

RECEPTORES Y NEUROTRANSMISORES SU IMPLICACION EN ANESTESIA

*MARIO VILLAREJO DÍAZ

RESUMEN

El receptor es una proteína integral de la membrana celular capaz de reconocer en forma selectiva neurotransmisores, péptidos y hormonas, a los cuales se les conoce como ligandos. Los ligandos se denominan agonistas cuando activan el receptor y producen una respuesta. Un antagonista es un fármaco que interactúa con el receptor y lo inactiva, de esta manera, disminuye o bloquea los efectos de un agonista. Hasta hace poco, el concepto de receptor fue principalmente de importancia teórica. Con el desarrollo de técnicas para el análisis cuantitativo y cualitativo del receptor, el conocimiento de la función y de las respuestas biológicas mediadas a través de neurotransmisores, los efectos de muchos fármacos utilizados en medicina pueden ahora ser más razonablemente precisos y anticipados. La respuesta de un paciente a un fármaco no solo involucra la concentración del medicamento en la sangre y tejidos; la función y el número de receptores son también factores importantes.

Los avances realizados en el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes anestésicos ha permitido el desarrollo esquemas de dosificación más racionales. La etapa es ahora aprovechar los nuevos conocimientos en la función y regulación del receptor y aplicarlos para el mejoramiento de la práctica de la anestesia clínica.

Palabras clave: Receptor, agonista, antagonista, afinidad, eficacia, segundo mensajero.

SUMMARY

The receptor is an integral membrane protein which can be selectively recognized by a precise neurotransmitter or hormone called a ligand. Ligands are known as agonists when they "activate" the receptor to produce a response. An antagonist is a drug that interacts with a receptor, causing it to remain in the "inactive" form, and this, by occupying the receptor, diminishes or blockade the effect of an agonist. Until recently, the receptor concept was mainly of theoretical significance. With the development of techniques for the qualitative and quantitative assessment of receptor function and knowledge of the biological responsiveness of neurotransmitter-mediated pathways, the effects of many drugs used in medicine may now be more accurately predicted. The response of a patient to a drug does not only involve the concentration of the drug in blood and tissues; number and function of receptors are also important factors.

Just as advances made in understanding the pharmacokinetics and mechanisms of anesthetic agents permitted development of more rational regimens for use, the stage is now set for the application of new knowledge of receptor function and regulation to the advancement of the practice of clinical anesthesia.

Key words: Receptor, agonist, antagonist, affinity, efficacy, second messenger.

INTRODUCCION

SE acepta que la mayoría de los fármacos ejercen sus efectos en un sistema biológico como consecuencia de la combinación con sitios específicos deno-

minados receptores. Los receptores son componentes macromoleculares de las células ligados a una actividad biológica susceptible de interactuar con fármacos de manera selectiva. Esta interacción altera la función del componente celular involucrado y así se inicia una

*Profesor titular del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Médico Anestesiólogo adscrito al Departamento de Anestesiología, Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", IMSS. Trabajo recibido del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", Calzada Vallejo y Jacarandas, México, D.F.

Recibido 20 de febrero de 1984. Aceptado: 20 de marzo de 1984.

Sobretiros: Mario Villarejo Díaz. Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Jacarandas y Calzada Vallejo, Col. La Raza, México, D.F.

serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que son característicos de la respuesta a los fármacos.

El concepto de receptor tiene su origen con los trabajos de Paul Ehrlich (1845-1915), quien imaginó la existencia de un sistema de cerradura-llave estereoespecífico entre el fármaco y el receptor.¹ En la misma época J.N. Langley (1852-1926) seguía los estudios básicos de Claude Bernard acerca del veneno sudamericano curare (utilizado como veneno de flechas). Bernard había observado que el curare bloqueaba la transmisión de los impulsos de los nervios motores a los músculos esqueléticos e identificó el sitio del bloqueo en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular. Sin embargo, Langley descubrió que cuando se seccionaba el nervio motor y se le dejaba degenerar, todavía era posible estimular químicamente el músculo por medio de la aplicación de nicotina en la región donde antes terminaba el nervio. Más aún el curare bloqueaba esta acción de la nicotina. Sin embargo, durante el bloqueo con curare, ya fuese en músculo inervado o denervado, la estimulación eléctrica directa del músculo producía una respuesta contráctil. Estas observaciones apoyaban el hecho que tanto el curare como la nicotina actuaban sobre alguna otra sustancia, y no en el nervio ni en el músculo. Sin embargo, el curare, al combinarse con ella, no desencadena una respuesta contráctil y por tanto bloquea la interacción de la nicotina. Langley le dio el nombre de *sustancia receptora* a este componente especializado del músculo.²

Existen postulados que fundamentan la idea de que el receptor para un fármaco puede ser cualquier componente macromolecular funcional del organismo. Uno de ellos es que un fármaco es potencialmente capaz de alterar la velocidad para llevar a cabo cualquier función corporal; el segundo es que en virtud de las interacciones con estos receptores, las drogas no crean efectos ni funciones sino que simplemente modulan las velocidades de la función en curso.

Por otro lado, el concepto de los neurotransmisores tuvo su origen hace medio siglo con la teoría de la transmisión neurohumoral. Dicha teoría expresa que los nervios transmiten sus impulsos a través de las sinápsis y uniones neuroefectoras por medio de agentes químicos específicos llamados transmisores neurohumorales o neurotransmisores.³

El presente trabajo se concentra en la revisión de algunos aspectos relevantes relacionados con los receptores y neurotransmisores y sus implicaciones en anestesia.

PROPIEDADES QUÍMICAS Y FUNCIONALES DE LOS RECEPTORES

Las proteínas de las células constituyen la clase más importante de receptores para fármacos. Son ejemplos notables las enzimas de los procesos metabólicos o reguladores (acetilcolinesterasa, monoaminoxidasa), pero tienen el mismo interés las proteínas que intervienen en los procesos de transporte (na⁺ + K,

+ ATPasa), las que desempeñan funciones estructurales (actina, miosina). También resultan útiles las propiedades específicas de unión de otros componentes celulares (fosfolípidos). Los ácidos nucleicos son importantes receptores para fármacos, particularmente en la quimioterapia de los procesos neoplásicos. Los anestésicos generales interactúan con los lípidos de las membranas celulares perturbando su estructura y su función.

