

Mecanismos de protección celular con α_2 -agonistas

Dr. Mauricio E Ibacache-Figueroa

* Anestesiólogo, Hospital Clínico UC. Profesor Asistente, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RECEPTORES α_2 -ADRENÉRGICOS Y α_2 -AGONISTAS

Los α_2 -agonistas componen un grupo de fármacos que se unen a receptores α_2 -adrenérgicos y, a partir de esta unión, producen modificaciones moleculares en las células que los expresan, dando curso a una extensa y variada gama de efectos.

En mamíferos se han identificado tres subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos. Las tres isoformas de receptores fueron conocidas clásicamente como α_{2C10} , α_{2C2} y α_{2C4} , en la actualidad se les conoce generalmente como los subtipos α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} , respectivamente. La expresión y distribución de los distintos subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos, es específica para cada tejido y difiere de una especie a otra. En humanos, se expresan los tres subtipos, localizándose tanto a nivel presináptico y postsináptico en el sistema nervioso, como también extrasinápticos en distintos órganos. La importancia o la función biológica de la distinta proporción de los subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos en un órgano particular, aún no se encuentra dilucidada. Los receptores α_2 -adrenérgicos corresponden a receptores de membrana celular asociados a una proteína G (proteínas reguladoras de nucleótidos de guanina). Existen diversos subtipos de proteínas G descritas, pero las que se asocian a los receptores α_2 -adrenérgicos, generalmente corresponden a proteínas del tipo Gi y G_o. Esto significa que mayoritariamente inhibirán a la adenilatociclasa, determinando bajos niveles de AMPc a nivel intracelular o inhibirán canales voltaje dependientes ubicados en la membrana celular.

Los fármacos α_2 -agonistas son producidos en forma natural en el cuerpo. Ellos son la norepinefrina, la epinefrina y la dopamina. Todos ellos, son poco específicos de los receptores α_2 -adrenérgicos. Existen, sin embargo, distintos grupos químicos que tienen mejor afinidad por los receptores α_2 -adrenérgicos: feniletilaminas, como la metilnorepinefrina; oxazolinas, como

la rilmenidina; guanidinas, como el guanabenz y el amiloride; los imidazólicos, como la medetomidina y los imidazolínicos, como la clonidina, el mivazerol y el idazoxane. Algunos de los citados se encuentran en uso, otros en investigación y algunos se han dejado de aplicar. Los sintéticos de uso médico son la clonidina, dexmedetomidina, alfametilnoradrenalina, mivazerol, azepeol, rilmedinina, guanfacina, guanabenz y la fadolmidina. De estos últimos, la clonidina y la dexmedetomidina son los más usados en anestesia.

LOCALIZACIÓN Y FUNCIÓN FISIOLÓGICA DE LOS RECEPTORES α_2 -ADRENÉRGICOS

En la médula espinal, la columna celular intermedio lateral y la sustancia gelatinosa son sitios de unión de α_2 -agonistas, encontrándose a estos receptores en coexistencia con receptores opioides. A nivel periférico, se encuentran a nivel pre y postsináptico en el sistema nervioso. Son varias de las funciones fisiológicas realizadas por estos receptores: en el SNC su estimulación presináptica inhibe la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina y sustancia P; en este mismo sistema, tanto a nivel presináptico como postsináptico, incluyendo la médula espinal, producen inhibición de descarga neuronal, con analgesia, sedación, hipotensión, bradicardia y midriasis. A nivel vascular y sobre músculo liso promueven vasoconstricción (acción postsináptica o extrasináptica) y en plaquetas promueven su agregación. Sobre el tracto gastrointestinal hay reducción de la salivación y motilidad. En el sistema endocrino hay disminución en la secreción de insulina y aumento de la hormona del crecimiento, en el tejido adiposo inhibe la lipólisis. Sobre el riñón hay inhibición en la liberación de renina, aumenta la filtración glomerular y aumenta la excreción de sodio y agua. En último lugar, a nivel ocular, provoca disminución de la presión en forma de dosis dependiente.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

