNAS G.

Las proteínas GPCR pertenecen a una familia de proteínas heterotriméricas reguladoras de la unión a GTP denominadas *proteínas G*; éstas son transductoras de señales que transportan información del receptor unido al agonista a una o más proteínas efectoras. Los efectores regulados por proteínas G incluyen enzimas como la adenilil ciclasa, la fosfolipasa C, la fosfodiesterasa del GMP cíclico (PDE6) y a los conductos iónicos de membrana que muestran selectividad por Ca^{2+} y K^+ (**cuadro 3-1** y **figura 3-8**).

El heterotrímero de la proteína G consiste en una subunidad α que se une al nucleótido de guanina que permite el reconocimiento específico de receptores y efectores, y un dímero acompañante con las subunidades β y γ que interviene para conferir la localización en la membrana del heterotrímero de proteína G por prenilación de la subunidad γ . En el estado basal del complejo receptor-heterotrímero, la subunidad α contiene GDP unido, y el complejo α -GDP: $\beta\gamma$ está unido al receptor sin ligando (**figura 3-8**). Las subunidades α pertenecen a cuatro familias (G_s , G_i , G_q y $G_{12/13}$) que son las encargadas de acoplar los GPCR a efectores relativamente diferentes. La subunidad αG_s activa de modo uniforme la adenilil ciclasa; la subunidad αG_i inhibe algunas isoformas de adenilil ciclasa; la subunidad αG_q activa todas las formas de fosfolipasa C- β (PLC β) y las subunidades $\alpha G_{12(13)}$ se unen a los factores de intercambio del nucleótido de guanina (GEF; *guanine nucleotide exchange factors*), como el p115RhoGEF para las proteínas pequeñas de unión con GTP, Rho y Rac. No hay certeza de la especificidad señalizadora de un gran número de posibles combinaciones de $\beta\gamma$; sin embargo, se sabe que los conductos de K^+ y Ca^{2+} y la cinasa PI-3 (PI3K) son algunos de los efectores del dímero $\beta\gamma$ libre. La **figura 3-8** y su leyenda resumen el esquema básico de activación/inactivación de los sistemas vinculados con GPCR.

SISTEMAS DE SEGUNDO MENSAJERO

AMP CÍCLICO.

El monofosfato cíclico de **adenosina** (cAMP; *cyclic adenosine monophosphate*) es sintetizado por la adenilil ciclasa; su estimulación es mediada por la subunidad αG_s , y su inhibición por la subunidad αG_i . En mamíferos se conocen nueve isoformas membranales de adenilil ciclasa (AC; *adenylyl cyclase*) y una isoforma soluble. El AMP cíclico generado por las adenilil ciclasas actúa en tres principales moléculas en casi todas las células, la proteína cinasa dependiente de AMP cíclico (PKA; *protein kinase*); los factores de intercambio de nucleótido de guanina regulados por cAMP denominados EPAC (factores de intercambio activados directamente por cAMP) (EPAC; *exchange factors activated by cAMP*), y a través de la fosforilación de PKA de un factor de transcripción denominado proteína de unión a un elemento de respuesta de cAMP (CREB; *cAMP response element binding protein*). En células con funciones especializadas, el cAMP puede tener otras moléculas “blanco” adicionales, como los conductos iónicos regulados por nucleótidos cíclicos, las fosfodiesterasas reguladas por nucleótidos cíclicos (PDE; *phosphodiesterases*) y algunos transportadores ABC (MRP4 y MRP5) (**capítulo 7**).

PKA.

La holoenzima proteína-cinasa A (PKA; *protein kinase A*) está formada por dos subunidades catalíticas (C) ligadas de manera reversible a un dímero de subunidades reguladoras (R) para formar un complejo heterotetramérico (R_2C_2). Una vez que se activa la AC y aumentan las concentraciones de cAMP, se unen cuatro moléculas de cAMP al complejo R_2C_2 , dos a cada subunidad R, y se produce un cambio de conformación en las subunidades R, disminuyendo su afinidad por las subunidades C, lo cual origina su activación. Las subunidades C activas fosforilan residuos de serina y de treonina en sustratos proteínicos específicos. Se conocen múltiples isoformas de PKA; la clonación molecular ha permitido identificar las isoformas α y β de las subunidades reguladoras (RI y RII), y también tres isoformas de la subunidad C que son C α , C β y C γ . Las subunidades R están situadas en diferentes sitios subcelulares y muestran distintas afinidades de unión por cAMP, de modo que originan holoenzimas PKA con diferentes umbrales de activación. La función de PKA también es modulada por el sitio subcelular que ocupan, mediadas por proteínas de fijación de cinasa-A (AKAP; *A-kinase anchoring proteins*).

PKG.

La estimulación de receptores que aumentan las concentraciones intracelulares de GMP cíclico (figura 3-11) inducen la activación de la proteína-cinasa G que depende de GMP cíclico (PKG; *protein kinase G*), que fosforila algunos de los mismos sustratos de PKA y otros que son específicos de PKG. A diferencia de la estructura heterotetramérica (R_2C_2) de la holoenzima PKA, el dominio catalítico y los dominios de unión del nucleótido cíclico de la PKG se expresan en la forma de un solo polipéptido, que se dimeriza para formar la holoenzima PKG.

PKG existe en dos formas homólogas que son PKG-I y PKG-II. La primera tiene un N-terminal acetilado, está presente en el citoplasma y muestra dos isoformas (I α y I β) que son producidas por empalme alternativo. PKG-II posee un N-terminal miristilado, está asociado a la membrana y se le localiza por proteínas de fijación de PKG en una forma análoga a la que se conoce para PKA, aunque los dominios de fijación de PKA y PKG son estructuralmente muy diferentes. Los efectos farmacológicamente importantes del aumento de la concentración de GMP cíclico incluyen la modulación de la activación plaquetaria y la relajación del músculo de fibra lisa. Los receptores vinculados con la síntesis de cGMP se exponen más adelante en una sección separada.

PDES.

Las fosfodiesterasas (PDE; *phosphodiesterases*) de nucleótidos cíclicos, forman otra familia de proteínas señalizadoras importantes, cuyas actividades son reguladas por la rapidez de la transcripción génica y también por segundos mensajeros (nucleótidos cíclicos o Ca^{2+}) y por interacciones con otras proteínas señalizadoras como la β arrestina y las proteína-cinasas. Las PDE hidrolizan el enlace de 3',5'-fosfodiéster cíclico en cAMP y cGMP y con ello terminan su acción. Las enzimas comprenden una superfamilia con > 50 diferentes proteínas de tipo PDE. Las especificidades de sustratos de las diferentes proteínas PDE incluyen las que son específicas de la hidrólisis de cAMP; de la hidrólisis de cGMP y algunas de las que hidrolizan ambos nucleótidos cíclicos. Las PDE (predominantemente las formas PDE3) son moléculas blanco para la acción medicamentosa en el tratamiento de enfermedades como asma, trastornos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, aterosclerosis coronaria, enfermedad arterial periférica y problemas neurológicos. Los inhibidores de PDE5 (como el sildenafil) se usan para tratar neumatía, obstrucción pulmonar crónica y disfunción eréctil.

VÍA DE G_Q -PLC-DAG/IP $_3$ - Ca^{2+} .

