

**DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA PARA FARMACOVIGILANCIA ACTIVA  
CON BASE EN PREDICCIONES MOLECULARES APLICABLE A PACIENTES  
TRATADOS CON BETABLOQUEANTES**

**KARLA CASSIANY SALGADO**

**DANNA MEZA DEÁVILA**



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**CARTAGENA DE INDIAS D. T Y C.**

**2019**

**DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA PARA FARMACOVIGILANCIA ACTIVA  
CON BASE EN PREDICCIONES MOLECULARES APLICABLE A PACIENTES  
TRATADOS CON BETABLOQUEANTES**

**KARLA CASSIANY SALGADO**

**DANNA MEZA DEÁVILA**

**Proyecto de Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
Químico Farmacéutico.**

**JULIÁN JAVIER MARTÍNEZ ZAMBRANO MSc.**

**DIRECTOR**



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

**PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**CARTAGENA DE INDIAS D. T Y C.**

**2019**

**Nota de Aprobación del Jurado**

---

---

---

---

**Presidente del Jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

---

**Director de trabajo de grado**

**La Universidad de Cartagena ni el jurado examinador, se hacen responsables de los conceptos emitidos en el presente trabajo.**

## RESUMEN

Los betabloqueantes son fármacos que por su mecanismo de acción realizan un bloqueo competitivo y reversible de las acciones mediadas por las catecolaminas mediante la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos y se indican en casos de miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial, entre otras patologías que presentan una alta incidencia en la población. Tras su administración éstos, al igual que muchos otros fármacos pueden ocasionar efectos indeseados que afectan el proceso de farmacoterapia y consigo la recuperación del paciente. El presente trabajo de investigación se realizó mediante el desarrollo de cuatro etapas específicas, que contribuyeron directamente a la caracterización y definición de cada uno de los aspectos fundamentales para la elaboración de una herramienta de chequeo, para realizar farmacovigilancia activa con base en predicciones moleculares, la cual podrá ser aplicada a pacientes tratados con fármacos betabloqueantes. Este proceso incluyó la identificación de las potenciales dianas biológicas relacionadas con los fármacos en estudio, presentes en el Plan Obligatorio de Salud (POS) mediante la utilización del servidor Swiss Target Prediction y la descripción de los efectos fisiológicos correspondiente a cada una de ellas, con el apoyo de la literatura científica, además de la determinación de la energía de interacción proteína-ligando asociadas a los potenciales efectos fisiológicos no reportados en estudios previos, a través de la utilización de docking molecular inverso en los programas "AutoDock Vina y Sybyl-X" con el fin de tener una noción de la posible incidencia de efectos adversos a medicamentos (EAM) que estas pudiesen provocar en los individuos. Los resultados obtenidos sugieren que las reacciones tales como ansiedad, vasoconstricción pulmonar, hipertensión, apnea, hipofagia y síndrome de distonía mioclónica, no reportadas como EAM's de los fármacos en estudio, son potenciales efectos asociados a los complejos que estos forman con sus proteínas, por sus valores de afinidad teórica que oscilan entre -9,3 y -6,5 kcal/mol; además los bajos valores de afinidad analizados de los complejos ligando endógeno-proteína colocan bajo consideración el hecho de que algunos potenciales eventos indeseados, como demencia fronto temporal, epilepsia, aumento de la resorción ósea, predisposición a la hipertriglicerinemias y Alzheimer que se encuentran relacionados

con valores de afinidad teórica por encima de -6,5 kcal/mol podrían llegar a generarse tras la administración de estos fármacos.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Betabloqueantes, Reacciones Adversas, SwissTarget Prediction, AutoDock Vina, Sybyl-X.

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y SÍMBOLOS**

EAM: Efectos adversos a medicamentos.

FOREAM: Formato de Reporte de Sospechas de Eventos Adversos a Medicamentos.

OMS: Organización Mundial de Salud.

POS: Plan Obligatorio de Salud.

## INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	5
<b>2.1 FARMACOVIGILANCIA</b> .....	5
<b>2.2 FARMACOVIGILANCIA PASIVA</b> .....	5
<b>2.3 FARMACOVIGILANCIA ACTIVA</b> .....	5
<b>2.4 EFECTO ADVERSO</b> .....	5
<b>2.5 BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA.</b> .....	6
<b>2.6 HERRAMIENTAS BIOINFORMATICAS</b> .....	6
2.6.1 SWISS TARGET PREDICTION.....	6
2.6.2 AUTODOCK VINA.....	8
2.6.3 DIANA BIOLÓGICA .....	9
2.6.4 DIANA TERAPÉUTICA .....	9
2.6.5 CRIBADO VIRTUAL .....	10
2.6.6 ACOPLAMIENTO MOLECULAR.....	10
2.6.7 MAPEO DE FARMACÓFORO.....	10
2.6.8 INTERACCIÓN PROTEÍNA-LIGANDO .....	11
<b>2.7 FÁRMACOS BETABLOQUEANTES</b> .....	11
2.7.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES.....	13
2.7.2 CLASIFICACIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES.....	14
2.7.3 INDICACIONES DE LOS BETABLOQUEANTES.....	16
2.7.4 EFECTOS ADVERSOS DE LOS BETABLOQUEANTES .....	17
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	18
<b>3.1 OBJETIVO GENERAL.</b> .....	18
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.</b> .....	18
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	19
<b>4.1 IDENTIFICACIÓN DE DIANAS BIOLÓGICAS.</b> .....	19
<b>4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS PROTEÍNAS</b> .....	20
<b>4.3 ACOPLAMIENTO MOLECULAR PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA DE</b> <b>INTERACCIÓN PROTEÍNA-LIGANDO.</b> .....	21
4.3.1 OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS Y DE LAS PROTEÍNAS CRISTALIZADAS. .	22

4.3.2 OPTIMIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS LIGANDOS Y ESTRUCTURAS PROTEICAS.....	22
4.3.3 EVALUACIÓN DE LA AFINIDAD TEÓRICA DE LOS COMPLEJOS PROTEÍNA-LIGANDO USANDO MÉTODOS DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR.....	23
4.3.4 IDENTIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS.....	23
<b>4.4 ELABORACIÓN DE LA GUÍA PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA.....</b>	<b>23</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>5.2 RESULTADOS DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS PROTEÍNAS.....</b>	<b>25</b>
<b>5.3 RESULTADOS DEL ACOPLAMIENTO MOLECULAR PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN PROTEÍNA-LIGANDO.....</b>	<b>35</b>
<b>5.4 ELABORACIÓN DE LA GUÍA PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA.....</b>	<b>49</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>50</b>
<b>7. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>52</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>69</b>
<b>9.1 POTENCIALES PROTEÍNAS BLANCO DE LOS FARMACOS BETABLOQUEANTES EN ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
<b>9.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS POTENCIALES PROTEÍNAS BLACO DE LOS BETABLOQUEANTES EN ESTUDIO.....</b>	<b>73</b>
<b>9.4 HERRAMIENTA PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA APLICABLE A PACIENTES TRATADOS CON BETABLOQUEANTES.....</b>	<b>104</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estructura y especificaciones de los fármacos betabloqueantes. ....	12
Tabla 2. Selectividad de los fármacos betabloqueantes .....	15
Tabla 3. Respuesta a la estimulación de los diferentes receptores beta.....	15
Tabla 4. Efectos fisiológicos asociados a las proteínas en estudio. ....	26
Tabla 5. Coincidencia de proteínas respecto a fármacos.....	33
Tabla 6. Listado de ligandos con sus respectivos códigos CID.....	35
Tabla 7. Potenciales proteínas relacionadas al Carvedilol con sus respectivos códigos PDB.....	36
Tabla 8. Potenciales proteínas relacionadas al Labetalol con sus respectivos códigos PDB.....	36
Tabla 9. Potenciales proteínas relacionadas al Metoprolol con sus respectivos códigos PDB.....	37
Tabla 10. Potenciales proteínas relacionadas al Timolol con sus respectivos códigos PDB.....	37
Tabla 11. Afinidad teórica de las proteínas asociadas a cada ligando calculada con AutoDock Vina. ....	38
Tabla 12. Efectos fisiológicos más probables. ....	45
Tabla 13. Comparación de afinidades teóricas Fármaco-Proteína y Ligando endógeno-Proteína.....	46
Tabla 14. Validación del método. ....	47
Tabla 15. Potenciales proteínas blanco del Carvedilol [Predicción realizada: <a href="http://www.swisstargetprediction.ch/">http://www.swisstargetprediction.ch/</a> (14/09/18)] .....	69
Tabla 16. Potenciales proteínas blanco del Labetalol [Predicción realizada: <a href="http://www.swisstargetprediction.ch/">http://www.swisstargetprediction.ch/</a> (14/09/18)] .....	70
Tabla 17. Potenciales proteínas blanco del Metoprolol [Predicción realizada: <a href="http://www.swisstargetprediction.ch/">http://www.swisstargetprediction.ch/</a> (14/09/18)] .....	71
Tabla 18. Potenciales proteínas blanco del Timolol [Predicción realizada: <a href="http://www.swisstargetprediction.ch/">http://www.swisstargetprediction.ch/</a> (14/09/18)] .....	72