Las propiedades funcionales de los receptores que se han mencionado como ejemplos son evidentes, pero además existen grupos de proteínas celulares cuya función normal consiste en actuar como receptores de ligandos (sustancias que se unen a receptores) reguladores endógenos, particularmente hormonas, neurotransmisores y autacoides. El conocimiento de estos sistemas ha puesto en evidencia proteínas cuyas funciones colectivas son innumerables y están reguladas por la unión reversible de ligandos específicos. Gran parte de la farmacología tiene como objetivo conocer, aislar, caracterizar y aprovechar estos ligandos endógenos como instrumentos terapéuticos. En la actualidad se han obtenido importantes progresos en el aislamiento y caracterización de una gran variedad de neuropéptidos y neurotransmisores, lo cual ha permitido un mejor conocimiento del papel que desempeñan en diversas funciones y su interrelación con sus receptores celulares. El papel fundamental que desempeñan los receptores es percibir las señales regulatorias extracelulares a través de hormonas, neurotransmisores o neuropéptidos y traducirlas a fenómenos intracelulares, bioquímicos, fisiológicos o metabólicos. Aunque el conocimiento detallado de la interacción fármaco-receptor sigue siendo limitado, la investigación va ganando terreno rápidamente.^{4,6}

FUERZAS QUE PARTICIPAN EN LA UNIÓN FÁRMACO-RECEPTOR

En la unión de fármacos a los receptores intervienen todos los tipos conocidos de interacciones: enlaces iónicos o electrovalentes, puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y enlaces covalentes. La unión covalente se forma cuando dos átomos comparten un par de electrones. La unión covalente de los fármacos con los receptores, en contraste con la mayoría de las interacciones fármaco-receptor, da por resultado una unión poderosa (100 kcal por mol) originando complejos estables de duración prolongada. Los enlaces iónicos son el resultado de fuerzas de atracción electrostática entre iones con carga opuesta. La energía de enlace es de cerca de 5 Kcal por mol. El puente de hidrógeno representa una unión iónica de tipo especial que se forma por la capacidad de un protón para aceptar un par de electrones provenientes de átomos donadores de electrones, como el oxígeno o el nitrógeno, y formar entre ellos un puente. La fuerza de unión es mucho menor que en la unión covalente (2 a 5 Kcal por mol) sin embargo, la participación de varias de estas uniones puede ser aditiva y lograr estabilizar de manera

importante una interacción fármaco receptor. Las fuerzas de Vander Waals es una interacción muy débil entre dipolos o dipolos inducidos, es frecuente entre átomos semejantes. Debido a que los átomos de carbono son los más abundantes en las moléculas orgánicas, son los que están implicados principalmente en las uniones de este tipo entre los fármacos y sus receptores.

La energía de unión es solamente de 0.5 Kcal por mol. A pesar de que este tipo de enlace es débil, cuando estas fuerzas se suman e interactúan con un gran número de átomos, dan por resultado una fuerza de unión considerable a pesar de que la unión individual sea tan débil.

Otro hecho importante de la interacción fármaco-receptor es que las distintas fuerzas de unión dependen en gran medida de la distancia interatómica entre el fármaco y su receptor. La distancia interatómica proporciona las bases físicoquímicas para el alto grado de selectividad que se puede obtener y observar entre una serie de fármacos íntimamente relacionados; este fenómeno se conoce en farmacología como "bondad de ajuste". Por esto, una molécula cuya conformación tridimensional permite una aproximación muy cercana a la superficie del receptor, y se dice que se "ajusta" a los requerimientos estructurales del receptor y por lo tanto es más efectiva que una molécula relacionada pero con una conformación ligeramente distinta al receptor. Este fenómeno de "bondad de ajuste" sucede en la interacción entre analgésicos narcóticos y receptores opiáceos.

En casi todas las interacciones entre fármacos y receptores es probable que intervengan uniones múltiples entre grupos reactivos de la molécula del fármaco y regiones complementarias del receptor, con la orientación apropiada para que se forme el complejo fármaco-receptor. La combinación entre fármacos y receptores es una unión reversible, lo cual explica la desaparición con el tiempo de los efectos farmacológicos y la posibilidad de volver a observarlos con dosis subsiguientes.

CINETICA DE LA INTERACCION FARMACO-RECEPTOR Y TEORIAS DEL RECEPTOR

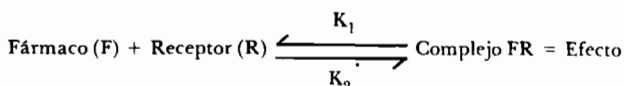
Inicialmente la tarea más importante de la farmacología se dedicaba al estudio de los aspectos *cualitativos* de la acción de las drogas sobre los organismos vivos, en la actualidad se presta gran atención a los estudios *cuantitativos* de la acción de los fármacos, los cuales conducen a establecer las leyes que rigen el mecanismo de acción de los fármacos sobre las células. Las bases de este nuevo enfoque fueron desarrolladas por A.J. Clark en la década de 1920, y constituyen la piedra fundamental que dio origen a casi todas las teorías de acción de fármacos.

La cinética de la interacción fármaco-receptor toma muchos elementos de la teoría que intenta explicar las reacciones de unión de ligandos y la acción enzimática, y existe una evidente correlación cuando el efecto de un fármaco resulta de una interacción direc-

ta con una enzima. Sin embargo, aun cuando el fármaco no tenga acción directa, puede causar cambios funcionales compitiendo por un sitio de ligadura con otra sustancia reguladora activa del receptor. Los fármacos se designan como *agonistas* cuando tienen la habilidad de unirse al receptor (afinidad) y como resultado de esta unión generan un efecto farmacológico (eficacia o actividad intrínseca). Los compuestos que carecen por sí mismos de actividad farmacológica, pero que producen efectos por inhibición de la acción de un agonista específico (por ejemplo bloqueando el receptor) se denominan *antagonistas*. Es decir, los antagonistas poseen afinidad pero están desprovistos de eficacia.

En la teoría clásica de receptores Clark suponía que el efecto de un fármaco es proporcional a la fracción de receptores ocupada por el fármaco, y que el efecto máximo se observa cuando todos los receptores están ocupados. Sin embargo, el mismo investigador se dió cuenta que habían excepciones y que para algunos fármacos no era necesario que se ocuparan todos los receptores, pues bastaba una pequeña dosis para que se manifestaran sus efectos, en estos casos se trataba de fármacos muy potentes.

La ley de acción de masas aplicada por Michaelis y Menten para representar la interacción enzima-sustrato es aplicable también para describir la cinética cuantitativa de la interacción fármaco-receptor. Si suponemos que un fármaco agonista interactúa reversiblemente con su receptor, y que el efecto resultante es proporcional al número de receptores ocupados, la ecuación puede enunciarse de la siguiente forma:



en donde K_1 y k_2 representan la constante de asociación y disociación del complejo fármaco-receptor. Esta ecuación se puede expresar en un sistema de coordenadas como una relación ideal entre la concentración (dosis) de un fármaco y la magnitud de la respuesta producida. Graficando en una escala lineal de dosis, resulta una curva hiperbólica. (Fig. 1 A). Cuando la magnitud del efecto observado se grafica contra el logaritmo de la dosis del fármaco, se obtiene una curva dosis-efecto sigmoidal (Fig. 1 B).