FARMACOLOGÍA DE LOS α_2 -AGONISTAS DE USO ANESTÉSICO

Clonidina

La clonidina (2-(2,6 diclorofenilamina)-2 imidazolina) sintetizada en 1960, se comenzó a utilizar como antihipertensivo de acción central que funcionaba a través del estímulo de receptores α_2 -adrenérgicos con la consiguiente disminución del flujo simpático procedente del sistema nervioso central. Es el α_2 -agonista arquetipo de este tipo de compuestos. Sus funciones están mediadas por receptores α_2 -adrenérgicos pre-sinápticos y postsinápticos. Se utiliza como antihipertensivo de acción central, coadyuvante en anestesia regional y como sedo analgésico para el control del dolor y coadyuvante de la terapia con opiáceos en el tratamiento del dolor.

La clonidina es bien absorbida después de una dosis oral con biodisponibilidad cercana al 100%. En promedio el 50% del fármaco es metabolizado en el hígado sin producción de compuestos activos. Su unión a proteínas plasmáticas es del 20%. La vida media alfa es de 2.2 a 28.7 minutos y la vida media beta es de 6.9 a 11 horas. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 2.09 L/kg. Su clearance varía de 1.87 a 4.74 mL/kg/min. Induce cambios sobre la frecuencia cardíaca (bradicardia) y presión arterial (hipotensión) que se correlacionan con concentraciones séricas menores de 2 ng/mL, pero a concentraciones mayores, este efecto de hipotensión tiende a ser menor. La clonidina administrada por vía espinal al actuar sobre receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos en el asta dorsal de la médula espinal. Es altamente liposoluble y se distribuye rápidamente hacia el espacio extravascular con una vida media de eliminación es de 15 a 20 horas. La administración epidural da lugar a una rápida transferencia hacia el líquido cefalorraquídeo en donde la concentración máxima se obtiene a los 30 minutos. La administración intramuscular e intravenosa produce analgesia por su acción a nivel del *locus coeruleus* (centro encargado del control del estado de la conciencia y la percepción sensorial), sitio de origen de los axones noradrenérgicos de las astas dorsales.

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina (4-(1-(2,3 dimetilfenil)etil)-3H-imidazol) es un derivado imidazólico, siete veces más potente que clonidina, de carácter muy lipofílico y superselectivo (1,600:1; $\alpha_2:\alpha_1$). Tiene un volumen de distribución relativamente grande de 200 L con un perfil farmacocinético lineal en dosis terapéuticas. Es metabolizada por el hígado a través del sistema citocromo P-450 y eliminada por el riñón.

En clínica, se utiliza en sedación perioperatoria y cuidados intensivos, debido a sus efectos analgésicos y ansiolíticos. El efecto sedante tendría su origen en su acción en el *locus*

coeruleus, inhibiendo allí la descarga neuronal. El fármaco produce analgesia a nivel central mediante la activación de los sistemas inhibitorios descendentes que parten en la médula espinal, disminución de los niveles de sustancia P e hiperpolarización de las neuronas del asta dorsal. El estímulo de los distintos subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) y su ubicación en el sistema nervioso (pre o postsináptico), determinará los distintos efectos cardiovasculares observados durante su uso. Un bolo endovenoso de dexmedetomidina en individuos sanos, determina una respuesta bifásica de la presión arterial, con un aumento transitorio inicial, atribuible a la activación de receptores α_{2B} postsinápticos, seguido de una disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca, producto de la simpatomolisis inducida por la activación de receptores α_{2A} en el sistema nervioso central. Desde el punto de vista respiratorio la administración de cualquier α_2 -agonista, incluida la dexmedetomidina, produce un efecto de depresión respiratoria muy escaso. El fármaco reduce la liberación de hormonas adrenocorticotropas asociadas al estrés y disminuye la liberación de catecolaminas por mecanismos centrales y periféricos.