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Página principal del servidor Swiss TargetPrediction.....	7
Figura 2. Representación de plataforma AutoDock Vina.....	8
Figura 3. Mecanismo de acción de los betabloqueantes.....	14
Figura 4. Procedimiento de búsqueda de las potenciales dianas biológicas de cada betabloqueante objetivo de estudio.....	20

Figura 5. Procedimiento de búsqueda e identificación de los efectos fisiológicos de las potenciales proteínas correspondientes a cada fármaco. ....	21
Figura 6. Estructuras 2D de los fármacos betabloqueantes. A.Carvedilol; Labetalol; C. Metoprolol; D. Timolol. ....	32
Figura 7. Complejo Carvedilol- receptor de dopamina D2 (PDB: 5AER). A. Vista de la proteína y el ligando con Pymol. B. Sitio de unión con el programa Pymol. C. Interacciones con el programa LigandScout. ....	41
Figura 8. Complejo Metoprolol- transportador de serotonina dependiente de sodio (PDB: 5I6X). A. Vista de la proteína y el ligando con Pymol. B. Sitio de unión con el programa Pymol. C. Interacciones con el programa LigandScout. ....	42
Figura 9. Complejo Labetalol- receptor 2B 5-hydroxitriptamina (PDB: 5TVN). A. Vista de la proteína y el ligando con Pymol. B. Sitio de unión con el programa Pymol. C. Interacciones con el programa LigandScout. ....	43
Figura 10. Complejo Timolol-receptor muscarínico de acetilcolina M1 (PDB: 5CXV). (D). A. Vista de la proteína y el ligando con Pymol. B. Sitio de unión con el programa Pymol. C. Interacciones con el programa LigandScout.....	44

## LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Distribución porcentual de las proteínas blanco según su clasificación.....	25
Gráfico 2. Número de proteínas respecto a fármacos.....	32

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se conoce que el uso de medicamentos, a pesar de producir efectos beneficiosos en la condición tratada puede provocar la aparición de EAM, algunos de estos aspectos son estudiados en la etapa pre clínica (antes de la comercialización) sin embargo, los esfuerzos resultan insuficientes para la detección de todos los efectos adversos que estos puedan provocar (Álvarez Crespo, Alonso Carbonell, et al., 2015).

En reportes realizados por la OMS (Organización Mundial de la Salud) se estima que alrededor del mundo 1.500 millones de personas padecen hipertensión y cada año mueren alrededor de 94 millones de estas; además estudios de farmacovigilancia han demostrado que durante la farmacoterapia las patologías que ocasionan más reingresos a las instituciones de salud por efectos adversos (EAM) son la insuficiencia renal crónica y la hipertensión arterial, seguidos de los pacientes tratados con ácido acetil salicílico.

Gran parte del sistema de farmacovigilancia implementado en Colombia está basado en el reporte espontaneo de los eventos antes mencionados, lo cual es ventajoso debido a que además de detectar problemas relacionados con el medicamento, el paciente, y/o con la prescripción médica, se pueden originar alertas sanitarias y con base en la información obtenida determinar el perfil de seguridad de los medicamentos, sin embargo, por este método la causalidad es difícil de establecer, es complicada la prevención de los eventos indeseados y pueden presentarse sesgos en el reporte, entre otros inconvenientes, por tal motivo los entes encargados de realizar las gestiones pertinentes para la mejora y el mantenimiento de la salud pública se han ideado estrategias para llevar a cabo el control de estos acontecimientos, a través de estudios poblacionales y la implementación de nuevas medidas de seguimiento (Roldán Saelzer, 2015).

En diferentes estudios, la incidencia de estas, varía de un 10 a un 20% en pacientes hospitalizados, se ha estimado que los valores de reingresos hospitalarios oscilan entre un 3 y un 7%, sin embargo, aunque el porcentaje de notificaciones de estas reacciones

varia de 1,5% a 43,5% existe un alto porcentaje de EAM que pueden ser prevenibles entre un 30% a un 80% (Vallejos I. et al 2007).

En un estudio realizado en una clínica de tercer nivel en Barranquilla enfocado a la evaluación del impacto de la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico con apoyo en la metodología Dáder, se obtuvo información de las historias clínicas, entrevistas farmacéuticas y registros hallados en una base de datos, que permitió constatar que los problemas de salud con mayor porcentaje de EAM durante su farmacoterapia son la insuficiencia renal crónica con 17,53% y la hipertensión arterial con 13,96% seguidos del ácido acetil salicílico con el 28,57% de pacientes afectados por alergias (Castro, 2018).

Uno de los problemas de salud más frecuentes y críticos en este aspecto por el que las personas buscan tratamiento médico es la hipertensión, la cual, si no se detecta y trata de forma apropiada, puede incrementar el riesgo de problemas médicos como ataque cardíaco, accidente cerebro vascular y fallo renal (Salud y fármacos, 2017). Se ha demostrado que los fármacos con acción betabloqueadora ocupan un renglón primario en la terapéutica de la patología antes mencionada, además de la angina de pecho, las arritmias cardíacas, el glaucoma, entre otros, pero que a pesar de generar disminuciones significativas en los valores de presión, estos no son efectivos en reducir la enfermedad coronaria, la mortalidad cardiovascular y la total (Díaz, 2011).

El tratamiento farmacológico de estas patologías sugiere en muchos casos la administración de este tipo de fármacos para disminuir la presión arterial; dentro de ellos se encuentra el Atenolol, que presenta buena tolerancia y eficacia, sin embargo su acción farmacológica reduce la frecuencia cardíaca y como efecto de esto se manifiesta la bradicardia como reacción adversa medicamentosa (Olivares Guerrero & Velásquez Aguirre, 2010). Tras los estudios clínicos realizados a los fármacos betabloqueantes se llevó a cabo la actualización del artículo presentado por Shashank Singh y Charles V. Preuss con relación al betabloqueador Carvedilol, el cual se encuentra indicado para el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, hipertensión y disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio en

pacientes clínicamente estables, pero así mismo se reporta la incidencia de reacciones adversas como la disnea, broncoespasmo, bradicardia, astenia e insuficiencia renal (Singh & Preuss, 2018).

Por otro lado en una reciente actualización del artículo presentado por los autores Michael Miller y Christopher V. Maani acerca del fármaco betabloqueador Labetalol, se puede evidenciar que este es indicado para el tratamiento de la hipertensión aguda en el embarazo, hipertensión asociada con accidente cerebro vascular isquémico agudo y hemorragia intracraneal, pero de igual manera presenta reportes de reacciones adversas como fatiga, hipotensión postural, dolor de cabeza y molestias gastrointestinales (Miller & Maani, 2018).

En la presentación por parte de Jason Morris y Alexis Dunham de una reciente actualización de un artículo relacionado con el fármaco beta bloqueador Metoprolol, se evidencia que este presenta reacciones adversas tales como exacerbación de insuficiencia cardíaca, fatiga, depresión, bradicardia o bloqueo cardíaco, hipotensión, broncoespasmo, extremidades frías, mareos, disminución de la libido, diarrea e hipoglucemia (Morris & Dunham, 2018).

Adicionalmente en la realización de un estudio de farmacia comunitaria en España en el año 2017 orientado a la intervención farmacéutica en un caso de bradicardia relacionado al uso de Timolol por vía de administración oftálmica en paciente de 78 años, se evidenció que mediante la revisión del estudio de farmacoterapia, la fracción del Timolol absorbida tras su aplicación como tratamiento de la hipertensión ocular, pudo ser responsable de la disminución de su frecuencia cardíaca, por ello se infirió que existía la probabilidad de que estos síntomas pudieron estar relacionados en forma directa con la absorción sistémica del betabloqueante y que dichas manifestaciones describirían reacciones adversas, por lo que fue necesaria una valoración y un cambio de medicamento, con la utilización de otras opciones para la disminución de los síntomas. Tras la incidencia de la bradicardia severa el betabloqueante fue sustituido por el medicamento (Latanoprost) útil como tratamiento alternativo y se logra tener resultados

favorables para el paciente donde sus valores de frecuencia cardiaca se normalizaron y desapareció la sintomatología y la bradicardia (Ramírez López & Martínez López, 2017).