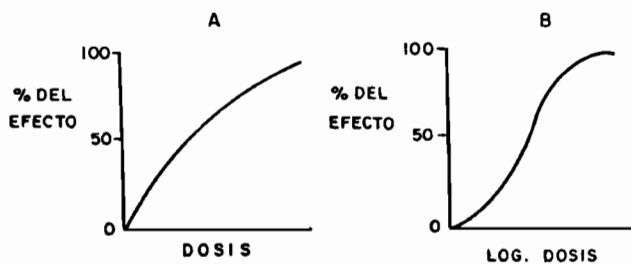


Figura 1. Representaciones de curvas dosis-efecto.

La segunda de las teorías para explicar la interacción fármacoreceptor es la propuesta por Paton⁷ con el nombre de *Teoría de la Velocidad*, según la cual los efectos de algunas drogas no están relacionados con la proporción de receptores ocupados, sino que son proporcionales a la velocidad de combinación entre el fármaco y el receptor. De acuerdo con esta teoría un fármaco será tanto más efectivo según la mayor rapidez con que cada una de sus moléculas sea capaz de quedar libre de su unión con el receptor, dejándolo libre para que en él puedan actuar otras moléculas. Si la disociación es lenta, no solamente cesará la estimulación, sino que otros estimulantes podrán en tal caso ser antagonizados. Es decir, el agonista y el antagonista se diferenciarían según su mayor o menor velocidad de disociación con el receptor.

Otras contribuciones importantes para el conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos fueron hechas por Stephenson,⁸ a quien debemos los términos afinidad y eficacia. Estos trabajos culminaron con la monumental obra de Ariens y Simonis quienes desarrollaron las bases de la farmacología molecular para explicar la relación entre la estructura molecular de los fármacos y su mecanismo de acción.⁹

PAPEL DE LOS "SEGUNDOS MENSAJEROS" EN EL MECANISMO DE ACCIÓN

Los receptores para varios neurotransmisores, hormonas y autacoides son regulados por la concentración de un *segundo mensajero* intracelular, el monofosfato cíclico de adenosina 3' - 5' (o AMP cíclico); esto se logra mediante la activación o inhibición de la enzima *adenilciclase* localizada en la membrana celular.¹⁰⁻¹¹ Un ejemplo de este tipo de receptor es el de las catecolaminas adrenalina, noradrenalina y dopamina. Este receptor es también el sitio de acción de agonistas exógenos (isoproterenol) y antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol). En este sistema de receptor-enzima, los sitios de unión (para un neurotransmisor o fármaco) y los sitios catalíticos enzimáticos se encuentran en proteínas separadas, y el mecanismo de interacción entre el receptor beta-adrenérgico y la adenilciclase resulta de gran interés. Una o más proteínas adicionales parecen mediar esta interacción y su función está controlada por otro ligando regulador esencial, el trifosfato de guanosina (GTP). De este modo la estimulación mediada por receptores de la síntesis de AMP cíclico requiere por lo menos de tres proteínas, la membrana y dos ligandos: un agonista beta adrenérgico y GTP.

Otros aspectos relacionados con el papel de los nucleótidos cíclicos y el mecanismo de acción de drogas se discutirán más adelante con el receptor beta-adrenérgico y el receptor colinérgico.

Receptores adrenérgicos. Estos receptores interactúan de manera selectiva con las catecolaminas que son liberadas desde las neuronas simpáticas postganglionares (noradrenalina) o son vertidas a la circulación por la médula adrenal (adrenalina y noradrena-

lina). Ahlquist¹² postuló la existencia de dos diferentes tipos de receptores basándose en las respuestas a las catecolaminas; propuso los términos *receptor alfa* y *receptor beta* para los sitios que interactuaban con la noradrenalina y la adrenalina en el músculo liso arterial, en donde la primera produce vasoconstricción y la segunda vasodilatación. Como el receptor beta-adrenérgico ha sido más estudiado, sus mecanismos de interacción con agonistas y antagonistas son mejor comprendidos, por lo que se le puede considerar como el prototipo para el estudio de receptores en general.

Receptores beta adrenérgicos. Sobre la base de la relativa selectividad de los agonistas y antagonistas, Lands y colaboradores¹³ en 1967, clasificaron los receptores beta en BETA 1 y BETA 2; los receptores adrenérgicos beta 1 predominan en los tejidos cardiacos y los receptores beta 2 están presentes en el músculo liso vascular, músculo liso bronquial y en las células glandulares.

Los agonistas para el receptor BETA 1 incluyen: isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, salbutamol, metaproterenol, dopamina y dobutamina. Estos agentes también son agonistas para el receptor BETA 2, con la característica de que el salbutamol y la terbutalina muestran mayor selectividad sobre estos receptores a nivel bronquial. Los antagonistas de los receptores BETA 1 y BETA 2 incluyen el propranolol, en tanto que el metoprolol resulta ser un antagonista sólo para el receptor BETA 1 (corazón). El cuadro 1 muestra la clasificación de los receptores beta-adrenérgicos así como sus agonistas y antagonistas.

Los efectos de la estimulación por agonistas beta-adrenérgicos son mediados intracelularmente por el AMP cíclico.¹¹ Este segundo mensajero es necesario pues las catecolaminas no son capaces de pasar a través de la membrana lipídica. La secuencia de eventos es como sigue: la catecolamina se une a la parte externa del receptor beta-adrenérgico en donde se pone en contacto con la adenilciclase, la cual convierte al ATP en AMP cíclico aumentando su concentración intracelular. El AMP cíclico a su vez hace que la proteína-fosfoquinasa inactiva pase a proteínafosfoquinasa activa para que se desencadenen los cambios bioquímicos que se traducen en los efectos mediados por el receptor beta-adrenérgico. El nivel de AMP cíclico intracelular es regulado por la enzima fosfodiesterasa, la cual hidroliza al segundo mensajero a una molécula inactiva.

La respuesta beta-adrenérgica en los tejidos puede ser regulada por: 1) el nivel de catecolaminas circulante, 2) el número de receptores y su capacidad de combinación, 3) factores que alteran el complejo del receptor activado a la adenilciclase, y 4) factores que afectan la actividad de la fosfodiesterasa.

REGULACION DE LOS RECEPTORES BETA-ADRENERGICOS

Se han descrito diversas situaciones en las cuales el número de receptores se encuentra alterado. La perturbación en la cual el número de receptores se en-

cuentra elevado se le conoce como "regulación cuesta arriba", mientras que el término "regulación cuesta abajo" se refiere a una disminución en el número de receptores. En general, existe una relación inversa entre la concentración de catecolaminas y el número de sus receptores y, más aún, en la sensibilidad del órgano blanco.¹⁵ Esta es la posible explicación de la falta de correlación entre los niveles plasmáticos de catecolaminas y la amplia variación en la elevación de presión sanguínea en pacientes con feocromocitoma,^{15, 16} por lo que se debe ser cauteloso en relacionar los niveles plasmáticos de catecolaminas con las respuestas biológicas del sistema nervioso autónomo.