El calcio es un mensajero importante de todas las células y regula diversas respuestas que incluyen la expresión génica, la contracción, la secreción, el metabolismo y la actividad eléctrica. Dicho ion penetra en la célula por conductos que le son propios en la membrana plasmática (véase "Conductos iónicos", más adelante), o puede ser liberado por hormonas o factores de crecimiento a partir de reservas intracelulares. En concordancia con su participación como elemento de señalización, el nivel de Ca^{2+} basal en las células se conserva en límites de 100 nM por medio de bombas de Ca^{2+} de la membrana que expulsan dicho ion al espacio extracelular, y la Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico (SR; *sarcoplasmic reticulum*; SERCA; *sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*) en la membrana del retículo endoplásmico (ER; *endoplasmic reticulum*) que acumula Ca^{2+} en el sitio de almacenamiento en ER/SR.

Las hormonas y los factores de crecimiento liberan el Ca^{2+} de su sitio de almacenamiento intracelular, que es el retículo endoplásmico, a través de una

vía de señales que comienza con la activación de la fosfolipasa C (PLC; *phospholipase C*) en la membrana plasmática, de la que se conocen dos formas primarias que son PLC β y PLC γ . Diversas GPCR que se acoplan a G $_q$ o G $_i$ activan PLC β por la activación de la subunidad α de la proteína G (figura 3-8) y liberan el dímero $\beta\gamma$. Tanto la subunidad α ligada a G $_q$ -GTP o al dímero $\beta\gamma$ pueden activar algunas isoformas de PLC β . Las isoformas de PLC γ son activadas por fosforilación de la tirosina incluida la fosforilación por el receptor y por tirosina-cinasas fuera del receptor.

Las PLC son enzimas citosólicas que se desplazan (se translocan) a la membrana plasmática una vez que se estimula el receptor. Ya activas, hidrolizan un fosfolípido menor de membrana que es el 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol, para generar dos señales intracelulares que son el 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP $_3$) y el lípido diacilglicerol (DAG); este último activa directamente a miembros de la familia de la proteína-cinasa C (PKC). IP $_3$ difunde al retículo endoplásmico, en el cual activa al receptor IP $_3$ en la membrana del retículo mencionado, y causa la liberación del Ca $^{2+}$ almacenado en dicha estructura reticular. La liberación del Ca $^{2+}$ de sus reservas intracelulares hace que, en segundos, aumente muchas veces el nivel de dicho ion en el citoplasma, y activa las enzimas sensibles a calmodulina como PDE del AMP cíclico y la familia de proteína-cinasas sensibles a Ca $^{2+}$ /calmodulina (CaM), como la fosforilasa-cinasa, la cinasa de la cadena ligera de miosina y las cinasas II y IV de CaM. Con arreglo a la función diferenciada de células, las cinasas de Ca $^{2+}$ /calmodulina y la PKC pueden regular la mayor parte de los fenómenos anterógrados en las células activadas.

CONDUCTOS IÓNICOS

Los cambios en el flujo de iones a través de la membrana plasmática son fenómenos reguladores de importancia decisiva, tanto en las células excitables como en las no excitables. Para establecer los gradientes electroquímicos necesarios para conservar un potencial de membrana, todas las células expresan transportadores iónicos de Na $^+$, K $^+$, Ca $^{2+}$ y Cl $^-$. Por ejemplo, la Na $^+$, K $^+$ -ATPasa gasta ATP celular para bombear Na $^+$ para expulsarlo de la célula, y hacer que penetre en ella el K $^+$. Los gradientes electroquímicos establecidos por tal mecanismo son utilizados por tejidos excitables como los nervios y los músculos para generar y transmitir impulsos eléctricos, por parte de células no excitables para inducir fenómenos bioquímicos y secretores, y por todas las células para sustentar diversos procesos secundarios de cotransporte unidireccional y bidireccional (capítulo 5). Dada su intervención como reguladores de la función celular, dichas proteínas son moléculas importantes para la acción de fármacos. La familia heterogénea de conductos iónicos se subdivide en subfamilias basadas en los mecanismos que abren los conductos, su arquitectura y los iones que conducen. También se les clasifica en conductos o conductos activados por voltaje, ligandos, reservas, estiramiento y temperatura.

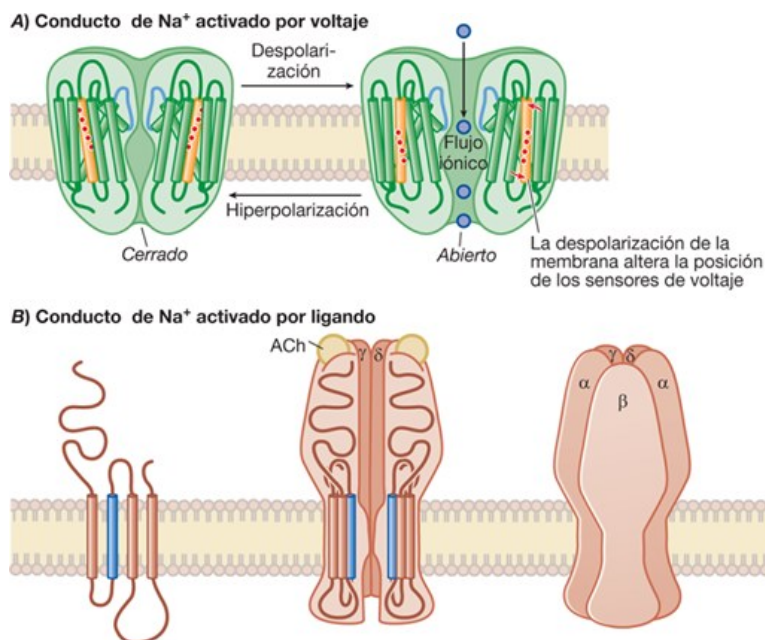
CONDUCTOS ACTIVADOS POR VOLTAJE.

Los seres humanos expresan múltiples isoformas de conductos activados por voltaje, para los iones Na $^+$, K $^+$, Ca $^{2+}$ y Cl $^-$. En células nerviosas y musculares los conductos de Na $^+$ activados por voltaje son los encargados de generar los robustos potenciales de acción que despolarizan la membrana desde su potencial de reposo de -70 mV hasta un potencial de $+20$ mV en unos cuantos milisegundos. Los conductos de Na $^+$ están compuestos de tres subunidades, una subunidad α formadora del poro y dos subunidades β reguladoras (figura 3-9A). Los conductos de Na $^+$ activados por voltaje en las neuronas del dolor son sitios de acción de anestésicos locales como la lidocaína y la tetracaína que bloquean el poro, inhiben la despolarización y con ello bloquean la sensación de dolor. También son sitios de acción de algunas toxinas marinas naturales, como la tetrodotoxina y la saxitoxina (capítulo 20). Los conductos de Na $^+$ activados por voltaje también son sitios importantes de acción de muchos fármacos utilizados para tratar arritmias cardíacas (capítulo 29).

Figura 3-9

Dos tipos de conductos iónicos regulados por receptores y fármacos. A) Esquema de un conducto de Na $^+$ activado por voltaje con el poro en estado abierto y cerrado. Los bucles P formadores de poro se señalan en color azul, en ángulo dentro del poro para formar el filtro de selectividad. Las hélices S4 que forman el sensor de voltaje se señalan en color naranja, y los aminoácidos con carga positiva se señalan en forma de puntos rojos. *B)* El receptor de acetilcolina nicotínico activado por ligando se expresa en la unión neuromuscular del músculo de fibra estriada. El poro está formado por cinco subunidades y cada una tiene un gran dominio extracelular y cuatro hélices transmembrana (a la izquierda del conjunto B se presenta una de las subunidades). La hélice que limita al poro se muestra en color azul. El receptor está compuesto de dos subunidades α , y subunidades β , γ y δ . Consúltese el texto respecto a comentarios de otros conductos iónicos activados por ligando. En todo el texto se incluyen descripciones detalladas de conductos específicos en relación con las acciones terapéuticas de medicamentos que los afectan (en particular los capítulos 11, 14 y 20). (Adaptada con autorización de Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Hall W.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., y White L.E., eds. *Neuroscience*, 4a. ed.

Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 2008.)



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Los conductos de Ca²⁺ activados por voltaje poseen una arquitectura similar a los de Na⁺, con una gran subunidad α (cuatro dominios de cinco hélices que abarcan la membrana) y tres subunidades reguladoras (subunidades β, δ y γ). Los conductos de Ca²⁺ pueden ser los encargados de iniciar un potencial de acción (como ocurre en las células marcapaso del corazón), pero más a menudo son los encargados de modificar la forma y la duración de un potencial de acción iniciado por los conductos de Na⁺ activados rápidamente por voltaje; dichos conductos inician la penetración de Ca²⁺ que estimula la liberación de neurotransmisores en los sistemas nerviosos central, entérico y autónomo y que controlan la frecuencia cardíaca y la conducción de impulsos en tejido cardíaco (capítulos 8, 13 y 27). Los conductos de Ca²⁺ de tipo L activados por voltaje, están sometidos a regulación adicional por medio de fosforilación por PKA. Los conductos de dicho ion activados por voltaje expresados en músculo de fibra lisa regulan el tono vascular; la concentración intracelular de Ca²⁺ es un factor crítico para regular el estado de fosforilación del aparato contráctil por medio de la actividad de la cinasa de cadena ligera de miosina, sensible a Ca²⁺/calmodulina. Los antagonistas del conducto de Ca²⁺ como **nifedipino**, **diltiazem** y **verapamilo** son vasodilatadores eficaces y se utilizan ampliamente para combatir la angina, las arritmias cardíacas y la hipertensión.

Los conductos de K⁺ activados por voltaje son los miembros más abundantes y estructuralmente diversos de la familia de conductos activados por voltaje e incluyen los conductos K_v activados por voltaje, el conducto de K⁺ de rectificación interógrada y los conductos de K⁺ de salida en tándem o en dominio de dos poros. Los conductos de rectificación interógrada y los conductos de dos poros son insensibles al voltaje, están regulados por proteínas G y por iones H⁺ y estimulados enormemente por los anestésicos generales. El aumento de la conductancia al K⁺ a través de esos conductos lleva al potencial de membrana a mayor negatividad (más cerca del potencial de equilibrio para K⁺); por ello, estos conductos son importantes para regular el potencial de membrana en reposo y restablecer la membrana en reposo a niveles de -70 a -90 mV después de la despolarización.

CONDUCTOS ACTIVADOS POR LIGANDO.

Los conductos activados por la unión de un ligando con un sitio específico de la proteína del conducto muestran una arquitectura diversa y un conjunto heterogéneo de ligandos. Los principales conductos activados por ligandos en el sistema nervioso son los que reaccionan a neurotransmisores excitadores como la **acetilcolina** (figura 3-9B) y el glutamato (o a agonistas como el ácido aminoisopropilpropiónico [AMPA; *aminoisopropyl propionic acid*]; y el N-metil-D-aspartato [NMDA; *N-methyl-D-aspartate*]) y neurotransmisores inhibidores como la glicina o el ácido γ-aminobutírico (GABA; *γ-aminobutyric acid*). La activación de los conductos mencionados es la que explica la mayor parte de la transmisión sináptica de neuronas en el SNC y en la periferia (capítulos 8, 11 y 14). Además, existe una variedad de conductos iónicos más especializados que son activados por pequeñas moléculas intracelulares y que son diferentes estructuralmente de los conductos iónicos comunes activados por ligandos. Entre ellos se

incluyen conductos iónicos que son miembros formales de la familia K_v como el caso del conducto activado por nucleótido cíclico y por hiperpolarización (HCN; *hyperpolarization and cyclic nucleotide-gated*) expresado en el corazón (capítulo 29), y los conductos activados por nucleótido cíclico (CNG; *cyclic nucleotide-gated*) importantes para la visión (capítulo 64). La categoría de conductos iónicos de moléculas pequeñas intracelulares también comprende el conducto de Ca^{2+} sensible a IP_3 que se encarga de liberar dicho ion del retículo endoplásmico y el “receptor” de sulfonilurea (SUR1; *sulfonylurea receptor*) que se asocia con el conducto $K_{i,6.2}$ para regular al conducto de K^+ que depende de ATP (K_{ATP}) en las células beta del páncreas. El conducto K_{ATP} es el sitio de acción de los fármacos hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas y las meglitinidas que estimulan la liberación de insulina por parte de las células β del páncreas y se utilizan para tratar la diabetes de tipo 2 (capítulo 43).

RECEPTORES TRANSMEMBRANA VINCULADOS CON ENZIMAS INTRACELULARES

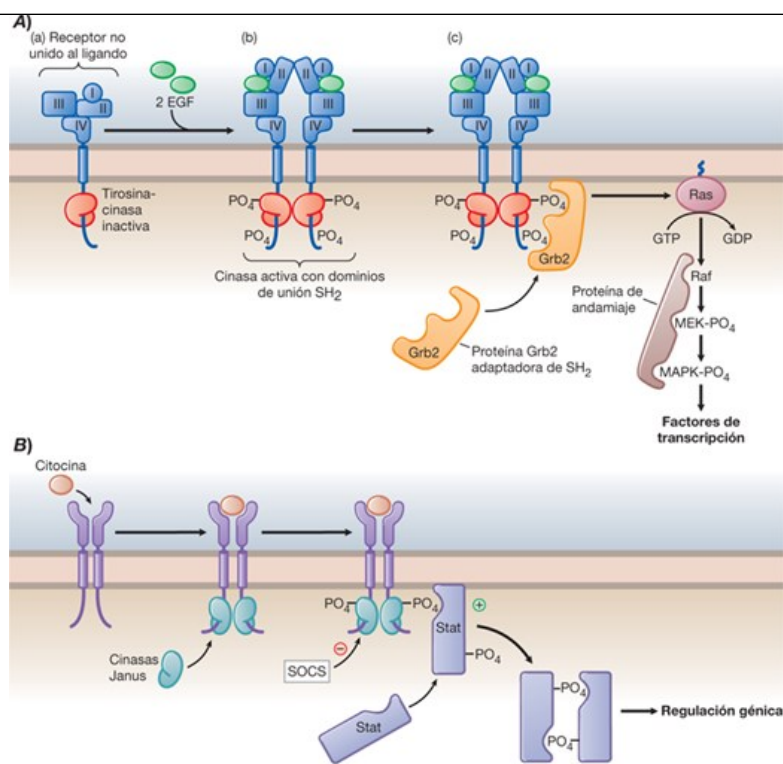
TIROSINA-CINASAS RECEPTORAS.