La información anteriormente descrita se puede encontrar recopilada en bases de datos que albergan estudios realizados en todo el mundo lo que deja en claro que este tipo de plataformas se adaptan a esta época, en la cual existe una gran demanda de conocimientos bioinformáticas entre la comunidad científica, debido a que estas, nos permiten la manipulación, tratamiento y análisis integrado de datos moleculares a gran escala, permitiendo correlación de la información biomédica y biológica existente para aportar al descubrimiento científico (Olaya Abril, A. & Cejas Molina, M. 2018).

Teniendo en cuenta la cantidad de datos útiles que nos pueden brindar estas plataformas y atendiendo a las necesidades presentes actualmente en el área asistencial, se resolvió hacer manejo de dicha información, construyendo una guía que contemple los efectos fisiológicos asociados a la interacción de los betabloqueantes tanto con sus proteínas dianas, como con aquellas con las que también presentan afinidad estructural pero de las cuales no existen reportes que demuestren las EAM que se puedan generar. De igual forma se espera que el modelo planteado en este estudio facilite el monitoreo de la farmacoterapia en pacientes cardíacos, hipertensos e hipertiroideos, entre otros, contribuyendo a la optimización de la prestación de los servicios de salud, al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, a la disminución de los reingresos de éstos a las instituciones de salud y a la reducción de los costes económicos que estos originan.

## **2. MARCO TEÓRICO**

Dado que el centro del trabajo investigativo a desarrollar se fundamenta en conceptos que abarcan desde el sector salud y la farmacología hasta la bioinformática, se realizará a continuación un abordaje detallado de la teoría que define el problema brindando una visión global de los términos básicos de los cuales se inicia la investigación.

### **2.1 FARMACOVIGILANCIA**

“Actividad en Salud Pública que se encarga de la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos, que se dispensan con o sin fórmula medica” (Organización Mundial de la Salud, The Importance of Pharmacovigilance, 2002). Esto se realiza mediante la implementación de dos tipos de farmacovigilancia, las cuales se dividen en pasiva y activa.

### **2.2 FARMACOVIGILANCIA PASIVA**

La Farmacovigilancia pasiva se basa en la recogida de reportes espontáneos, es el método primario en Farmacovigilancia (Conceptos básicos y generalidades de la farmacovigilancia, 2010), el cual se lleva a cabo mediante el diligenciamiento de un formato denominado FOREAM (Formato reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos).

### **2.3 FARMACOVIGILANCIA ACTIVA**

Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad; especialmente cuando se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otras (Rodríguez, et al., 2010).

### **2.4 EFECTO ADVERSO**

“Una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre” (Conceptos básicos y generalidades de la farmacovigilancia, 2010).

## **2.5 BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA.**

Conjunto de normas o recomendaciones destinadas a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales de alerta (García, 2016).

## **2.6 HERRAMIENTAS BIOINFORMATICAS**

La Bioinformática es una disciplina científica y tecnológica en la que interaccionan en armonía los planteamientos investigadores de la Biología Genética y Molecular, con los enfoques metodológicos y tecnológicos de la Ciencia de la Computación y la Ingeniería Informática, para la obtención y gestión del conocimiento biológico genómico y proteómico. Según la definición del Centro Nacional para la Información Biotecnológica National Center for Biotechnology Information (NCBI por sus siglas en inglés): “la Bioinformática es un campo de la ciencia en el que confluyen varias disciplinas: la biología, la computación y las tecnologías de la información. Su fin es facilitar el descubrimiento de nuevos conocimientos y el desarrollo de perspectivas globales a partir de las cuales puedan discernirse principios unificadores en el campo de la biología. La bioinformática, por tanto, se ocupa de la adquisición, almacenamiento, procesamiento, distribución, análisis e interpretación de información biológica, mediante la aplicación de técnicas y herramientas procedentes de las matemáticas, la biología y la informática (bases de datos, servidores bioinformáticos y programas de análisis de datos moleculares), con el propósito de comprender el significado biológico de una gran variedad de datos (Coltell, 2018).

### **2.6.1 SWISS TARGET PREDICTION**

Es un servidor web para predecir con precisión los objetivos de moléculas bioactivas basadas en una combinación de medidas de similitud 2D y 3D con ligandos conocidos. Las predicciones se pueden llevar a cabo en cinco organismos diferentes, y las predicciones de mapeo por homología dentro y entre diferentes especies se habilitan

para parálogos y ortólogos cercanos (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) (Gfeller et al., 2014).

The screenshot shows the SwissTargetPrediction website. At the top left is the SIB logo (Swiss Institute of Bioinformatics). The main title is "SwissTargetPrediction". A navigation bar includes links for Home, FAQ, Help, Download, Contact, Disclaimer, and an old version link. A central text box explains the tool's purpose: estimating macromolecular targets of a small molecule based on 2D and 3D similarity with a library of 370,000 known actives. Below this, a "Select a species" section has radio buttons for Homo sapiens, Mus musculus, and Rattus norvegicus. A "Paste a SMILES in this box, or draw a molecule" section contains a text input field, an "Examples" dropdown, and a "Clear" button. A "Predict targets" button is at the bottom, with a note "(Provide a SMILES before submitting)". On the right, a Marvin JS chemical editor window is shown, featuring a toolbar, a central canvas with the Marvin JS logo, and a vertical element list on the right side containing H, C, N, O, S, F, P, Cl, Br, and I.

**Figura 1.** Página principal del servidor Swiss TargetPrediction.

## 2.6.2 AUTODOCK VINA

AutoDock Vina es un programa de código abierto para hacer acoplamiento molecular entre ligandos y proteínas (dianas biológicas) y cribado virtual. Además e independientemente, AutoDock Vina ha sido probado en comparación con un banco de pruebas virtual llamado el Directorio de señuelos útiles por el grupo Watowich, y se encontró que era "un fuerte competidor contra los otros programas, y en la parte superior del paquete en muchos casos". Cabe señalar que los seis de los otros programas de acoplamiento, a los que se comparó, se distribuyen comercialmente (Trott & Olson, 2010).

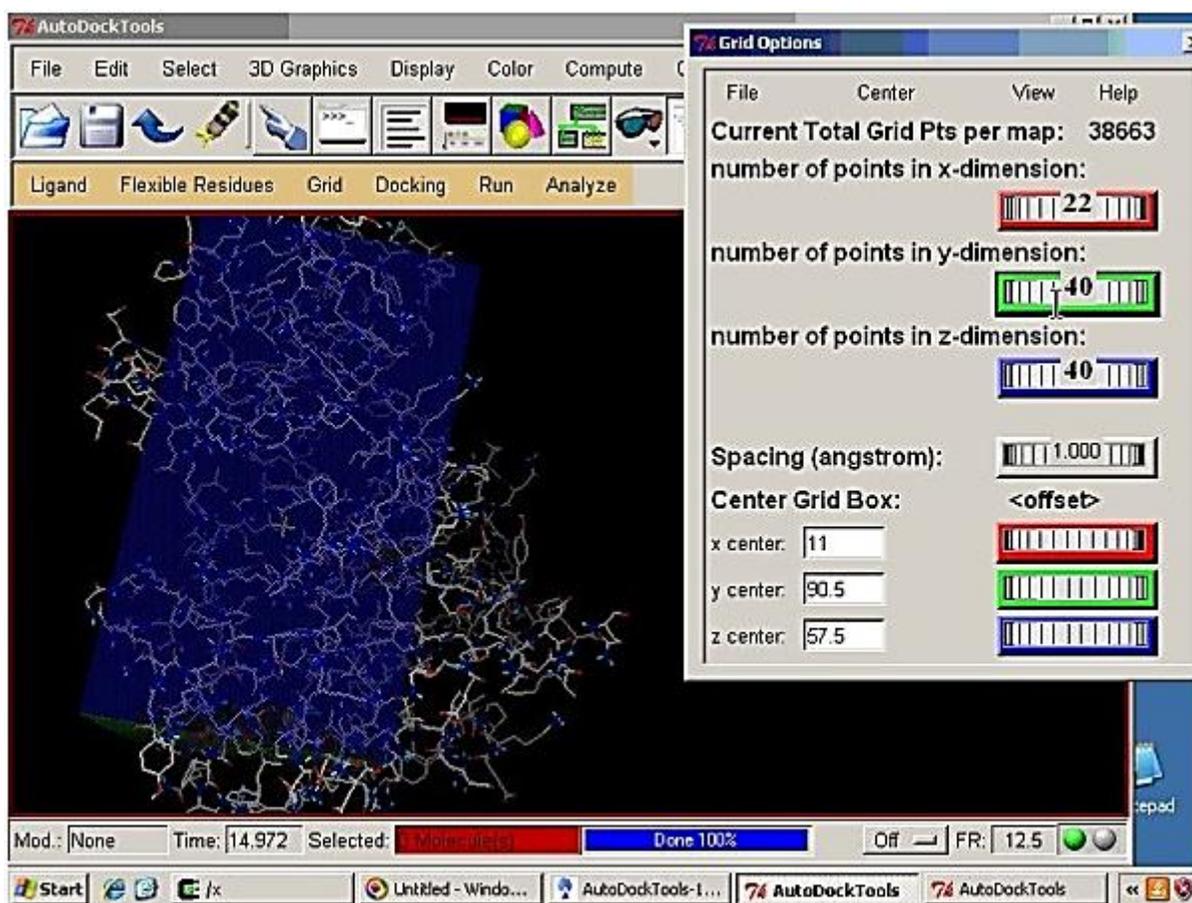


Figura 2. Representación de plataforma AutoDock Vina.