Algunos fármacos simpatomiméticos son empleados frecuentemente en el quirófano por el anestesiólogo, por lo que se debe tener presente que estos medicamentos pueden alterar el número y función de los receptores adrenérgicos sobre el órgano efector.

Esto puede presentarse durante el tratamiento con agonistas adrenérgicos, estados de enfermedad o bien por la administración de los agentes anestésicos. Por ejemplo, después de la administración aguda o crónica de agonistas beta-adrenérgicos como la terbutalina o el salbutamol en el tratamiento del asma, el número o la función del receptor puede disminuir, dando como resultado el fenómeno conocido como *taquifilaxia*. Esto se debe a que los nucleótidos cíclicos mediante retroalimentación pueden disminuir los sitios de unión beta-adrenérgicos como consecuencia de la exposición prolongada a las catecolaminas.^{17, 18} Por el contrario, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos como el propranolol puede aumentar el número o la función del receptor en un periodo relativamente corto de cinco días.¹⁹ Si el propranolol es suspendido bruscamente, la concentración de receptores beta-adrenérgicos permanece elevada por varios días y ello podría conducir a una hipersensibilidad adrenérgica con resultados catastróficos en pacientes susceptibles.²⁰ Por esta razón, no debe suspenderse el propranolol antes de la cirugía en pacientes con cardiopatía isquémica.

Diversos ejemplos demuestran la importancia clínica de la interacción fármaco-receptor. El uso de soluciones oftálmicas que contienen el bloqueador beta-adrenérgico timolol, para el tratamiento del glaucoma debe poner alerta al anestesiólogo ante la posibilidad de que un bloqueo beta-adrenérgico sistémico pueda presentarse,²¹ y sea necesario mantener el tratamiento durante y después de la anestesia.

El síndrome de supresión del alcohol después de la administración crónica se caracteriza como un estado hiperadrenérgico. Recientemente se ha demostrado que se debe a un aumento en el número de receptores beta-adrenérgicos, los cuales producen una respuesta exagerada a las catecolaminas circulantes.²⁸ En estos casos se han utilizado los agentes de bloqueo beta-adrenérgico para corregir esta fase del síndrome de supresión alcohólica.²³

Se ha demostrado que la tiroxina aumenta el número de receptores y que los signos y síntomas clínicos del hipertiroidismo pueden ser corregidos con agentes de bloqueo beta-adrenérgico.²⁴ Por el contrario, en el hipotiroidismo se ha demostrado que el número de receptores beta-adrenérgicos se encuentra disminuido.²⁵ Otros fármacos tales como las anfetaminas, guanetidina, reserpina y el exceso de sodio aumentan el número de receptores y exageran la respuesta a la administración de catecolaminas.

Algunos fármacos pueden alterar la respuesta en el órgano blanco (a nivel postreceptor). Por ejemplo, las moléculas del receptor y el efector están separadas espacialmente en la membrana, y los factores que perturban la fluidez de la membrana pueden cambiar la movilidad de las cadenas laterales (fosfolípidos)²⁷ y alterar la frecuencia de acoplamiento entre el receptor activado y la adenilciclasa modificando la respuesta del efector. Es bien conocido que el halotano sensibiliza al miocardio a la acción arritmogénica de las catecolaminas.²⁸ El mecanismo por el cual esto ocurre puede involucrar cambios en la respuesta del miocardio a nivel postreceptor más que cambios en el número o afinidad del receptor beta-adrenérgico. Esta hipótesis ha recibido un fuerte apoyo por la reciente información de que algunos agentes anestésicos alteran la actividad específica de enzimas que cambian la composición del fosfolípido metilado de la doble capa de lípidos en la membrana. De esta manera, la fluidez de la membrana y consecuentemente la difusión controlada de los procesos de acoplamiento podrían también ser alterados.^{30, 31}

En pacientes con excesivo bloqueo beta debido a la administración de una sobredosis de bloqueadores beta-adrenérgicos se ha empleado el glucagon como una alternativa para reforzar los efectos del isoproterenol y revertir el bloqueo beta-adrenérgico. Los receptores cardíacos del glucagon también están acoplados a la adenilciclasa y pueden generar la producción de AMP cíclico y por tanto mejoran algunos efectos biológicos de la estimulación de los agonistas beta-adrenérgicos en presencia de un intenso bloqueo beta.³²

El cuadro I muestra la clasificación del receptor beta-adrenérgico, sus agonistas y los antagonistas.

CUADRO I. CLASIFICACION DEL RECEPTOR BETA-ADRENERGICO

Fármacos	Receptor Beta 1	Receptor Beta 2
Agonistas	Isoproterenol	Isoproterenol
	Adrenalina	Adrenalina
	Noradrenalina	Noradrenalina
	Salbutamol	Salbutamol
	Metaproterenol	Metaproterenol
	Dopamina	Dopamina
	Dobutamina	Terbutalida
Antagonista	Propranolol	Propranolol
	Metaprolol	

RECEPTORES ALFA ADRENÉRGICOS

Los receptores alfa-adrenérgicos también muestran una distribución heterogénea. Estos receptores modulan la contracción en músculo liso vascular, útero y tracto gastrointestinal. El típico orden de potencia de los agonistas para estos receptores es noradrenalina mayor que adrenalina y ésta mayor que isoproterenol (agonista beta selectivo). El desarrollo de agonistas y antagonistas aún más selectivos que actúan en los receptores alfa-adrenérgicos ha permitido su subclasificación en dos clases: *receptores Alfa 1* y *Receptores Alfa 2*. Los alfa 1 predominan en los sitios efectores postsinápticos del músculo liso y las células glandulares en donde modulan la constricción del músculo liso. Estos receptores son específicamente bloqueados por prazosin. Los receptores alfa 2 se localizan a nivel presináptico en las neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático, se consideran mediadores de la inhibición presináptica por retroalimentación negativa de la liberación neural de noradrenalina y quizás de acetilcolina. La activación de los receptores alfa 2 en las terminaciones nerviosas colinérgicas puede contribuir a la inhibición de la actividad intestinal causada por agonistas alfa-adrenérgicos.^{33, 34} Los receptores alfa 2 pueden también estar presentes en las terminaciones postsinápticas de varios tejidos: corteza cerebral, útero, glándula parótida y en las plaquetas en donde participan en fenómeno de agregación. La fenoxibenzamina es un antagonista selectivo de los receptores alfa 1, mientras que la fentolamina es un antagonista equipotente para los receptores alfa 1 y alfa 2. La metoxamina y fenilefrina son agonistas selectivos del receptor alfa 1, en tanto que la clonidina es un agonista selectivo del receptor alfa 2.