Las tirosina-cinasas receptoras incluyen los receptores de hormonas como insulina, múltiples factores de crecimiento como el epidérmico (EGF; *epidermal growth factors*); el derivado de plaquetas (PDGF; *platelet-derived growth factor*); el de nervios (NGF; *nerve growth factor*); el de fibroblastos (FGF; *fibroblast growth factor*); el de endotelio vascular (VEGF; *vascular endothelial growth factor*), y las efrinas. Con excepción del receptor de insulina que tiene cadenas α y β (capítulo 43), las macromoléculas mencionadas comprenden una sola cadena de polipéptido con grandes dominios extracelulares en los que abunda la **cisteína**, dominios transmembranales cortos y una región intracelular que contiene uno o dos dominios de la proteína tirosina-cinasa. La activación de los receptores del factor de crecimiento permite la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células. La activación de los receptores efrínicos origina y orienta la angiogénesis neuronal y la migración axónica.

El estado inactivo de los receptores del factor de crecimiento es monomérico; la unión del ligando induce la dimerización del receptor y la fosforilación cruzada de los dominios de cinasa en múltiples residuos tirosínicos (figura 3-10A). La fosforilación de otros residuos tirosínicos forma sitios de acoplamiento para los dominios de SH2 contenidos en un gran número de proteínas señalizadoras. Las moléculas reclutadas por las proteínas que contienen fosfotirosina por sus dominios de SH2 incluyen PLC γ , que aumenta las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y activa la PKC. Las isoformas α y β de PI3K contienen dominios SH2, se acoplan a nivel del receptor fosforilado, son activadas y aumentan las concentraciones de 3,4,5 trisfosfato de fosfatidilinositol (PIP $_3$; *phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate*) y de la proteína-cinasa B (PKB; *protein kinase B*, conocida también como Akt). La PKB regula en mamíferos los sitios efectores de rapamicina (mTOR; *mammalian target of rapamycin*) en diversas vías de señales, y la “proteína mala” que es importante en la apoptosis.

Figura 3-10

Mecanismo de activación de la tirosina-cinasa receptora y de un receptor de citocina. A) Activación del receptor de EGF. La estructura extracelular de un receptor sin ligando (a) contiene cuatro dominios (I-IV) que se reordenan significativamente cuando unen a dos moléculas de EGF. (b) Los cambios conformacionales originan activación de los dominios de tirosina-cinasa citoplásmica y fosforilación tirosínica de regiones intracelulares para formar sitios de unión de SH2. (c) La molécula adaptadora Grb2 se une a los residuos fosforilados de tirosina y activa la cascada de Ras-MAP cinasa. **B)** Activación del receptor de citocina. La unión de la citocina origina dimerización del receptor y recluta las cinasas Janus (JAK) a las colas citoplásmicas del receptor. Los JAK se transfosforilan y originan la fosforilación de transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Los STAT se fosforilan y trasladan al núcleo y regulan la transcripción. Existen proteínas denominadas supresoras de las señales de citocina (SOCS) que inhiben la vía JAK-STAT.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Las proteínas que presentan la fosfotirosina, además de reclutar enzimas, pueden interactuar con moléculas adaptadoras sin actividad que contienen el dominio SH2 (p. ej., Grb2), que a su vez atraen a los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF; *guanine nucleotide exchange factors*) como Sos, que activan a Ras, la proteína pequeña de unión con GTP. Las proteínas pequeñas de unión con GTP, como son Ras y Rho, pertenecen a una gran familia de pequeñas GTPasas monoméricas. Todas estas GTPasas pequeñas son activadas por los GEF regulados por diversos mecanismos e inhibidos por proteínas activadoras de GTPasa (GAPs; *GTPase-activating proteins*). La activación de miembros de la familia Ras, a su vez, activa la cascada de proteína-cinasa denominada proteína-cinasa activada por mitógeno (MAP kinase o MAPK; *mitogen-activated protein kinase*). La activación de la cascada MAPK es una de las vías principales utilizadas para que los receptores del factor de crecimiento envíen señales al núcleo y estimulen la proliferación y el crecimiento celulares.

VÍA DE RECEPTORES JAK-STAT.

Las células expresan una familia de receptores de citocinas como interferón- γ y hormonas como la de crecimiento y la prolactina, que envían señales al núcleo en una forma más directa, que como lo hacen las tirosina-cinasas receptoras. Dichos receptores no tienen actividad enzimática intrínseca, sino más bien su dominio intracelular se une a una tirosina-cinasa intracelular libre denominada cinasa Janus (JAK; *Janus kinase*). Con la dimerización inducida por la unión al ligando, las JAK fosforilan a otras proteínas denominadas *transductoras de señales y activadoras de transcripción* (STAT; *signal transducers and activators of transcription*), que se translocan al núcleo y regulan la transcripción (figura 3-10B). Se conoce a toda esta ruta como vía JAK-STAT. En los mamíferos se conocen cuatro JAK y cinco STAT, las que, dependiendo del tipo de célula y de la señal, se combinan de diferentes maneras para activar la transcripción de genes.

CINASAS DE SERINA-TREONINA RECEPTORAS.

Los ligandos proteínicos como TGF- β activan a una familia de receptores análogos a las tirosina-cinasas receptoras, excepto que poseen un dominio de serina/treonina cinasa en la región citoplásmica de la proteína. Se han identificado dos isoformas de la proteína receptora monomérica, la de tipo I (siete formas) y la del tipo II (cinco formas). En estado basal, las proteínas mencionadas existen en la forma de monómero, y una vez que se unen a un ligando agonista se dimerizan y ello ocasiona la fosforilación del dominio de cinasa del monómero de tipo I, lo que activa al receptor. El receptor activado fosforila una proteína reguladora de gen denominada *Smad*. Una vez fosforilada por el receptor activado en un residuo de serina, Smad se disocia del receptor, migra al núcleo, se asocia con factores de transcripción y regula genes que inducen la morfogénesis y la transformación. Existen

también los Smad inhibidores (isoformas Smad6 y Smad7), que compiten con los Smad fosforilados para terminar la emisión de señales.

RECEPTORES DE TIPO TOLL.

El envío de señales vinculado con el sistema de inmunidad innata es tarea de una familia de >10 receptores únicos transmembranales denominados *receptores de tipo Toll* (TLR; *Toll-like receptors*) expresados muy abundantemente en células hematopoyéticas. En una sola cadena de polipéptidos, dichos receptores contienen un gran dominio extracelular de unión con el ligando, un corto dominio transmembrana y una región citoplásmica denominada dominio TIR que no posee actividad enzimática intrínseca. Los ligandos de TLR están presentes en innumerables productos de patógenos como son lípidos, peptidoglucanos, lipopéptidos y virus. La activación de dichos receptores ocasiona una respuesta inflamatoria a microorganismos patógenos.

La primera fase en la activación de TLR por parte de los ligandos es su dimerización, lo que permite que las proteínas señalizadoras se unan al receptor para formar un complejo señalizador. La dimerización inducida por ligando recluta una serie de proteínas adaptadoras que incluyen Ma1 y la proteína 88 de diferenciación mieloide (MyD88) al dominio intracelular TIR, que a su vez recluta a las cinasas vinculadas con interleucinas denominadas IRAK (*interleukin-associated kinases*). Las cinasas recién mencionadas se autofosforilan en el complejo y como consecuencia forman otro complejo más estable con MyD88. El fenómeno de fosforilación también recluta TRAF6 al complejo, lo cual facilita la interacción con una ubiquitina-ligasa que une una molécula de poliubiquitina a TRAF6. Este complejo puede ahora interactuar con la proteína-cinasa TAK1 y con el adaptador TAB1. TAK1 es miembro de la familia de la MAP cinasa que activa las cinasas NF- κ B; la fosforilación de los factores de transcripción de NF- κ B causa su translocación al núcleo y la activación de la transcripción de diversos genes de inflamación.

