

## **Receptores $\beta$ del miocardio: regulación a la baja y al alta**

Jhan Sebastián Saavedra-Torres<sup>1-2</sup>, Luisa Fernanda Zúñiga-Cerón<sup>1-2</sup>, Nelson Adolfo López Garzón<sup>1</sup>, María Virginia Pinzón Fernández<sup>1</sup>.

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Cardionucauca, Popayán, Colombia.
2. Corporación Del Laboratorio al Campo, Popayán, Colombia.

### ***Regulación a la baja de receptores***

En la insuficiencia cardiaca humana, los receptores  $\beta$  del miocardio responden al estímulo prolongado y excesivo internalizándose y regulándose a la baja, de tal forma que la respuesta inotrópica  $\beta$  adrenérgica disminuye.

Esta "estrategia endógena anti adrenérgica" podría considerarse un mecanismo auto-protector ante los conocidos efectos adversos del exceso de estímulo adrenérgico. El primer paso en el internalización es el aumento de actividad de la cinasa de receptor  $\beta$ 1 adrenérgico ( $\beta$ 1 ARK) en respuesta al exceso de actividad  $\beta$ 1 agonista, como ocurre en la insuficiencia cardiaca avanzada. La  $\beta$ 1 ARK fosforila entonces al receptor  $\beta$ 1, que en presencia de  $\beta$  arrestina se desacopla de la Gs y se internaliza.

Si el estímulo  $\beta$ 1 persiste, entonces los receptores internalizados pueden sufrir destrucción lisosomal, lo que significa una pérdida verdadera de densidad de receptor o regulación a la baja (Down-Regulation). Sin embargo, regulación a la baja es un término aplicado también a menudo sin criterio a cualquier suceso que conduce a la pérdida de respuesta del receptor.

La regulación a la baja clínica del receptor  $\beta$  se produce a lo largo del tratamiento prolongado con agonistas  $\beta$  o en la insuficiencia cardiaca congestiva grave (ICC). Durante la infusión continuada del agonista  $\beta$  Dobutamina puede haber una pérdida progresiva o disminución de la eficacia terapéutica, llamada taquifilaxia.

El tiempo preciso y el grado de regulación a la baja del receptor dependen de múltiples factores, como la dosis y la velocidad de infusión, la edad del paciente y el agrado de regulación a la baja previa receptores como consecuencias de la propia ICC. Por

ejemplo, un tercio de la respuesta hemodinámica puede perderse tras 72 horas.

En la ICC, los receptores  $\beta_1$  están regulados a la baja por los elevados niveles circulantes de catecolaminas, de modo que la respuesta al estímulo  $\beta_1$  se halla reducida. Los receptores cardiacos  $\beta_2$  no están regulados a la baja, por lo que aumenta en cantidad relativa, aunque existan algunos defectos en los mecanismos de acoplamiento. El hallazgo reciente de la señalización dual de los efectos del estímulo de receptores  $\beta_2$  ha hecho que se proponga que en la ICC la actividad continua de estos pueda tener efectos beneficiosos como la protección de la muerte celular programada o apoptosis.

### ***Regulación al alta de receptores***

A la inversa, cuando los receptores  $\beta$  se bloquean de forma crónica, como ocurre durante el tratamiento prolongado con  $\beta$  bloqueantes, aumenta el número de receptores  $\beta$ . Este cambio de densidad de receptores podría explicar el efecto asombroso del bloqueo  $\beta$  a largo plazo en la insuficiencia cardiaca, es decir, la mejora de la función sistólica, en contraste con el efecto ionotrópico negativo a corto plazo. Este efecto no es compartido por otros agentes, como lo inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), que reducen la mortalidad en la insuficiencia cardiaca.

### ***Referencias***

1. Lionel H. Opie; Bernard J. Gersh. *Fármacos para el Corazón*. Sexta Edición. 2005- España Elsevier.
2. Shahab A. Akhter, Andrea D. Eckhart, Howard A. Rockman, Kyle Shotwell, Robert J. Lefkowitz, Walter J. Koch .In Vivo Inhibition of Elevated Myocardial  $\beta$ -Adrenergic Receptor Kinase Activity in Hybrid Transgenic Mice Restores Normal  $\beta$ -Adrenergic Signaling and Function. *Circulation*. 1999; 100:648-653. Originally published August 10, 1999.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.6.648>. Michael R. Bristow, MD, PhD.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. (*Circulation*. 2000; 101:558-569.)
3. Wallhaus F. et al. Myocardial Free Fatty Acid and Glucose Use after Carvedilol Treatment in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*. 2001; 103:2441-2446.

4. Cecilia Esparragoza-Fox; Beta-bloqueadores en Insuficiencia Cardíaca Sistólica. Abril - Junio | Hipoc. Rev. Med. - Número 25 - 06.
5. Héctor H. Tacch- Ciencias Básicas En Insuficiencia Cardíaca- Receptores beta adrenérgicos e insuficiencia cardíaca. Insuf. card. v.3 n.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr. /jun. 2008
6. D. Sanz-Rosa. Los receptores adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. Hipertens riesgo vasc. 2011; 28(2):55—62.