A diferencia de los receptores beta en los receptores alfa-adrenérgicos no se ha identificado un "segundo mensajero" en la participación de los efectos farmacológicos mediados por estos receptores, por lo que se da por hecho que la combinación de agonistas alfa-adrenérgicos con el receptor alfa genera directamente el mensaje transmembrana iniciándose rápidamente los eventos intracelulares. Se ha mencionado la participación del calcio y su relación con los nucleótidos cíclicos como un posible mecanismo en los receptores alfa.³⁵ La activación de los receptores alfa 2 en las plaquetas causa una disminución intracelular del AMP cíclico a través de la inhibición de la adenilciclasi.³⁶

El nivel endógeno de agonistas alfa-adrenérgicos puede regular el número de receptores sobre la superficie de las células blanco (efectores). La simpatectomía química con 6-hidroxidopamina origina un aumento significativo de los receptores alfa-adrenérgicos en la glándula salival de la rata.³⁷ Contrariamente, en presencia de un exceso de catecolaminas o agonistas alfa-adrenérgicos ocurre una "regulación cuesta abajo" que se manifiesta como una disminución de los sitios de unión para los receptores alfa-adrenérgicos.³⁸ Se conoce también, que el nivel plasmático de algunas hor-

monas es capaz de alterar la concentración de receptores alfa adrenérgicos; así los estrógenos condicionan un aumento en el número de receptores (regulación cuesta arriba), en tanto progesterona y la tiroxina producen una disminución en el número de receptores (regulación cuesta abajo).

De particular interés para los anestesiólogos resulta el tener presente que algunos pacientes están recibiendo agentes bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos (por ejem. fentolamina), o bien, éstos se administran durante el manejo anestésico-quirúrgico, como sucede durante la extirpación del feocromocitoma. Si la situación es análoga a la que se presenta con los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (propranolol), uno debería estar prevenido de una posible hiperactividad adrenérgica posterior al tratamiento con antagonistas alfa-adrenérgicos.

La demostración de los receptores alfa 2 presinápticos en las neuronas postganglionares simpáticas y su papel como reguladores por retroalimentación negativa de la liberación de noradrenalina, ha permitido explicar la aparente paradoja del aumento en la acción inotrópica y cronotrópica que se observa durante el tratamiento con fentolamina. Este fármaco es un potente antagonista de los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos. El bloqueo de los receptores alfa 1 postsinápticos produce un aumento en la disponibilidad de noradrenalina, la cual debería mediante retroalimentación negativa frenar la liberación de norepinefrina por los receptores alfa 2 presinápticos, pero como también la fentolamina bloquea estos receptores se presenta un aumento en la secreción de noradrenalina la cual estimula los receptores beta 1 en corazón. El prazosin es un fármaco que bloquea efectivamente los receptores alfa 1 adrenérgicos sin antagonizar los receptores alfa 2, por lo que no interfiere con el mecanismo de retroalimentación negativa para la liberación de norepinefrina. La ausencia de efectos beta-adrenérgicos marcados es una característica importante del prazosin y lo convierte en un medicamento más eficaz para reducir selectivamente la presión arterial. Otro procedimiento para evitar los efectos indeseables debidos a la estimulación beta-adrenérgica producidos por los agentes de bloqueo alfa adrenérgicos no selectivo es incorporar un bloqueador beta-adrenérgico al tratamiento. El Labetalol es un agente recientemente introducido, que produce bloqueo de los receptores alfa y beta-adrenérgicos por lo que se ha empleado en pacientes hipertensos con angina de pecho.³⁹ El cuadro II muestra la clasificación del receptor alfa-adrenérgico así como sus agonistas y antagonistas.

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Desde 1959 se sabe que la dopamina (3, 4-dihidroxifeniletilamina) es el precursor metabólico de la síntesis de noradrenalina y adrenalina, además es un neurotransmisor central y periférico y posee importantes propiedades farmacológicas intrínsecas.^{40 55} La dopamina actúa sobre varios receptores adrenérgicos y

CUADRO II. CLASIFICACION DE RECEPTOR
ALFA-ADRENERGICO

	ALFA 1	ALFA 2
Agonistas	Metoxamina Fenilefrina Noradrenalina Adrenalina Dopamina	Clonidina Noradrenalina Adrenalina
Antagonistas	Fentolamina Fenoxibenzamina Fenotiazinas Butirofenonas Prazosin	Fentolamina Yohibina

sobre sus propios receptores, lo cual explica la multiplicidad de efectos observados con la infusión de dosis bajas, intermedias o altas de esta catecolamina. El empleo de agentes de bloqueo alfa y beta adrenérgico ha contribuido a establecer los efectos hormonales, metabólicos y cardiovasculares de la dopamina.^{41, 42} En el *sistema cardiovascular* la dopamina ejerce un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio actuando sobre los receptores beta 1. Además es capaz de liberar noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas y esto contribuye también a sus efectos sobre el corazón. La taquicardia es menos prominente durante la infusión de dopamina que de isoproterenol (agonista selectivo beta 1 y beta 2 adrenérgico). La dopamina aumenta la presión sistólica y del pulso y no tiene efecto sobre la presión diastólica o la eleva ligeramente. Con dosis terapéuticas bajas o intermedias la resistencia periférica total no se modifica. Esto se debe a la capacidad de la dopamina para reducir la resistencia arterial regional en el mesenterio y en el riñón, mientras produce menor aumento en otros lechos vasculares. Con dosis bajas (velocidad de infusión de 0.5 a 2 mcg/kg/min.) la dopamina actúa selectivamente sobre receptores dopaminérgicos que producen vasodilatación renal, aumento en la filtración glomerular, aumento del flujo sanguíneo renal y excreción de sodio. La estimulación de estos receptores dopaminérgicos no es antagonizada por agentes de bloqueo alfa o beta adrenérgico, pero puede ser bloqueada con antagonistas del receptor dopaminérgico como clorpromazina o el droperidol, por lo que el anestesiólogo debe tener presente este hecho. Cuando la dopamina se infunde con velocidad entre 2 y 5 mcg/kg/minuto, hay estimulación recidual sobre los receptores dopaminérgicos a nivel renal, pero actúa primariamente sobre receptores beta 1 aumentando la contractilidad miocárdica y el gasto cardíaco sin mucho aumento en la cardíaca o en la presión arterial. El propranolol revierte estos efectos. Con velocidades de infusión por arriba de los 20 mcg/kg/minuto, la dopamina estimula los receptores alfa-adrenérgicos y causa vasoconstricción, aumento de la resistencia periférica total y disminución de la función renal como consecuencia de la vasoconstricción renal.⁵ El anestesiólogo debe estar alerta

cuando administra dopamina a pacientes en estado de shock, antes debe corregir la hipovolemia con transfusión de sangre total, plasma, o líquidos apropiados. Se ha informado también que en pacientes con acidosis y niveles elevados de lactato la infusión de dopamina fracasa. En estos casos debe corregirse la lactoacidosis.⁵²

La dopamina y la acetilcolina actúan como neurotransmisores en los ganglios basales. Ambos exhiben efectos opuestos y una alteración en el equilibrio explica muchos de los síntomas que ocurren en la enfermedad de los ganglios basales. En la enfermedad de Parkinson existe una deficiencia de dopamina lo cual conduce a un predominio en la acción de la acetilcolina. Por consiguiente, el tratamiento sustitutivo con dopamina en forma de levodopa (precursor de dopamina) o la administración de fármacos anticolinérgicos mejora el cuadro clínico.⁴⁵

Los receptores a dopamina también ha sido identificados en el hipotálamo en donde participan en la regulación de la liberación de prolactina de la hipófisis anterior. La infusión de dopamina suprime la secreción de prolactina, mientras que los antagonistas de dopamina tales como la metoclopramida pueden causar hiperprolactinemia, la cual frecuentemente se acompaña de galactorrea e hipogadismo.⁴⁶ La administración de dopamina también suprime la liberación de tirotropina y gonadotropina, mientras que aumenta la secreción de hormona del crecimiento.