RECEPTORES TNF- α .

El mecanismo de acción del envío de señales del factor α de necrosis tumoral (TNF- α ; *tumor necrosis factor α*) a los factores de transcripción NF- κ B es muy semejante al que utilizan los receptores de tipo Toll, en cuanto a que el dominio intracelular del receptor no posee actividad enzimática. El receptor de TNF- α es otro receptor único transmembrana con un dominio extracelular de unión al ligando, otro dominio transmembranal y un dominio citoplásmico denominado *dominio de la muerte*. TNF- α se une a un complejo compuesto de receptores 1 y 2 de TNF. Con la trimerización, los dominios de la muerte se unen a la proteína adaptadora TRADD, y reclutan a la proteína 1 que interactúa con el receptor (RIP1; *receptor interacting protein 1*) para formar un complejo receptor-adaptador a nivel de la membrana. RIP1 es poliubiquinado, lo cual origina el reclutamiento de la cinasa TAK1 y del complejo de la cinasa I κ B (IKK) a las moléculas ubiquinadas. El bucle de activación de IKK es fosforilado en el complejo y al final origina que el I κ B α sea liberado del complejo y permita al heterodímero p50/p65 del complejo translocarse al núcleo y activar la transcripción de genes de inflamación. En el tratamiento de la artritis reumatoide y de la enfermedad de Crohn son importantes los anticuerpos monoclonales humanizados contra el propio TNF- α , como el [infliximab](#) y el [adalimumab](#) (capítulos 35 y 47).

RECEPTORES QUE ESTIMULAN LA SÍNTESIS DE GMP CÍCLICO.

Las vías señalizadoras que regulan la síntesis de GMP cíclico en las células comprenden la regulación hormonal y las guanilil ciclasas transmembrana, como el receptor del péptido natriurético auricular (ANP; *atrial natriuretic peptide*) y la activación de las formas solubles de la guanilil ciclasa por parte del NO. Los efectos anterógrados del GMP cíclico son llevados a cabo por las múltiples isoformas de PKG, por los conductos iónicos activados por GMP cíclico y las PDE moduladas por GMP que degradan al AMP cíclico.

Receptores de péptidos natriuréticos: guanilil ciclasas activadas por ligando.

La clase de receptores membranales con actividad enzimática intrínseca comprende los correspondientes a tres ligandos de péptidos pequeños liberados de células en tejidos cardiacos y el sistema vascular, que son los péptidos natriuréticos: el péptido natriurético auricular (ANP; *atrial natriuretic peptide*) liberado de gránulos de almacenamiento auriculares, después de la expansión del volumen intravascular o la estimulación por parte de hormonas hiperpresoras; el péptido natriurético cerebral (BNP; *brain natriuretic peptide*), sintetizado y liberado en grandes cantidades desde el tejido ventricular en respuesta a la sobrecarga volumétrica y el péptido natriurético de tipo C (CNP; *C-type natriuretic peptide*) sintetizado en el encéfalo y las células endoteliales. A semejanza de BNP, CNP no se almacena en gránulos sino más bien su síntesis y liberación son intensificados por factores de crecimiento y por fuerte tensión en células del endotelio vascular. Los principales efectos fisiológicos de las hormonas mencionadas incluyen la disminución de la tensión arterial (ANP, BNP); la reducción de la hipertrofia y la fibrosis cardiaca (BNP), y la estimulación del crecimiento de huesos largos (CNP). Los receptores transmembrana de ANP, BNP y CNP son guanilato ciclasas activadas por ligandos. El receptor de ANP (NPR-A) es la

molécula que responde a ANP y BNP. El receptor de NPR-B responde a CNP. El receptor del péptido C natriurético (NPR-C) posee un dominio extracelular similar a los de NPR-A y NPR-B, pero no contiene los dominios de la cinasa o de la guanilato ciclasa intracelulares. No posee actividad enzimática y se piensa que actúa como un receptor “de eliminación” que expulsa de la circulación al exceso del péptido natriurético.

Sintasa de NO y guanilato ciclasa soluble.

El **óxido nítrico** (NO) es producido localmente en las células por la enzima NO sintasa (NOS; *NO synthase*). El NO estimula a la forma soluble de guanilato ciclasa para producir GMP cíclico. Se conocen tres formas de la sintasa de NO que son: NOS neuronal (nNOS o NOS1); NOS endotelial (eNOS o NOS3) y la NOS inducible (iNOS o NOS2). Las tres formas de esta enzima se expresan ampliamente, pero adquieren importancia particular en el aparato cardiovascular, y en él se detectan en miocitos, en células de fibra lisa en vasos, en células endoteliales y hematopoyéticas y en plaquetas. El aumento de la concentración de Ca^{2+} celular, al actuar por medio de la calmodulina, activa extraordinariamente a nNOS y eNOS; la forma inducible es menos sensible al Ca^{2+} , pero es posible inducir incluso por más de 1 000 veces la síntesis de la proteína iNOS en células, por estímulos inflamatorios como endotoxina, TNF- α , interleucina-1 β e interferón- γ .

NOS produce NO al catalizar la oxidación del nitrógeno guanido de L-arginina con la producción de L-citrulina y NO. El NO activa a la guanilato ciclasa soluble (sGC; *soluble guanylyl cyclase*), heterodímero que contiene un dominio de protoporfirina/hemo IX. NO se une a dicho dominio a bajas concentraciones (nM), y produce un incremento de 200 a 400 veces de la $V_{m\acute{a}x}$ de guanilato ciclasa, lo cual lleva a un incremento del GMP cíclico celular. Los efectos celulares del GMP cíclico en el sistema vascular son mediados por diversos mecanismos, pero particularmente por la PKG. En el músculo de fibra lisa en vasos, la activación de PKG origina vasodilatación por los mecanismos siguientes:

- Inhibición de la liberación de Ca^{2+} mediada por IP_3 desde las reservas intracelulares.
- Fosforilación de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje para inhibir la penetración de Ca^{2+} .
- Fosforilación del fosfolambano, modulador de la bomba de Ca^{2+} sarcoplásmico, lo cual induce una recaptación más rápida de dicho ion al interior de las reservas intracelulares.
- La fosforilación y la abertura del conducto de K^+ activado por Ca^{2+} , lo cual origina hiperpolarización de la membrana celular que cierra los conductos de Ca^{2+} de tipo L y disminuye la penetración de dicho ion al interior de la célula.

RECEPTORES DE HORMONAS EN EL NÚCLEO Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Los receptores de hormonas en el núcleo abarcan una superfamilia de 48 receptores que reaccionan a un grupo heterogéneo de ligandos. Las proteínas receptoras son factores de transcripción capaces de regular la expresión de genes que controlan innumerables procesos fisiológicos, como la reproducción, el desarrollo y el metabolismo. Los miembros de la familia comprenden receptores de hormonas esteroides circulantes, como andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y vitamina D. Otros miembros de la familia son los receptores para un grupo diverso de ácidos grasos y biliares, de lípidos y de metabolitos de lípidos.