### **2.6.3 DIANA BIOLÓGICA**

Las dianas biológicas de los fármacos son aquellos sitios biológicos donde éstos se unen para propiciar un efecto fisiológico (positivo o negativo) y comprenden una amplia variedad de componentes celulares que pueden estar presentes tanto en el hospedador como en el huésped en las enfermedades ocasionadas por un patógeno. Incluyen proteínas, ácidos nucleicos, lípidos o carbohidratos. La determinación estructural de estas dianas o de sus complejos con ligandos pueden llevarse a cabo por diversos procedimientos, fundamentalmente difracción de rayos-X y espectroscopia de RMN (López Pérez, Olmo Fernández & San Feliciano, 2013).

### **2.6.4 DIANA TERAPÉUTICA**

Las dianas terapéuticas son moléculas localizadas en cualquier parte de la célula, capaces de reconocer un fármaco y producir una respuesta celular que modifique el curso de una enfermedad. La evaluación de dianas terapéuticas constituye un proceso que incluye las etapas de identificación, caracterización y validación de dianas, siendo este último el paso final en la determinación de la implicación de la diana en el proceso patológico. La secuenciación del genoma humano ha revelado la presencia de un gran número de potenciales dianas terapéuticas, sin embargo, la mayoría de estas dianas no han sido completamente caracterizadas ni se ha establecido su asociación con una enfermedad concreta. Se ha estimado que el número de dianas potenciales terapéuticas se encuentra en torno a 600 y 1.500, no obstante, los fármacos que actualmente se encuentran en el mercado actúan sobre alrededor de 500 dianas diferentes. Los fármacos se componen de sustancias activas o compuestos responsables del efecto terapéutico, los cuales ejercen su acción sobre la enfermedad cuando el compuesto es absorbido y distribuido por el organismo. Las moléculas que reconocen estos fármacos se denominan dianas terapéuticas, y su modulación permite modificar el curso de un proceso patológico. Las dianas sobre las que actúan los fármacos pueden ser de diferente naturaleza, pudiendo ser azúcares, proteínas o ácidos nucleicos (ADN o ARN), sin embargo, la mayoría de los fármacos que se encuentran en el mercado actúan sobre dianas proteicas (López, Mallorquín, Arocena, Mesa & Vega, 2005).

### **2.6.5 CRIBADO VIRTUAL**

El cribado virtual (Virtual Screening) es una herramienta computacional ampliamente usada en el diseño de fármacos, cuyo principal objetivo es la búsqueda de librerías de compuestos específicos o moléculas, que tengan propiedades estructurales similares, que puedan interactuar de forma aceptable con un blanco terapéutico. Se puede realizar cribado virtual basado en el ligando, el cual se usa cuando no se tiene conocimiento de la estructura tridimensional del blanco terapéutico; también se puede realizar cribado virtual basado en la estructura, cuyo mecanismo de acción se basa en la estructura del blanco molecular en estudio. (Ramírez-Sánchez & Salazar-Pulido, 2015).

### **2.6.6 ACOPLAMIENTO MOLECULAR**

El acoplamiento molecular tiene como finalidad buscar la conformación y posición óptima de un ligando (fármaco candidato) dentro de un blanco molecular (proteína con una estructura tridimensional conocida: receptor o enzima) o la posición y conformación más favorable entre macromoléculas (Medina-Franco, Fernández-de Gortari, & Naveja, 2015).

### **2.6.7 MAPEO DE FARMACÓFORO**

Para entender este concepto, es necesario entender lo que es un farmacóforo. La definición de la IUPAC (1998) de un farmacóforo es un conjunto de rasgos estéricos y electrónicos que es necesario para asegurar las óptimas interacciones supramoleculares con un blanco biológico específico y para activar (o bloquear) su respuesta biológica". Un farmacóforo no representa una molécula real o una asociación real de los grupos funcionales, sino un concepto abstracto que da cuenta de las capacidades de interacción molecular comunes de un grupo de compuestos hacia su estructura objetivo. Por otro lado, el mapeo de farmacóforo es una descripción tridimensional de un modelo de farmacóforo, desarrollado mediante la especificación de las características topológicas y electrónicas claves, así como su distancia euclidiana en un espacio tridimensional (Liu, et al., 2010) . El modelado de farmacóforo se basa en el principio de la alineación de características farmacofóricas que han sido llevadas a cabo en el mismo conjunto de moléculas. La actividad de nuevos compuestos puede ser cuantitativamente predicha en

función de lo bien que cada compuesto hace mapeo sobre el modelo de farmacóforo (Bajaj, Sharma, & Kumar, 2014).

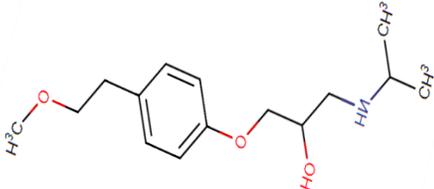
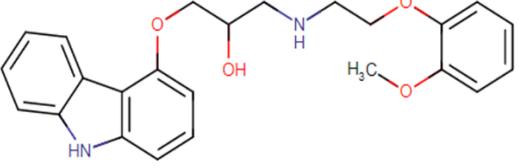
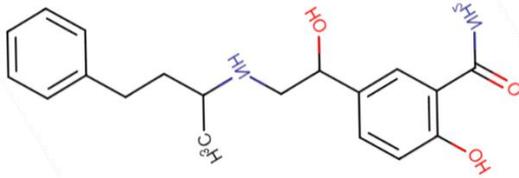
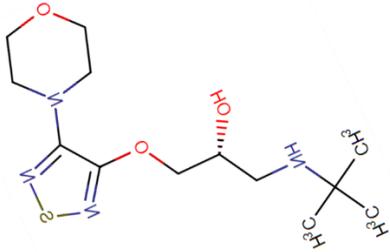
### **2.6.8 INTERACCIÓN PROTEÍNA-LIGANDO**

Muchas funciones biológicas involucran la interacción de pequeñas moléculas (metabolitos, reguladores, señales) que llamamos ligandos, con superficies específicas de macromoléculas como las proteínas que participan en distintos procesos celulares. Esta interacción implica la formación de enlaces no covalentes entre la pequeña molécula o ión (ligando) con una región específica de la macromolécula (proteína) que llamamos sitio de unión. La unión de un ligando a una proteína puede ser tan fuerte que parezca irreversible, pero si no se forman enlaces covalentes, lo podemos considerar un proceso en equilibrio (Prieto & Medina, 2018).

### **2.7 FÁRMACOS BETABLOQUEANTES**

Los bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (BBA) son un grupo de fármacos que producen un bloqueo competitivo y reversible de aquellas acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (Tabla.1) En la actualidad los BBA ocupan un importante papel en el tratamiento de diversos procesos cardiovasculares (hipertensión arterial, angina pectoris, arritmias, cardiomiopatía hipertrófica, prevención secundaria de la cardiopatía isquémica) y no cardiovasculares (ansiedad, glaucoma, migraña, hipertiroidismo, temblor). Sin embargo, y aunque todos los BBA tienen la misma capacidad para bloquear los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, existen importantes diferencias en sus propiedades farmacodinámicas (selectividad, actividad simpaticomimética intrínseca) y farmacocinéticas (hidro/ liposolubilidad) (Tamargo&Delpón, 2011)