Se han identificado tres sistemas dopaminérgicos que conectan la corteza límbica, ganglios basales y el hipotálamo que integran varios aspectos de la conducta y se sabe que participan en la patogénesis de la esquizofrenia.⁴⁴ Los neurolepticos, como las fenotiazinas y butirofenonas bloquean los receptores dopaminérgicos y mejoran la esquizofrenia y otras psicosis. La eficacia de varios neurolepticos se correlaciona estrechamente con la afinidad de estos fármacos por los receptores dopaminérgicos in vitro.⁴⁷ Otra de las acciones de la dopamina es la estimulación de la zona quimioreceptora del vómito en el IV ventrículo en donde produce náusea y vómito. Por el contrario, los antagonistas de dopamina (neurolepticos) son clínicamente efectivos para suprimir la náusea y el vómito.

Se han identificado receptores específicos a dopamina en esófago, estómago, intestino delgado, páncreas y glándulas submaxilares.⁴¹ La dopamina disminuye el tono y la motilidad gastrointestinal y aumenta la secreción. El antagonista metoclopramida revierte estos efectos.

El mecanismo de la respuesta fisiológica a la dopamina en las arterias renales es medida por la adenilciclase la cual produce una acumulación del AMP cíclico. Sin embargo, en otros sitios el receptor dopaminérgico no se asocia a la adenilciclase; en el hipotálamo y en la hipófisis, la respuesta a la dopamina no involucra al AMP cíclico.^{53, 56}

Los receptores a dopamina también se han identificado a nivel presináptico en los ganglios simpáticos.⁵⁴

Todos estos datos apoyan fuertemente el criterio farmacológico de clasificar el receptor dopaminérgico en tres tipos, independientemente de sus acciones sobre los receptores adrenérgicos beta y alfa. El cuadro III muestra la clasificación del receptor dopaminérgico, sus agonistas y los antagonistas, así como la participación de la adenilciclase.

CUADRO III. CLASIFICACION DEL RECEPTOR DOPAMINERGICO

	Receptores presinápticos	Receptores	Postsinápticos
Clase de receptor	D ₃	D ₁	D ₂
Dependiente de Adenilciclase	No	Sí	No
Agonista selectivo	Propilhidroxi-fenilpiperidina	Dihidroxifenilamino-imidazolina	Bromocriptina, apomorfina
Antagonista selectivo	Metoclopramida	Piribedil	Sulpiride

RECEPTORES COLINERGICOS

La acetilcolina tiene funciones transmisoras en: sinapsis del sistema nervioso central, neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (SNA), ganglios simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo, neuronas postganglionares del parasimpático y en la placa motriz en el músculo-esquelético (nervios somáticos que no pertenecen al sistema nervioso autónomo). En todas estas estructuras se encuentran receptores específicos para la acetilcolina y sus agonistas o antagonistas. Con el fin de caracterizar las diferentes acciones que la acetilcolina tiene sobre sus efectores, se han clasificado sus receptores en *muscarínicos* y *nicotínicos*; con base en que la muscarina, alcaloide de la amanita muscaria actúa selectivamente sobre los receptores colinérgicos en las neuronas postganglionares del SNA, mientras que la nicotina, otro alcaloide, actúa exclusivamente en los receptores a acetilcolina en los ganglios del SNA y en los receptores colinérgicos en la unión mioneural en músculos esqueléticos.⁵⁷⁻⁵⁹ El mecanismo de acción de la acetilcolina ha despertado desde hace mucho el interés de fisiólogos y farmacólogos.⁵⁷⁻⁶⁰ Cuando la acetilcolina se une a su correspondiente receptor en la membrana celular, se modifica en este punto la permeabilidad de la membrana, en este momento, la membrana se vuelve permeable para el sodio, potasio y calcio, es decir, aparece un trastorno del equilibrio dinámico transmembrana que existía previamente y una modificación del potencial de membrana. De esta manera, se origina una despolarización o bien una hiperpolarización. La primera tiene lugar en la placa motriz, en las células ganglionares y en muchos músculos lisos. La segunda se presenta en el marcapaso cardiaco, en donde por el contrario, el aumento comparativamente más intenso de la permeabilidad para el potasio condiciona una hiperpolarización, la cual origina una disminución de la frecuencia cardiaca o incluso un paro completo. Un modelo reciente para explicar el mecanismo de acción

del complejo acetilcolina-receptor ha sido propuesto y consiste en unidades macromoleculares separadas; es decir, el sitio de unión para agonistas o antagonistas y el sitio que funciona como una puerta selectiva para el paso de iones, denominado IONOFORO.^{61, 62} El sitio receptor y el ionóforo pueden existir en tres estadios: en reposo, activos o en estado desensibilizado. Algunos fármacos pueden también unirse al ionóforo y bloquear los mecanismos de translocación. Este mecanismo ha sido propuesto para explicar el bloqueo neuromuscular producido por los anestésicos locales.

La miastenia gravis es una de las alteraciones primarias en la cual las alteraciones del receptor en la membrana ha demostrado ser el factor patogenético más importante. Las fibras musculares miasténicas tienen disminuida la sensibilidad a la acetilcolina porque en la región postsináptica está reducido el número de receptores colinérgicos.⁶³ Esta es una consecuencia de la interacción de estos receptores con anticuerpos anti-receptor, los cuales aumentan su velocidad de degradación.^{64, 65} Una vez que las bases inmunológicas fueron establecidas, los esquemas de tratamiento se han enfocado sobre los caminos en los cuales la concentración del receptor podría ser preservado. Por ello, la exacerbación clínica de la miastenia gravis puede a menudo ser controlada con prednisona, azotioprina, timectomía o plasmaféresis.⁶⁶ En esta forma, la sensibilidad a la acetilcolina aumenta en la región postsináptica sin recurrir al tratamiento con anticolinesterásicos de acción prolongada como la piridostigmina.