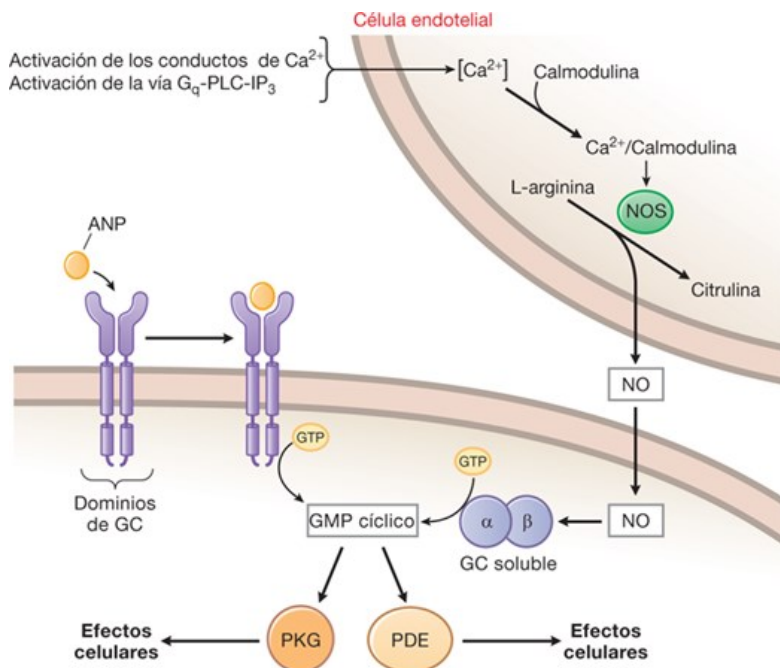
Entre los ejemplos están los receptores de ácido retinoico (RXR; *retinoic acid receptor*); el receptor X de hígado (LXR; el ligando es el 22-OH colesterol); el receptor X farnesoide (FXR; el ligando es el ácido quenodesoxicólico) y los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR α , β y γ ; *peroxisome proliferator-activated receptors*; la J2 15 desoxiprostaglandina es un posible ligando de PPAR γ ; los fibratos hipocolesterolemiantes se unen y regulan a los PPAR γ). En el estado inactivo, los receptores de esteroides como los glucocorticoides residen en el citoplasma y al unirse con el ligando se translocan al núcleo. Otros miembros de la familia como los receptores LXR y FXR residen en el núcleo y son activados por cambios en la concentración de moléculas lipídicas hidrófobas.

Los receptores hormonales del núcleo contienen cuatro dominios principales en una sola cadena polipeptídica. El dominio N-terminal contiene una región de activación (AF-1), que es esencial para la regulación de la transcripción, seguida de una región muy conservada con dos dedos de cinc que se unen al DNA (*el dominio de unión con DNA*). La región de activación del N-terminal (AF-1) está sometida a regulación por fosforilación y otros mecanismos que estimulan o inhiben la transcripción. La mitad C-terminal de la molécula contiene una *región bisagra* (que puede participar en la unión con DNA), el dominio encargado de unir la hormona o el ligando (*dominio de unión con ligando* o LBD; *ligand-binding domain*) y un conjunto específico de residuos de aminoácidos para unir coactivadores y correpresores en una segunda región de activación (AF-2). El LBD está formado por

un haz de 12 hélices; la unión con el ligando induce un gran cambio conformacional en la hélice 12 que altera la unión de las proteínas correguladoras, esencial para la activación del complejo de receptor/DNA (figura 3-12).

Figura 3-11

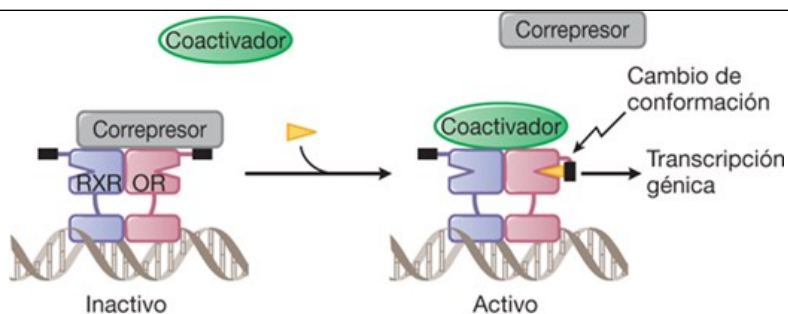
Vías señalizadoras de GMP cíclico. La formación de cGMP cíclico es regulada por receptores de superficie celular con actividad intrínseca de guanilato ciclasa (GC), y por formas solubles de GC. Los receptores de la superficie celular responden a péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular (ANP) con un aumento en la concentración de GMP cíclico. La GC soluble reacciona al ácido nítrico (NO) generado a partir de L-arginina por acción de la sintasa de NO (NOS). Los efectos celulares del GMP cíclico son materializados por la PKG y las fosfodiesterasas reguladas por GMP cíclico (PDE). En este esquema, el NO es producido por la NOS que depende de Ca^{2+} /calmodulina en una célula endotelial vecina. En todo el texto se incluyen descripciones detalladas de estas vías de señalización en relación con las acciones terapéuticas de fármacos que las modifican.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*:
www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 3-12

Activación de receptores hormonales en el núcleo. Se muestra un receptor de hormonas en el núcleo (OR) en complejo con el receptor de ácido retinoico (RXR). Cuando se unen un agonista (triángulo amarillo) y un coactivador, se produce en la hélice 12 un cambio conformacional (barra negra) y es estimulada la transcripción génica. Si se unen los correpresores no se produce la activación. Consúltese el texto en busca de detalles; consúltese también la figura 6-13.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Una vez unidos al DNA, gran parte de los receptores hormonales del núcleo actúan como dímeros —algunos como homodímeros y otros como heterodímeros—. Los receptores de hormonas esteroideas como el receptor de glucocorticoides muy a menudo son homodímeros, mientras que aquellos para lípidos son heterodímeros con el receptor RXR. El dímero receptor se une a secuencias repetitivas de DNA, ya sea a secuencias de repetición directa o de repetición invertida, denominadas elementos de respuesta a hormonas (HRE; *hormone response elements*) que son específicas para cada tipo de receptor. Los elementos de respuesta a hormonas en el DNA aparecen en un punto anterior a los genes regulados, o en algunos casos dentro de dichos genes. Un receptor nuclear de hormona ligado al agonista a menudo activa un gran número de genes para desarrollar un programa de diferenciación celular o de regulación metabólica. Una propiedad importante de dichos receptores es que deben unirse a su ligando, que es el HRE apropiado, y a un corregulador para regular los genes a los que se dirige su acción. La actividad de los receptores de hormonas en núcleo en una célula particular, dependen no sólo del ligando sino de la proporción de coactivadores y correpresores reclutados en el complejo. Los coactivadores reclutan enzimas al complejo de transcripción que modifican la cromatina, como sería la histona acetilasa que actúa para desenrollar el DNA para la transcripción. Los correpresores reclutan proteínas como la histona desacetilasa que conservan el DNA íntimamente empaçado y que inhiben la transcripción.

APOPTOSIS

El desarrollo y la renovación de órganos obligan a que exista un equilibrio entre la supervivencia y la expansión de la población de células, y la muerte y eliminación de ellas. El proceso por el cual las células están programadas genéticamente para morir recibe el nombre de *apoptosis*.