**Tabla 1.** Estructura y especificaciones de los fármacos betabloqueantes.

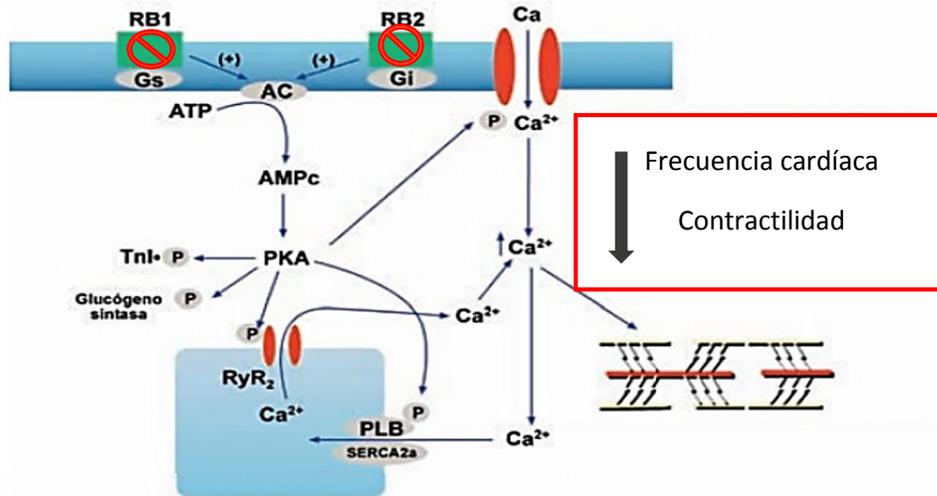
COMPUESTO	ESTRUCTURA	CARACTERÍSTICAS
METOPROLOL		<p><b>Fórmula química:</b> C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub></p> <p><b>Nombre IUPAC:</b> 1-[4-(2-metoxietil) fenoxi] -3- [(propan-2-il) amino] propan-2-ol</p> <p><b>Enlace proteico:</b> 12%</p>
CARVEDILOL		<p><b>Fórmula química:</b> C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub></p> <p><b>Nombre IUPAC:</b> 1- (9H-carbazol-4-iloxi) -3 - {[2- (2-metoxifenoxi) etil] amino} propan-2-ol</p> <p><b>Enlace proteico:</b> 98%</p>
LABETALOL		<p><b>Fórmula química:</b> C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></p> <p><b>Nombre IUPAC:</b> 2-hidroxi-5- {1-hidroxi-2 - [(4-fenilbutan-2-il) amino] etil} benzamida</p> <p><b>Enlace proteico:</b> 50%</p>
TIMOLOL		<p><b>Fórmula química:</b> C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S</p> <p><b>Nombre IUPAC:</b> (2S) -1- (terc-butilamino) -3 - {[4- (morfolin-4-il) - 1,2,5-tiadiazol-3-il] oxi} propan-2-ol</p> <p><b>Enlace proteico:</b> ~ 10%</p>

Betabloqueantes del Plan Obligatorio de Salud (POS) (Minsalud, 2019)

### **2.7.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES**

Las catecolaminas interactúan con dos grandes subtipos de receptores,  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos. Se ha demostrado la existencia de, al menos, tres tipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_3$  se localizan en la membrana postsináptica de los tejidos inervados, están bajo control neural y responden a la noradrenalina liberada desde los terminales simpáticos. Los receptores  $\beta_2$  con frecuencia se localizan en tejidos o células que reciben una escasa inervación (útero, músculo esquelético, plaquetas, linfocitos), por lo que no están bajo control neural, sino que son estimulados por las catecolaminas circulantes. También se localizan los receptores  $\beta_2$  en la membrana presináptica de las terminaciones noradrenérgicas, y su estimulación facilita la liberación de noradrenalina, aumentando el tono simpático. Los receptores  $\beta_3$  endoteliales median la vasodilatación producida por el óxido nítrico liberado por el nebitolol. Los receptores  $\beta$ -adrenérgicos presentan siete segmentos transmembrana con estructura  $\alpha$ -hélice y se encuentran acoplados a proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina (proteínas G). La noradrenalina liberada desde los terminales simpáticos se une a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y activa la adenilatociclasa, enzima que genera AMPc a partir del ATP. El AMPc es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos. Además, está activa a su vez, una serina-treoninacinasas dependiente de AMPc, la proteína quinasa A (PKA), que fosforila diversas proteínas. En el corazón, la fosforilación de los canales de Ca tipo-L aumenta la entrada de Ca a su través, la concentración intracelular de Ca ( $[Ca^{++}]_i$ ) y la frecuencia y la contractilidad cardíacas y la conducción a través del nódulo aurículo-ventricular. Además, la PKA aumenta la fosforilación de la troponina I, lo que acelera la interacción entre actina y miocina, y la actividad de la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), lo que incrementa la incorporación del Ca en su interior y acelera la velocidad de relajación durante la diástole (efecto lusitro-pico positivo). En la célula muscular lisa, la PKA fosforila la cinasa de las cadenas ligeras de la miocina, lo que produce la relajación muscular y el fosfolambano, aumentando la incorporación de Ca en el retículo sarcoplásmico; el resultado es una reducción de  $[Ca^{++}]_i$  y la relajación celular. A nivel hepático y muscular esquelético, la fosforilación de la fosforilasa-cinasa activa esta enzima y estimula la glucogenólisis,

mientras que la de la glucógeno-sintetasa determina su inhibición; el resultado de ambos efectos es un aumento de la glucemia. Los BBA se fijan a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos e impiden la activación de la vía de señalización proteína Gs-adenililciclase-AMPC-PKA por las catecolaminas. Como consecuencia, reducen los niveles celulares de AMPC e inhiben la activación de la proteína cinasa A y la fosforilación de diversas proteínas celulares (Tamargo&Delpón, 2011).



**Figura 3.** Mecanismo de acción de los betabloqueantes.

### 2.7.2 CLASIFICACIÓN DE LOS BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes se clasifican, según su afinidad relativa por los receptores beta-1 o beta-2, en selectivos o no selectivos, (Tabla.2). Esta selectividad no es absoluta y los agentes selectivos, llamados también cardioselectivos, bloquean los receptores beta-1 y tienen menos efectos en los beta-2 cuando se usan a dosis bajas. Dado que el bloqueo de los receptores beta-2 está asociado a unos efectos secundarios determinados, un agente selectivo puede ser, en principio, de elección en pacientes con asma o en aquellos con tendencia a la hipoglucemia (Tabla.3) No obstante, todos los betabloqueantes deben usarse con precaución en estos pacientes dado que la selectividad no es absoluta y puede disminuir o perderse al aumentar las dosis terapéuticas (Chacón, 2014).

**Tabla 2.** Selectividad de los fármacos betabloqueantes

$\beta_1+\beta_2$	$\beta_1$	$\beta+\alpha_1$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alprenolol</li> <li>• Carteolol</li> <li>• Nadolol</li> <li>• Oxprenolol</li> <li>• Propanolol</li> <li>• Timolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atenolol</li> <li>• Bisoprolol</li> <li>• Celiprolol</li> <li>• Esmolol</li> <li>• Metoprolol</li> <li>• Nebivolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carvediol</li> <li>• Labetalol</li> </ul>

Presentan actividad simpaticomimética intrínseca

(Tamargo&Delpón, 2011)(Pinedo Cordero, 2018)

**Tabla 3.** Respuesta a la estimulación de los diferentes receptores beta

$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inotropismo y cronotropismo positivo</li> <li>• Nódulo A-V: acorta el PR, acelera la VC</li> <li>• Producción de humor acuoso</li> <li>• Secreción de renina</li> <li>• Liberación de ADH</li> <li>• Estimula la lipólisis</li> <li>• Calorigénesis</li> <li>• Estimula la apoptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatación arterio-venosa</li> <li>• Broncodilatación</li> <li>• Relajación intestinal y uterina</li> <li>• Estimula la glucogénesis y gluconeogénesis</li> <li>• Estimula liberación de NA</li> <li>• Temblor</li> <li>• Hipopotasemia</li> <li>• Liberación de insulina y glucagón</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasodilatación</li> <li>• Liberación de NO</li> <li>• Estimula la lipólisis</li> <li>• Estimula la glucogenólisis</li> <li>• Calorigénesis</li> </ul>

NA; Noradrenalina: NO; óxido nítrico: PR; periodo refractario: VC; velocidad de conducción.

(Tamargo&Delpón, 2011) (Torres Serna, 2017).

### **2.7.3 INDICACIONES DE LOS BETABLOQUEANTES**

•Angina de pecho. Los betabloqueantes reducen las necesidades de oxígeno del corazón al reducir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la fuerza que ejerce el corazón. Aumentan el flujo de sangre a las arterias coronarias, por lo que consiguen reducir los síntomas de angina de pecho. Evitan el remodelado cardiaco y producen una mejoría de la función ventricular (Rincón-Osorio et al., 2018).