Por otro lado, se conoce también que la sensibilidad a la acetilcolina se encuentra aumentada en el músculo esquelético denervado. El músculo denervado desarrolla una distribución difusa de receptores colinérgicos (nicotínicos) en la superficie de la unión mioneural y el número total de receptores aumenta más de 20 veces. La administración de succinilcolina (agonista) en estas circunstancias, puede causar una activación de un mayor número de receptores y con ello originar un excesivo movimiento del potasio intracelular a través del IONOFORO produciendo una HIPERKALIEMIA que pone en peligro la vida.⁶⁷

El cuadro III muestra la clasificación del receptor colinérgico, sus agonistas y sus antagonistas.

CUADRO IV. CLASIFICACION DEL RECEPTOR COLINERGICO

Receptor	Agonista	Antagonista
Muscarínico	Betanecol Metacolina Acetilcolina	Atropina Escopolamina Glicopirrolato
Nicotínico		
1.- Ganglios	Acetilcolina Nicotina	Hexametonio Trimetafan
2.- Placa N-M	Acetilcolina Nicotina	Succinilcolina DM-tubocurarina Pancuronio Alcuronio

Otros receptores. Otros receptores que también conviene tener presentes son los receptores H1 y H2 a la *histamina* y los receptores a los benzodiazepinas. De particular interés para el anestesiólogo resultó la identificación de los receptores opiáceos y el descubrimiento de varios péptidos endógenos que actúan como ligandos de estos receptores.⁶⁸⁻⁷⁰ En la actualidad se han caracterizado varios subtipos de receptores a los opiáceos. El receptor MU modula la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, desarrollo de euforia y dependencia física. El receptor KAPPA participa en la analgesia a nivel espinal, miosis, sedación y catatonía. El receptor SIGMA tiene que ver con la aparición de disforia, alucinaciones, estimulación de la respiración y estimulación vasomotora. Al receptor DELTA, se le postulan funciones semejantes a la de los receptores KAPPA y SIGMA. Recientemente se ha mencionado la identificación del receptor EPSILON, aunque no ha sido plenamente caracterizado, y más bien parece tratarse de una variante del receptor MU.

Los ligandos para estos receptores han sido desig-

nados genéricamente como *endorfinas* o como *encefalinas*. Los más interesantes de estos péptidos son la *beta-endorfina* y la *metionina-encefalina*, aunque se han identificado más de 10 péptidos con actividad morfomimética. El orden de potencia y de afinidad de estos ligandos difiere según el tipo de receptor opiáceo con el cual interactúa.

CONCLUSIONES

Es evidente que los avances realizados en el conocimiento del receptor y sus ligandos ha permitido un mejor entendimiento de los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de muchos fármacos empleados en anestesia, facilitando el desarrollo de esquemas de dosificación más racionales. El anestesiólogo debe aprovechar estos nuevos conocimientos relacionados con la función y regulación del receptor así como de sus posibles alteraciones con el empleo crónico de algunos fármacos, con la finalidad de aplicarlos para una mejor práctica de la anestesia clínica.

REFERENCIAS

1. EHRLICH P: *Chemotherapeutics: scientific principles, methods and results*. Lancet 1913; 2:445-469.
2. LANGLEY J N: *On nerve endings and on special excitable substances in cells*. Proc Roy Soc 1906; B78:170.
3. FLOREY E: *Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom*. Ted Proc 1967; 26:1164-1176.
4. SNYDER S H: *Receptors neurotransmitters and drug responses*. N Engl J Med 1979; 300 (9): 465-472.
5. RANG H P: *Drug receptors and their function*. Nature 1971; 231:91-108.
6. HALL Z W: *Release of neurotransmitters and their interaction with receptors*. Annu Rev Biochem 1972; 41:925-947.
7. PATON W D M: *A theory of drug action based on the rate of drug-receptor interaction*. Proc Roy Soc Med Ser B 1961; 154: 21-69.
8. STEPHENSON R P: *A modification of receptor theory*. Brit J Pharmacol 1956; 11:379-393.
9. ARIENS E J, SIMONIS A M: *A molecular basis for drug action*. J Pharm Pharmacol 1964; 16:137-157.
10. SUTHERLAND E W, ROBISON G A: *The role of cyclic 3' - 5' AMP in responses to catecholamines and other hormones*. Pharmacol Rev 1966; 18:145-161.
11. SUTHERLAND E W, ROBISON G A, BUTCHER R W: *Some aspects of the biological role of adenosine 3' - 5' monophosphate (Cyclic AMP)*. Circulation 1968; 37:279-306.
12. AIQUIST R P: *A study of adrenotropic receptors*. Am J Physiol 1948; 153:586-600.
13. LANDS A M, ARNOLD A, MC AULIFF J P: *Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines*. Nature 1967; 214:597-598.
14. SUTHERLAND E W, RAW T W: *The relation of adenosine 3' - 5' monophosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones*. Pharmacol Rev 1977; 12:265-299.
15. TELL G P, HAOUI F, SAEZ J M: *Hormone regulation of membrane receptors and cell responsiveness: A review*. Metabolism 1978; 27:1566-1592.
16. BRAVO E L, TARAZI R C, GIFFORD R W: *Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma*. N Engl J Med 1979; 301: 682-686.
17. GALANT S P, DURISSETI L, UNDERWOOD S: *Decreased beta-adrenergic receptors on polymorphonuclear leucocytes after adrenergic therapy*. N Engl J Med 1978; 299:933-936.
18. LEFKOWITZ R L: *Identification and regulation of alpha and beta-adrenergic receptors*. Fed Proc 1978; 37:123-129.
19. AARONS R D, NIES A S, GAL J: *Elevation of beta-adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration*. J Clin Invest 1980; 65:949-957.
20. MILLER R R, OLSON H G, AMSTERDAM E A: *Propranolol withdrawal rebound phenomenon*. N Engl J Med 1975; 293:416-418.
21. SAMUELS S I, MAZE M: *Beta-receptor blockade following the use of eye drops*. Anesthesiology 1980; 52:369-370.
22. BANERJEE S P, SHARMA V K, KHANNA J M: *Alterations in beta-adrenergic receptor binding during ethanol withdrawal*. Nature 1976; 276:407-409.
23. SELLERS E M, DEGANI N C, ZILM D H: *Propranolol decreased noradrenaline excretion and alcohol withdrawal*. Lancet 1976; 1:94-95.
24. WILLIAMS L T, LEFKOWITZ R J: *Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number*. J Biol Chem 1977; 252:2787-2789.
25. CIARALDI T, MARINETTI G V: *Thyroxine and propylthiouracil effects in vivo on alpha and beta-adrenergic receptors in rat heart*. Biochem Biophys Res Commun 1977; 77:984-991.
26. BANERJEE S P, KUNG L S: *Beta-adrenergic receptors in rat heart: effects of thyroidectomy*. Eur J Pharmacol 1977; 43:207-208.
27. HIRATA F, STRITTMATER W J, AXELROD J: *Beta-adrenergic receptor agonist increase phospholipid methylation, membrane fluidity and beta-adrenergic receptor-adenylate cyclase coupling*. Proc Natl Acad Sci 1979; 76:368-372.
28. TUCKER W K, RACKSTEIN A D, MUNSON E S: *Comparison of arrhythmic doses of adrenaline, metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane and halothane anesthesia in dogs*. Br J Anaesth 1974; 46:392-396.
29. GANGAT Y, VULLIEMOZ Y, VEROSKY M: *Action of halothane on myocardial adenylate cyclase of rat and cat*. Proc Soc Exp Biol Med 1979; 160:154-159.
30. HIRATA F, AXELROD J: *Enzymatic methylation of phosphatidyl ethanolamine increases erythrocyte membrane fluidity*. Nature 1978; 275:219-220.
31. HANSKI E, RIMON G, LEVITSKI A: *Adenylate cyclase activation by the beta-adrenergic receptors as a diffusion controlled process*. Biochemistry 1979; 18:846-853.
32. OPIE L H: *Digilalis and sympathomimetic stimulants*. Lancet 1980; 1:912-918.