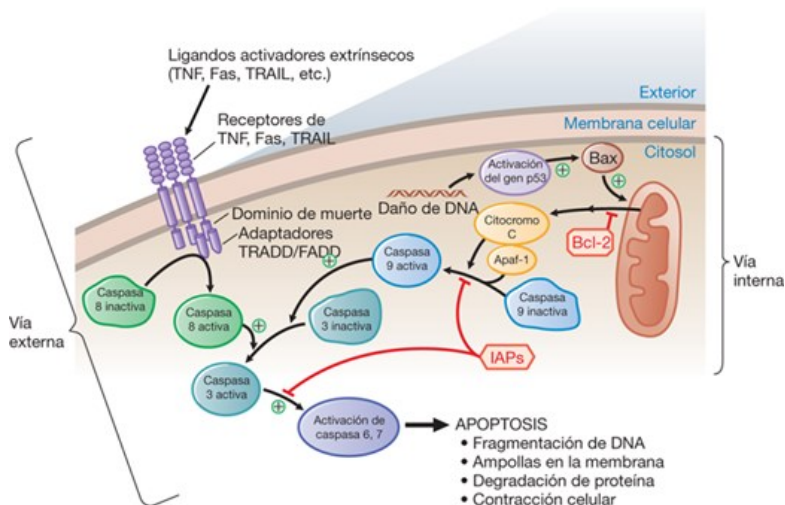
La apoptosis es un programa perfectamente regulado de reacciones bioquímicas que culminan en el redondeamiento de la célula, la contracción del citoplasma, la condensación del núcleo y del material nuclear, y los cambios en la membrana celular que finalmente originan la presentación de fosfatidilserina en la superficie exterior de la célula. La fosfatidilserina es reconocida como signo de apoptosis por los macrófagos, que engullen y fagocitan la célula moribunda. Durante este proceso, la membrana de la célula apoptótica permanece intacta y la célula no libera material citoplásmico o nuclear. En consecuencia, a diferencia de la muerte de una célula necrótica, el proceso apoptótico no desencadena una respuesta inflamatoria. Se ha dicho que las alteraciones en las vías de apoptosis intervienen en diversas enfermedades como el cáncer, y trastornos neurodegenerativos y autoinmunes.

Dos vías de señalización importantes inducen la apoptosis. La apoptosis es desencadenada por señales externas que poseen características en común con aquellas usadas por los ligandos, como el TNF- α o por una vía interna activada por daño al DNA, proteínas plegadas inapropiadamente o desaparición de factores de supervivencia celular (figura 3-13). El programa apoptótico se lleva a cabo por una gran familia de proteasas de *cisteína* denominadas *caspasas*. Las caspasas son proteasas citoplásmicas altamente específicas que están inactivas en células normales, pero que se activan por acción de las señales apoptóticas.

Figura 3-13

Dos vías que ocasionan apoptosis. La apoptosis se inicia por la acción de ligandos externos como TNF, Fas o el ligando inductor de apoptosis relacionado a TNF (TRAIL) a nivel de receptores transmembranales específicos (mitad izquierda de la figura). La activación induce la trimerización del receptor y la unión de moléculas adaptadoras como TRADD al dominio intracelular de muerte. Los adaptadores reclutan la caspasa 8, la activan, y ello origina corte y activación de la caspasa efectora, caspasa 3, que activa la vía de caspasa y culmina en la apoptosis. La apoptosis también puede ser iniciada por la vía intrínseca regulada por miembros de la familia Bcl-2 como Bax y Bcl-2. Bax es activado por daño al DNA o proteínas malformadas a

través de p53 (mitad derecha de la figura). La activación de esta vía induce la liberación de citocromo C de la mitocondria, con la formación de un complejo con Apaf1 y la caspasa 9. Esta última caspasa es activada en el complejo y desencadena la apoptosis por medio de activación de la caspasa 3. Las vías extrínseca o intrínseca pueden sobreponerse a los inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP) y conservarían frenada la apoptosis.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La vía externa de señales de apoptosis se activa por intervención de ligandos, tales como TNF, Fas (llamada también Apo-1) o un ligando inductor de apoptosis vinculado con TNF (TRAIL; *TNF-related apoptosis-inducing ligand*). Los receptores de Fas y de TRAIL son estructuras transmembranales sin actividad enzimática, similares en su organización a la del receptor de TNF descrita en párrafos anteriores. Una vez que TNF, Fas o TRAIL se unen a dichos receptores, estos receptores forman un dímero receptor que presenta un cambio de conformación y recluta proteínas adaptadoras hasta el dominio de la muerte. Las proteínas adaptadoras después reclutan a la proteína-cinasa que interactúa con el receptor (RIP1; *receptor-interacting protein kinase*) y a la caspasa 8 para formar un complejo, que culmina en la activación de dicha caspasa. La activación de la caspasa 8 a su vez activa a la caspasa 3 y así comienza el programa apoptótico. Los pasos finales de la apoptosis son realizados por las caspasas 6 y 7, lo cual termina en la degradación de enzimas, de proteínas estructurales y en la fragmentación del DNA que es característica de la muerte celular (figura 3-13).

La vía de apoptosis interna puede ser activada por señales como el daño del DNA, que se manifiesta en una mayor transcripción del gen p53 y que comprende la lesión de la mitocondria por miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2 de proteínas. Esta familia comprende miembros proapoptóticos como Bax, Bak y Bad que inducen daño a la membrana mitocondrial. Existen también miembros antiapoptóticos de Bcl-2, tales como Bcl-2, Bcl-X y Bcl-W que inhiben el daño a la mitocondria y son reguladores negativos del sistema. Al producirse el daño al DNA se activa la transcripción de p53 y conserva a la célula en un “punto de control o verificación” del ciclo celular hasta que se repara el daño; si es imposible realizar tal tarea, comenzará la apoptosis por medio de miembros proapoptóticos de Bcl-2 como Bax. Bax es activado, se transloca a la mitocondria, vence a las proteínas antiapoptóticas e induce la liberación del citocromo C y de una proteína denominada *segundo activador de la caspasa derivado de mitocondria* (SMAC; *second mitochondria-derived activation of caspase*), que se une e inactiva a las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP; *inhibitors of apoptosis proteins*), que normalmente impiden la activación de la caspasa. El citocromo C se combina en el citosol con otra proteína, que es el factor-1 activador de proteasa apoptótica (Apaf-1; *apoptotic activating protease factor-1*) y con la caspasa 9. Este complejo activa a la caspasa 9 y finalmente a la caspasa 3. Una vez activada, la caspasa 3 a su vez activa las mismas vías anterógradas, como la vía externa descrita en párrafos anteriores y se produce el rompimiento de proteínas, de elementos del citoesqueleto, de las proteínas de reparación del DNA, con la condensación ulterior del DNA y la formación de ampollas en la membrana, que eventualmente conduce a la muerte de la célula y su fagocitosis por parte de los macrófagos (figura 3-13).

DESENSIBILIZACIÓN Y REGULACIÓN DE RECEPTORES

Casi siempre los receptores están sometidos a regulación por retroalimentación, por sus propias señales de salida. La estimulación constante de las células con agonistas suele resultar en un estado de *desensibilización* (conocido también como *adaptación*, *estado refractario* o *regulación sustractiva*), de modo que el efecto que sigue o continúa disminuye con la exposición ulterior a la misma concentración del fármaco. Este fenómeno, denominado *taquifilaxia*, surge rápidamente y tiene importancia en terapéutica; un ejemplo de él sería la respuesta atenuada al uso repetido de

agonistas de receptores β-adrenérgicos, como broncodilatadores para el tratamiento del asma ([capítulos 12 y 36](#)).