•Arritmia y prevención de muerte súbita. Los betabloqueantes ejercen un efecto antiarrítmico con beneficio clínico en taquicardias supraventriculares y ventriculares y son el único grupo de fármacos con propiedades antiarrítmicas que ha demostrado de forma consistente (en insuficiencia cardiaca, post infarto de miocardio y en un amplio espectro de situaciones clínicas) reducción de la muerte súbita. Sus indicaciones son diversas, siendo difícil recopilar indicaciones específicas con el mismo grado de recomendación en diferentes guías. En cualquier caso, los betabloqueantes se consideran los fármacos antiarrítmicos fundamentales (Gaztañaga, Marchlinski & Betensky, 2012).

•Infarto agudo de miocardio. La indicación de betabloqueantes en el infarto agudo de miocardio se basa fundamentalmente en estudios realizados antes de la era de revascularización. Reducían el tamaño del infarto y la mortalidad por rotura cardiaca. En el momento actual su empleo en la fase hiperaguda y por vía intravenosa es más discutido y la recomendación en general es iniciar los betabloqueantes en el primer día del infarto y por vía oral, siempre que no existan contraindicaciones absolutas (asma) o relativas (insuficiencia cardiaca o hipotensión sintomática) que recomienden demorar su empleo. La administración intravenosa está contraindicada en insuficiencia cardiaca y solo se recomienda en casos seleccionados con hipertensión arterial y/o arritmias (Mayorga, de Castro, Rubio & Padial, 2017).

•Insuficiencia cardiaca. A pesar de un efecto inotrópico negativo los betabloqueantes son fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida. Mejoran el pronóstico reduciendo mortalidad global y muerte súbita; en cardiopatía isquemia reducen además el infarto durante la evolución crónica de la

insuficiencia cardiaca. Pueden asociarse a otros fármacos como IECAs e inhibidores de la aldosterona (Sánchez-Prieto Castillo & López Sánchez, 2017).

- **Miocardiopatía hipertrófica.** La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad del músculo cardiaco en la que lo encontramos muy engrosado, esto no permite un adecuado llenado de las cavidades del corazón. Los betabloqueantes pueden mejorar la función ventricular y alivian los síntomas de esta enfermedad al disminuir la frecuencia cardiaca (Inieta Manjavacas & López Sendón, 2017).
- **Hipertensión arterial.** Los betabloqueantes, igual que otros fármacos antihipertensivos, pueden utilizarse como primera línea de tratamiento para el control de la hipertensión arterial. Si no se consigue un control inicial, pueden utilizarse en asociación con otros fármacos. Se recomienda especialmente su empleo en las siguientes situaciones clínicas: insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o alto riesgo de enfermedad coronaria y diabetes (Díaz, Fernández & Ruíz, 2016).

En otras enfermedades no cardiacas:

- **Glaucoma (aumento presión intraocular).** Los betabloqueantes administrados en forma de gotas oculares se utilizan para el control del glaucoma.
- **Ansiedad.** Los betabloqueantes no reducen la ansiedad, pero pueden controlar síntomas asociados a la ansiedad como el temblor y la taquicardia.
- **Hipertiroidismo.** Los betabloqueantes ayudan a controlar los síntomas asociados.
- **Migraña.** Los betabloqueantes ayudan a reducir el número de ataques migrañosos (López Sendón, De Torres Alba & García Blas, 2011).

#### **2.7.4 EFECTOS ADVERSOS DE LOS BETABLOQUEANTES**

Los betabloqueantes son fármacos bien tolerados y, en la mayoría de los casos, el paciente no experimenta ningún efecto secundario. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción, algún paciente puede experimentar alguno de estos efectos:

- Cardíacos: La bradicardia no debe considerarse un efecto adverso y no ha de ser motivo de modificación del tratamiento, salvo que sea marcada o sintomática. Pueden dar lugar a bradicardia grave, disfunción sinusal y bloqueo AV, sobre todo en pacientes ancianos o que lleven otros fármacos con acción cronótropa negativa (digitálicos, verapamil, diltiazem). Pueden desencadenar o agravar la insuficiencia cardíaca o provocar hipotensión arterial, y su retirada brusca en el paciente coronario puede dar lugar a problemas graves aunque muy infrecuentes (Rodríguez López, Sevillano Torrado & Alberte Woodward, 2012).
- Vasculares: Frialdad distal de extremidades, fenómeno de Raynaud y agravamiento de la claudicación intermitente previa.
- Bronquiales: Deterioro respiratorio por aumento de la resistencia de la vía aérea en pacientes con EPOC o asma bronquial. Para reducir este riesgo se recomienda utilizar BB cardioselectivos y a dosis más bajas, con vigilancia de la respuesta. (Pérez Romero, 2005)
- Metabólicos: Peor control de la glucemia en el diabético y enmascaramiento de los síntomas hipoglucémicos. todos estos efectos se dan de forma menos frecuente con los BB cardioselectivos.
- Otros. Depresión, fatiga, disfunción sexual, etc. (Berjón Reyero, 2006).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL.**

- Desarrollar una herramienta para realizar farmacovigilancia activa con base en predicciones moleculares aplicable a pacientes tratados con fármacos betabloqueantes.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Identificar las dianas biológicas con las que los fármacos betabloqueantes presentan posible interacción.

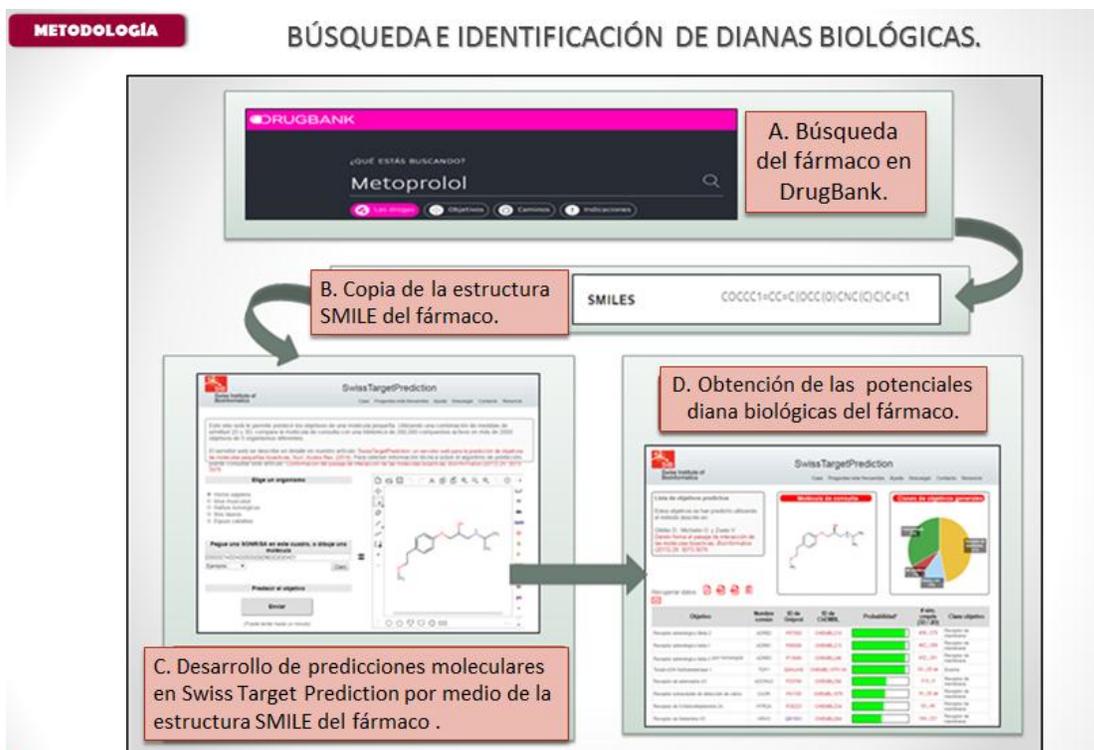
- Describir los efectos fisiológicos asociados a la unión de los fármacos betabloqueantes a los sitios activos en sus potenciales dianas biológicas.
- Realizar acoplamiento molecular para la determinación de la energía de interacción proteína-ligando.
- 
- Elaborar una guía destinada como soporte para el monitoreo de pacientes tratados con fármacos betabloqueantes mediante la implementación de un sistema de farmacovigilancia activa.

#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente trabajo investigativo se realizó mediante el desarrollo de cuatro etapas específicas, que contribuyeron directamente a la caracterización y definición de cada uno de los aspectos fundamentales que fueron base para el logro del objetivo general planteado. El proceso incluye la identificación de las potenciales dianas biológicas relacionadas con los fármacos betabloqueantes en estudio, la descripción de los efectos fisiológicos de las mismas, el cribado virtual para la determinación de la energía de interacción proteína-ligando y por último la elaboración de la guía para realizar farmacovigilancia activa.