33. HOFFMAN B B, LEFKOWITZ R J: *Alpha-adrenergic receptor subtypes*. New Eng J Med 1977; 302:1390-1396.
34. BERTHELSSEN S, PETTINGER W A: *A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors*. Life Sci 1977; 21:595-606.
35. BUTCHER F R: *Calcium and cyclic nucleotides in the regulation of secretion from the rat parotid by autonomic agonists*. Adv Cyclic Nucleotide Res 1978; 9:707-721.
36. STEER M L, WOOD A: *Regulation of human platelet adenylate cyclase by epinephrine, prostaglandin E and guanine nucleotides*. J Biol Chem 1979; 254:10791-10797.
37. POINTON S E, BANERJEE S P: *Alpha and beta-adrenergic receptors of the rat salivary gland*. Biochim Biophys Acta 1979; 584: 231-241.
38. STRITTMATTER W J, DAVIS J N, LEFKOWITZ R J: *Alpha adrenergic receptors in rat parotid cells*. J Biol Chem 1977; 252:5478-5480.
39. LUBBE W F, WHITE D A: *Labetalol in hypertensive patients with angina pectoris: Beneficial effects of combined alpha-beta-adrenoreceptor blockade*. Clin Sci Mol Med 1978; 55:283-286.
40. CARLSSON A: *The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system*. Pharmacol Rev 1959; 11:493-498.
41. GOLDBERG L I, VOLKMAN P H, KOHLI J D: *A comparison of the vascular receptor with other dopamine receptors*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18:57-79.
42. LORENZI M J, KARAM J H, TSALILIAN E: *Dopamine during alpha or beta-adrenergic blockade in man*. J Clin Invest 1979; 63:310-317.
43. KEBABIAN J W, CALNE D B: *Multiple receptors for Dopamine*. Nature 1979; 277:93-96.
44. VAN RUSSUM J W: *Two types of dopamine receptors in behavioral regulation*. Fed Proc 1978; 37:2415-2421.
45. YAIH M D: *Levodopa*. Ann Intern Med 1975; 83:677-682.
46. PERINGER E, JENNER P, DONALDSON I M: *Metoclopramide and dopamine receptor blockade*. Neuropharmacology 1976; 15:463-469.
47. GREASE I, BURT D R, SNYDER S H: *Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs*. Science 1976; 192:481-483.
48. THORNER M O: *Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system*. Lancet 1975; 1:662-665.
49. GOLDBERG L I: *Cardiovascular and renal applications of dopamine: Potential clinical applications*. Pharmacol Rev 1972; 24: 1-29.
50. VON ESSEN C: *Effects of dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine on cerebral blood flow in dogs*. J Pharm Pharmacol 1972; 24:175-668.
51. GOLDBERG J L: *Dopamine-clinical uses of an endogenous catecholamine*. N Engl J Med 1974; 291:707-711.
52. RUIZ C E, WEIL M H, CARLON R W: *Treatment of circulatory shock with dopamine*. JAMA 1979; 242:165-173.
53. BIANCHINE J R, SHAW G M, GREENWALD J E: *Clinical aspects of dopamine agonists and antagonists*. Fed Proc 1978; 37:2434-2439.
54. ENERO M A, LANGER S Z: *Inhibition by dopamine of (3H) norepinephrine release elicited by nerve stimulation in the isolated cat's nictating membrane*. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1975; 289:179-203.
55. GILBERT J C, MURTHY V V, RAYMOND Y: *Dopamine-sensitive adenylate cyclase in dog renal artery*. Adv Cyclic Nucleotide Res 1975; 5:840.
56. CARON M G, BEAULIEU M, RAYMOND Y: *Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland*. J Biol Chem 1978; 253:2244-2253.
57. LESTER H A: *The response to acetylcholine*. Sci AM 1977; 236: 106-118.
58. VINCET A: *Immunology of acetylcholine receptor in relation to myasthenia gravis*. Physiol Rev 1980; 60:756-824.
59. MANTIONE C R, HANIN I: *Further characterization of human red blood cell membrane cholinergic receptors*. Mol Pharmacol 1980; 18:28-32.
60. COHEN J B, WEBER M, HUTCHET M: *Purification from torpedo mammaria electric tissue of membrane fragments particularly rich in cholinergic receptor protein*. J Biol Chem 1972; 247:43-47.
61. HEIDMANN T, CHANGEUX J P: *Structural and functional properties of the acetylcholine receptor protein in its purified and membrane-bound states*. Annu Rev Biochem 1978; 47:317-357.
62. ALBUQUERQUE E X, BARNARD E A, CHIU T H: *Acetylcholine receptor and ion conductance modulator sites at the murine neuromuscular junction. Evidence from specific toxic reactions*. Proc Natl Acad Sci 1973; 70:949-955.
63. DRACHMAN D B: *Myasthenia gravis*. N Engl J Med 1978; 298: 136-142.
64. LINDSTROM J M, SEYBOLD M E, LENNON V A: *Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis*. Neurology 1976; 26:1054-1059.
65. MERLIE J P, HEINEMANN S, EINARSON P: *Degradation of acetylcholine receptor in diaphragm of rats with experimental autoimmune myasthenia gravis*. J Biol Chem 1979; 254:6328-6332.
66. DAN P G, LINDSTROM J M, CASSEL C K: *Plasmaphoresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis*. N Engl J Med 1977; 297:1134-1140.
67. BERG D K, KELLY R B, SARGENT P B: *Binding of alpha bungarotoxin to acetylcholine receptors in mammalian muscle*. Proc Natl Acad Sci 1972; 69:147-151.
68. VILLAREJO D M: *Receptores opiáceos y péptidos opiáceos. Primera parte*. Rev. Mex Anest 1982; 5:97-106.
69. VILLAREJO D M: *Receptores opiáceos y péptidos opiáceos. Segunda parte*. Rev Mex Anest 1982; 5:165-171.
70. VILLAREJO D M: *Endorfina, receptores opiáceos y anestesia*. Rev Mex Anest 1983; 6:49-50.