PROTECCIÓN CELULAR CON α_2 -AGONISTAS

Diversos fármacos α_2 -agonistas de uso anestésico han demostrado tener la capacidad de proteger a distintos órganos frente a injurias isquémicas. En este sentido, utilizando distintos modelos animales y en algunos estudios clínicos, tanto la clonidina como la dexmedetomidina han demostrado tener la capacidad de proteger las células de distintos órganos dentro de los que destacan: corazón, riñón, intestino y tejido nervioso frente a la isquemia transitoria.

Entre los mecanismos moleculares intracelulares que se han descrito como protectoras se incluyen:

1. Modulación de la apoptosis (Bcl2-Mdm2/Bax-p53).
En el tejido nervioso los α_2 -agonistas han demostrado tener la capacidad de aumentar la expresión de proteínas antiapoptóticas y disminuir la expresión de moléculas que favorecen la apoptosis celular, favoreciendo la razón Bcl2/Bax.
2. Activación de receptores imidazólicos.
Tanto a nivel cerebral como en tejido miocárdico los α_2 -agonistas son capaces de activar la fosforilación de kinasas asociadas a sobrevida celular como Erk 1/2, mediante la activación de receptores imidazólicos presentes en estos tejidos.
3. Estímulo de vías de señalización intracelular de sobrevida, Ibacache et al, encontraron que el uso previo de dexmedetomidina induce la producción de kinasas asociadas a sobrevida (Erk 1/2, Akt y eNOS), mejorando la función miocárdica y reduciendo el tamaño del infarto de miocardio

después de isquemia regional del corazón, en modelos *in vivo* y *ex vivo*. Este estudio sugiere que, independientemente de la modulación del sistema nervioso autonómico, los efectos cardioprotectores de la dexmedetomidina están mediados por la activación de vías de señalización a nivel intracelular después de la estimulación de receptores α_2 -adrenérgicos cardíacos. Las mismas vías de señalización (PI3K/Akt y Erk 1/2) se han asociado a protección de tejido cerebral. La fosforilación de otras kinasas asociadas a sobrevida tales como FAK, GSK3B y el factor de crecimiento epidérmico, también se asociaron a menor daño de tejido nervioso.

4. Modulación de la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo
En el tejido nervioso los α_2 -agonistas han demostrado

tener la capacidad de aumentar la expresión de enzimas antioxidantes. Esta capacidad es asociada a menor daño oxidativo en el hipocampo de rata. A nivel pulmonar, la disminución en la expresión de TLR4, MyD88 y Erk 1/2 es asociada a una disminución de moléculas inflamatorias tales como: TNF α , Interleukina 6 y MCP-1.

En resumen, tras la activación de receptores α_2 -adrenérgicos por fármacos α_2 -agonistas ocurren una serie de efectos fisiológicos que permiten que estos fármacos sean útiles en anestesia produciendo sedación, analgesia y simpatolisis. Sin embargo, además son capaces de gatillar la activación de diversas moléculas y vías de señalización asociadas a sobrevida que podrían expandir el uso perianestésicos de estos fármacos.

REFERENCIAS

1. Bylund D. Pharmacological characteristics of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;763:1-7.
2. Berkowitz D, Price D, Bello E, Page S, Schwinn D. Localization of messenger RNA for three distinct alpha 2-adrenergic receptor subtypes in human tissues. Evidence for species heterogeneity and implications for human pharmacology. *Anesthesiology.* 1994;81:1235-1244.
3. Lorenz W, Lomasney J, Collins S, Regan J, Caron M, Lefkowitz R. Expression of three α_2 -adrenergic receptor subtypes in rat tissues: implications for α_2 receptor classification. *Mol Pharmacol.* 1990;38:599-603.
4. Chalikonda SA. Alpha 2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events. *AANA Journal.* 2009;77:103-108.
5. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature.* 2002;415: 206-212.
6. Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, Galvez F, Humeres C, Echevarria G, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:537-545.
7. Cai Y, Xu H, Yan J, Zhang L, Lu Y. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury. *Mol Med Rep.* 2014;9:1542-1550.