##### **4.1 IDENTIFICACIÓN DE DIANAS BIOLÓGICAS.**

Para el desarrollo de esta etapa se utilizó inicialmente la base de datos “DrugBank” (<https://www.drugbank.ca/>) , en la cual se realizó la búsqueda de los cuatro fármacos betabloqueantes presentes en la Resolución 5857 del 2018 (Plan Obligatorio de Salud de Colombia) y se tomaron los códigos Smile de los mismos; éstos se llevaron a la plataforma de búsqueda de la base de datos “Swiss Target Prediction” (<http://www.swisstargetprediction.ch>), la cual permitió focalizar mediante predicciones moleculares las distintas proteínas sobre las cuales estos fármacos potencialmente presentan acción.



**Figura 4.** Procedimiento de búsqueda de las potenciales dianas biológicas de cada betabloqueante objetivo de estudio.

## 4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS PROTEÍNAS

Posterior a la obtención de los datos arrojados tras la búsqueda de las potenciales dianas biológicas con las que nuestros fármacos pudieran interactuar, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la literatura científica, con el fin de realizar predicciones de los potenciales efectos fisiológicos asociados a estas. Para ello se recaudó información de diferentes plataformas como DrugBank, Uniprot, Protein Data Bank y artículos científicos, entre otros, con el fin de describir la función biológica de cada diana y detallar las posibles modulaciones asociadas a las uniones de las mismas con los ligandos objetos del presente estudio.



**Figura 5.** Procedimiento de búsqueda e identificación de los efectos fisiológicos de las potenciales proteínas correspondientes a cada fármaco.

#### 4.3 ACOPLAMIENTO MOLECULAR PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN PROTEÍNA-LIGANDO.

Para el desarrollo de esta etapa se realizaron exclusiones del listado de dianas obtenidas previamente; se descartaron aquellas responsables del efecto farmacoterapéutico inherente a los fármacos en estudio y del conjunto de proteínas restantes se seleccionaron aquellas identificadas en el servidor “Swiss Target Prediction” (<http://www.swisstargetprediction.ch>) con mayor probabilidad de interactuar con nuestros ligandos; esto con la finalidad de evaluar mediante acoplamiento molecular con el programa “AutoDock Vina” su energía de interacción (Kcal/mol). El procedimiento se realizará por triplicado en docking inverso y sus etapas se describen a continuación:

#### **4.3.1 OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS Y DE LAS PROTEÍNAS CRISTALIZADAS.**

Las estructuras tridimensionales en formato SDF de cada uno de los ligandos seleccionados se obtuvieron de la base de datos Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) con sus respectivos códigos CID, para su posterior optimización.

Las estructuras protéicas de las dianas se obtuvieron de la base de datos Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) en formato PDB para su posterior optimización.

#### **4.3.2 OPTIMIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE LOS LIGANDOS Y ESTRUCTURAS PROTEICAS.**

Las estructuras a evaluar (proteínas), se optimizaron usando el paquete computacional Sybyl-X 2.0 (Tripos, 2007). Para esto se aplicaron métodos de mecánica molecular. Las estructuras cristalizadas de las proteínas inicialmente se prepararon mediante la eliminación de moléculas de agua y otras subestructuras, también se repararon los grupos amida fijándolos a cada aminoácido (Maldonado et al., 2015). Las estructuras resultantes se sometieron a minimización de energía completa por cargas AMBER y al finalizar la optimización, se generaron archivos en formato PDB, los cuales fueron transformados a formato PDBQT por medio del programa AutodockTools 1.5.0 para llevar a cabo el acoplamiento molecular.

Las estructuras 3D de los ligandos se optimizaron (utilizando un campo de fuerza Tripos, cargas Gasteiger-Marsili y una convergencia gradiente de 0,01 kcal/mol) con el Programa Gaussian 0.9 (M.J.Frisch, 2009) y se convirtieron de formato .mol2 a PDBQT con el programa OpenBabel para llevar a cabo los posteriores cálculos de acoplamiento molecular con el programa AutoDock Vina 1.0 (Trott & Olson, 2010).

#### **4.3.3 EVALUACIÓN DE LA AFINIDAD TEÓRICA DE LOS COMPLEJOS PROTEÍNA-LIGANDO USANDO MÉTODOS DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR.**

Los archivos de salida de la anterior etapa metodológica (proteínas y ligandos) fueron acoplados por triplicado para su análisis. El cálculo de los valores de afinidad (kcal/mol) fue realizado utilizando el programa AutoDock Vina 1.0 (Trott & Olson, 2010) y el sitio de acoplamiento para las estructuras de los ligandos se definió estableciendo un cubo con las dimensiones 24x 24 x 24 Å (ángstrom) AutoDockTools 1.5.0 (Cabarcas et al., 2016).

#### **4.3.4 IDENTIFICACIÓN DE LOS RESIDUOS**

Se ejecutaron tres corridas de acoplamiento molecular para cada uno de los ligandos y de cada una se guardó la mejor pose; definiéndose como valor de afinidad teórica para un complejo en particular el promedio de la afinidad de enlace de las mejores poses. Al finalizar se creó un archivo de los complejos para los mejores valores de afinidad por cada fármaco con Sybyl-X. Los residuos del sitio de unión proteína-ligando se definieron usando LigandScout 3.0 y se utilizó PyMOL (Delano, 2002) para su visualización.

#### **4.4 ELABORACIÓN DE LA GUÍA PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA.**

Tomando como base la estructura del FOREAM (INVIMA, 2012) y la información obtenida en las etapas metodológicas anteriores, se llevó a cabo la organización de los datos (resultados de afinidades teóricas e información acerca de roles biológicos de las proteínas halladas) y el posterior desarrollo de una herramienta de chequeo semaforizado, en la cual se recaudan los datos básicos del paciente, información invariable de los fármacos en estudio presentes en el POS y las potenciales reacciones adversas asociadas a cada uno de ellos, permitiendo llevar un registro del proceso de farmacoterapia y realizar con alta eficiencia monitoreos de farmacovigilancia activa en pacientes tratados con fármacos betabloqueantes.

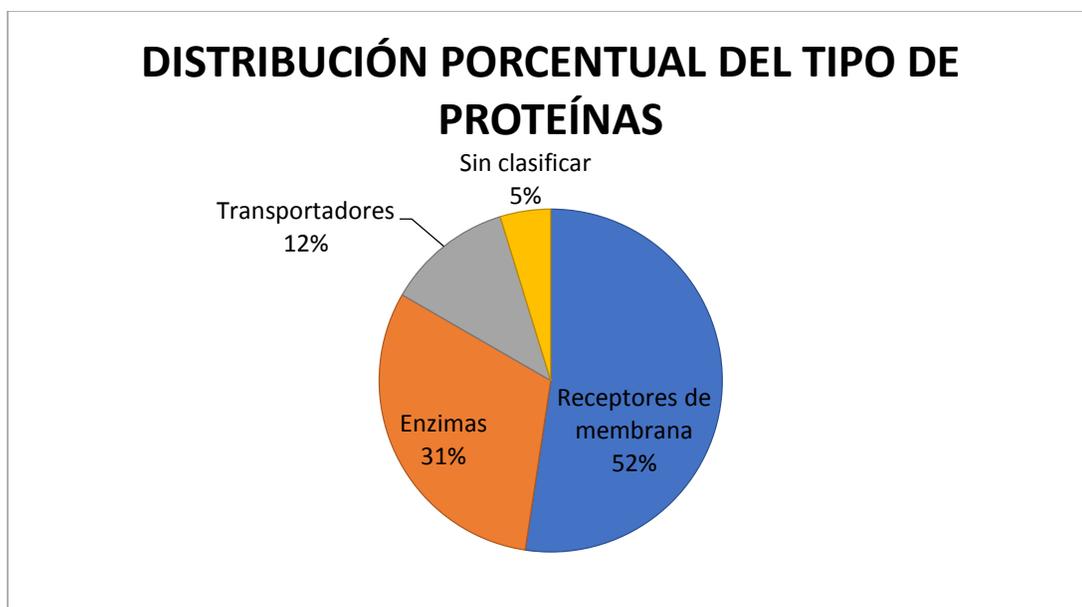
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la metodología propuesta y cumplir correctamente con cada uno de los objetivos se tomó como base la resolución 5857 de 2018 donde se encuentran los medicamentos que pertenecen al Plan Obligatorio de Salud (POS), y en la cual se expide que los betabloqueantes garantizados en tratamientos costeados por el estado son: Carvedilol, Labetalol, Metoprolol y Timolol.

**5.1 RESULTADOS DE LA IDENTIFICACIÓN DE LAS DIANAS BIOLÓGICAS.** En esta etapa se organizaron de forma individual los resultados arrojados por el servidor Swiss Target Prediction, el cual permitió identificar las potenciales proteínas blanco de cada uno de los betabloqueantes en estudio (Ver anexo 9.1).