La desensibilización es consecuencia de la inaccesibilidad temporal del receptor al agonista, o por el menor número de receptores sintetizados (p. ej., disminución de la regulación del número de receptores). La fosforilación de los receptores GPCR por GPCR cinasas específicas (GRK) es un fenómeno clave para desencadenar la desensibilización rápida. La fosforilación de los GPCR ocupados por agonistas, por parte de los GRK, facilita la unión de proteínas citosólicas denominadas *arrestinas* al receptor y ello origina el desacoplamiento de la proteína G del receptor. Las arrestinas β reclutan proteínas, como PDE4, que limitan la señalización por parte de AMP cíclico, y la clatrina y la adaptina β2, que inducen el secuestro del receptor desde la membrana (*internalización*), lo cual genera un andamiaje que permite pasos adicionales de señalización.

Por lo contrario, la *supersensibilidad* a los agonistas también aparece frecuentemente después de la disminución de la estimulación de receptores por largo tiempo. Las situaciones en cuestión pueden presentarse, por ejemplo, después del retiro del bloqueo prolongado del receptor (p. ej., la administración de antagonistas del receptor β-adrenérgico por largo tiempo, como el *metoprolol*), o en los casos en que la deservación crónica de una fibra preganglionar induce un aumento de la liberación de neurotransmisor por pulso, que denota supersensibilidad neuronal posganglionar.

ENFERMEDADES QUE SON CONSECUENCIA DE FUNCIÓN DEFICIENTE DEL RECEPTOR.

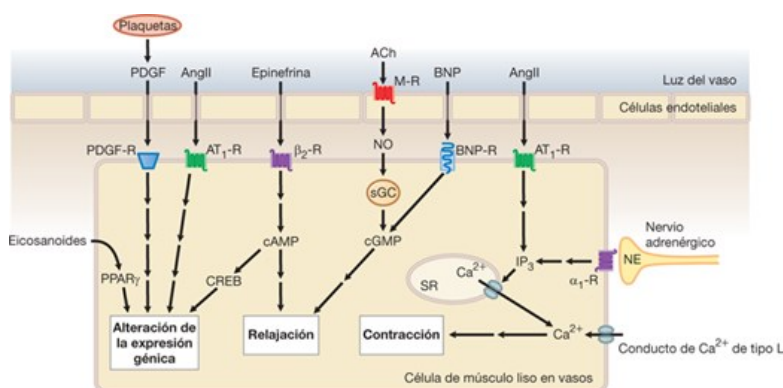
La alteración de los receptores y sus efectores señalizantes inmediatos puede ser la causa de enfermedad. La pérdida de un receptor en un sistema de señalización altamente especializado puede ocasionar un trastorno fenotípico (p. ej., la deficiencia del receptor de andrógeno y el síndrome de feminización testicular; [capítulo 41](#)). La expresión de receptores, efectores y proteínas de acoplamiento constitutivamente activos, aberrantes o ectópicos, también puede llevar a supersensibilidad, subsensibilidad u otras respuestas perjudiciales.

SISTEMAS FISIOLÓGICOS QUE INTEGRAN MÚLTIPLES SEÑALES

Analicemos lo que ocurre en la pared de una arteriola ([figura 3-14](#)). Varios tipos de células interactúan en ese sitio e incluyen las células de músculo liso vasculares (SMC; *smooth muscle cells*), células endoteliales (EC; *endothelial cells*), plaquetas y neuronas simpáticas posganglionares. Se encuentran también diversos receptores y ligandos fisiológicos que incluyen ligandos que originan contracción de las SMC (angiotensina II [AngII], *norepinefrina* [NE; *norepinephrine*]) y su relajación (*óxido nítrico* [NO; *nitric oxide*]; péptido natriurético de tipo B [BNP; *B-type natriuretic peptide*] y *epinefrina*), así como ligandos que alteran la expresión del gen del SMC (factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], AngII, NE y eicosanoides).

Figura 3-14

Interacción de múltiples sistemas de señales que regulan a las células de músculo liso en los vasos. Consúltese el texto para explicación de las vías de señalización y de contractilidad y para las abreviaturas.



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

AngII ejerce efectos tanto agudos como crónicos en los SMC. La interacción de AngII con receptores de AT₁ (AT₁R) moviliza el Ca²⁺ almacenado y para ello utiliza la vía G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺. El Ca²⁺ se une a la calmodulina y la activa, así como a su proteína efectora, que es la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK; *myosin light-chain kinase*). La activación de MLCK ocasiona la fosforilación de la miosina y como consecuencia se contrae la célula de fibra lisa. La activación del sistema nervioso simpático también regula el tono de la SMC por medio de la liberación de NE de las neuronas simpáticas

posganglionares. NE se une a receptores adrenérgicos α_1 que también activan la vía de G_q -PLC-IP₃-Ca²⁺, y como consecuencia, se contrae SMC, efecto que se agrega al de AngII.

La contracción de las SMC es contrarrestada por mediadores que inducen la relajación e incluyen NO, BNP y catecolaminas que actúan a nivel de los receptores β_2 . El NO se forma en las células endoteliales por acción de eNOS cuando se activa la vía de G_q -PLC-IP₃-Ca²⁺ y por parte de iNOS cuando es inducida dicha isoforma. El NO formado en las células endoteliales se difunde al interior de las SMC y activa la forma soluble de la guanilato ciclasa (sGC; *guanylyl cyclase*) que cataliza la formación de GMP cíclico, lo cual induce la activación de la PKG y la fosforilación de proteínas en las SMC que reduce las concentraciones intracelulares del Ca²⁺, y en consecuencia, inducen la relajación. Las concentraciones intracelulares de GMP cíclico también aumentan por la activación del receptor transmembranal BNP (BNP-R), cuya actividad de guanilato ciclasa aumenta cuando se une a BNP.

Como consecuencia de la diversidad de vías que modifican el tono arteriolar, el sujeto hipertenso puede ser tratado con uno o varios fármacos que alteran el envío de señales a través de estas vías. Los medicamentos más usados para tratar la hipertensión comprenden los antagonistas β_1 para reducir la secreción de renina (el primer paso limitante en la cinética de la síntesis de AngII), un inhibidor directo de renina (aliskiren) para bloquear la fase limitante de la cinética de producción de AngII, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE; *angiotensin-converting enzyme*) (como el **enalapril**) para aminorar las concentraciones de AngII circulante, antagonistas del receptor de AT₁ (como **losartán**) para bloquear la unión de AngII a AT₁R en las SMC; antagonistas adrenérgicos α_1 para bloquear la unión de NE a las SMC; **nitroprusiato** sódico para aumentar las cantidades de NO producido o un antagonista de conductos de Ca²⁺ (como **nifedipino**) para bloquear la entrada de dicho ion en las SMC. Los antagonistas β_1 también bloquearían el incremento reflejo barorreceptor en la frecuencia cardiaca y la presión arterial causada por una baja en la tensión arterial, a su vez causada por el tratamiento. Los inhibidores de la ACE también inhiben la degradación del péptido vasodilatador bradicinina (**capítulo 26**). Como se ve, las decisiones terapéuticas, y los mecanismos y el tratamiento apropiado son complejos, y en un paciente particular el tratamiento apropiado depende de muchos aspectos, que incluyen las causas diagnosticadas de la hipertensión, las posibles reacciones colaterales del medicamento, la eficacia en un paciente dado y el costo del tratamiento.

NOTA

Véase Goodman & Gilman: **Las bases farmacológicas de la terapéutica**, 12a. edición, para revisión bibliográfica o Goodman & Gilman Online en www.AccessMedicine.com.