Tras la búsqueda e identificación de las potenciales dianas biológicas con las que los betabloqueantes en estudio pueden presentar interacción, se obtuvo como resultado un total de 42 proteínas (Ver gráfico 1), de las cuales un 52.3% están representadas por receptores de membrana, cuya función es coordinar y regular las distintas funciones fisiológicas ejercidas por los distintos órganos, a través de sustancias químicas conocidas como mensajeros primarios, dentro de los cuales se encuentran las moléculas de citoquinas, factor de crecimiento, hormonas y neurotransmisores (Universidad Complutense Madrid, 2001).

Un 11.9% por transportadores, un 30.9% por enzimas y un 4.7% representados por proteínas, para las cuales la plataforma Swiss Target Prediction no arrojó clasificación; entre éstas encontramos la proteína asociada a los microtúbulos tau y proteína similar a músculo-ciego 1.



**Gráfico 1.** Distribución porcentual de las proteínas blanco según su clasificación.

## 5.2 RESULTADOS DE LA BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS PROTEÍNAS

Para la ejecución del presente objetivo se realizó una búsqueda en la literatura científica compilada en las bases de datos DrugBank, Uniprot, Protein Data Bank y en artículos científicos, con la finalidad de determinar y detallar el rol fisiológico de cada una de las dianas previamente identificadas y en consecuencia describir las respuestas biológicas asociadas a su bloqueo o estimulación (Ver anexo 9.2). Un resumen de ello se puede observar a continuación:

**Tabla 4.** Efectos fisiológicos asociados a las proteínas en estudio.

FÁRMACO	PROTEÍNA	EFFECTOS FISIOLOGICOS	REFERENCIA
CARVEDILOL	Receptor adrenérgico Beta-2	Antagonismo: relajación del musculo liso bronquial, hipopotasemia, vasoconstricción del musculo liso uterino e hipoglucemia.	(ADRB2 gene & protein, 2018)
	Receptor adrenérgico Beta-1	Disminución de la frecuencia cardíaca	(ADRB1 gene & protein, 2018) (Alhayek, 2018).
	Receptor adrenérgico Alpha-2A	Antagonismo: Hipoglucemia por aumento de la secreción de insulina (Riesgo de diabetes tipo II) Agonismo: Hiperglicemia por supresión en la secreción de insulina.	(ADRA2A gene & protein, 2018) (Ito et al., 2016). (Fagerholm, Scheinin & Haaparanta, 2009).
	Proteína asociada a los microtúbulos tau	Inhibición: Predisposición enfermedad de Alzheimer, predisposición a enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal.	(MAPT gene & protein 2018).
	Receptor adrenérgico Beta-3	Agonismo: Estimulación de la lipolisis, hiperglicemia	(ADRB3 gene & protein, 2018) (Kim-Motoyama H, 1997).
	Receptor de dopamina D(2)	Agonismo: nauseas. Antagonismo: hipofagia, síndrome de la distonía mioclónica, favorecen la motilidad intestinal.	(DRD2 gene & protein, 2018). (Iserm de val & Gazulla, 2018). (Coyotecatl, 2015). (Tejas, Mancilla-Díaz, Florán & Escartín, 2007).
	Receptor adrenérgico Alpha-2B	Epilepsia mioclónica familiar adulta benigna.	(ADRA2B gene & protein, 2017). (De Fusco et al., 2014).
	Receptor adrenérgico Alpha-2C	Antagonismo: hipertrofia cardíaca, hipotensión, estado de alerta en el SNC. Agonismo: Normalización de ritmo cardíaco o bradicardia, disminución de motivación.	(ADRA2C gene & protein, 2018). (Philipp, Brede & Hein, 2009).
	Receptor de dopamina D(1A)	Agonismo: Mediación inflamatoria sistémica y periférica, eliminación de líquidos renales, Antagonismo: aumento de presión renoarterial.	(DRD1 gene & protein, 2018). (Gainetdinov et al., 2018).
	Receptor de dopamina D(4)	Hipoventilación, dolor de espalda, estreñimiento, TOC.	(DRD4 gene & protein, 2018). ("Dysautonomia   Autonomic Nervous

			System Disorders   MedlinePlus", 2018).
	Receptor de dopamina D(1B) (por homología)	Blefarospasmo esencial benigno (BEB).	(DRD5 gene & protein, 2018). (McKusick, 2018).
	Transportador de noradrenalina sodio dependiente	Intolerancia ortostática por deficiencia de NET (OI).	(SLC6A2 gene & protein, 2018). (Chen NH et al, 2004).
	Receptor adrenérgico Alpha-1D	Actividad vasopresora de la aorta.	(ADRA1A gene & protein, 2018). (Kountz et al., 2016).
	Receptor 1D 5-hydroxitriptamina (por homología)	Agonismo: migraña aguda. Antagonismo: Vasodilatación de las arterias cerebrales	(HTR1D gene & protein, 2018). (Syed, 2016).
	Receptor 1B 5-hydroxitriptamina	Agonismo: Migraña, ansiedad. Antagonismo: Depresión	(HTR1B gene & protein, 2018). (Ding, Li & Zhou, 2015).
	Receptor adrenérgico Beta-2	Antagonismo: relajación del musculo liso bronquial hipopotasemia vasoconstricción del musculo liso uterino e hipoglucemia.	(ADRB2 gene & protein, 2018)
	Receptor adrenérgico Beta-1	Disminución de la frecuencia cardíaca	(ADRB1 gene & protein, 2018) (Alhayek, 2018).
	Citocromo P450 2D6	Mayor o menor metabolismo de fármacos, lípidos, esteroides y esteroles.	(CYP2D6 gene & protein, 2018).
<b>LABETALOL</b>	Receptor adrenérgico Beta-3	Agonismo: Estimulación de la lipólisis, hiperglicemia	(ADRB3 gene & protein, 2018) (Kim-Motoyama H, 1997).
	Transportador de noradrenalina sodio dependiente	Intolerancia ortostática por deficiencia de NET (OI).	(SLC6A2 gene & protein, 2018). (Chen NH et al, 2004).
	Receptor adrenérgico Alpha-1D	Actividad vasopresora de la aorta.	(ADRA1A gene & protein, 2018). (Kountz et al., 2016).
	Receptor 2A 5-hydroxitriptamina	Agonismo: Depresión, migraña, epilepsia. Antagonismo: Vasoconstricción	(HTR2A gene & protein, 2018).

		(MalaCards - HTR2A, 2018).
	Receptor 2C 5-hydroxitriptamina	Agonismo: Hipofagia. Antagonismo: Control de Hipotermia, aumento del apetito. (HTR2C gene & protein, 2018). (Weirich, 2019).
	Transportador de serotonina sodio dependiente	(SLC6A4 gene & protein, 2018). (Semionatto, Raminelli, Alvez, Capitelli & Chiguer, 2017). ("fisiología de la serotonina   Farmacologicas's Blog", 2008).
	Receptor adrenérgico Alpha-1A	Agonismo: Midriasis, taquicardia, vasoconstricción. (ADRA1A gene & protein, 2018).
	Receptor adrenérgico Alpha-1B	Agonismo: Suprime la orientación a la membrana nuclear de los miocitos cardíacos, midriasis. (ADRA1A gene & protein, 2018).
	Receptor 2B 5-hydroxitriptamina	Agonismo: vasoconstricción periférico y vaso constricción pulmonar, cefalea, Antagonismo: Ansiedad, depresión. (HTR2B gene & protein, 2018). (McKusick,V, 2014).
	1 Transportador de glicina dependiente de sodio y cloro	Antagonismo del recaptador: hiperglicinemia, encefalopatía de glicina con glicina sérica normal. (SLC6A9 gene & protein, 2018). (Alfadhel et al., 2016).
	Citocromo P450 2J2	Proinflamatorio. (CYP2J2 gene & protein", 2018). (Ochoa, 2014).
	Transportador de dopamina sodio dependiente	(SLC6A3 gene & protein, 2018). (Kniffin, 2018).
	Receptor adrenérgico Beta-2	Antagonismo: relajación del musculo liso bronquial hipopotasemia vasoconstricción del musculo liso uterino e hipoglucemia. (ADRB2 gene & protein, 2018)
	Receptor adrenérgico Beta-1	Disminución de la frecuencia cardíaca (ADRB1 gene & protein, 2018) (Alhayek, 2018).
	Receptor adrenérgico Beta-3	Agonismo: Estimulación de la lipolisis, hiperglicemia (ADRB3 gene & protein, 2018) (Kim-Motoyama H, 1997).
<b>METOPROLOL</b>	1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA	(TDP1 gene & protein 2018). (Pommier Y et al 2015).
		Ataxia espinocerebelosa.

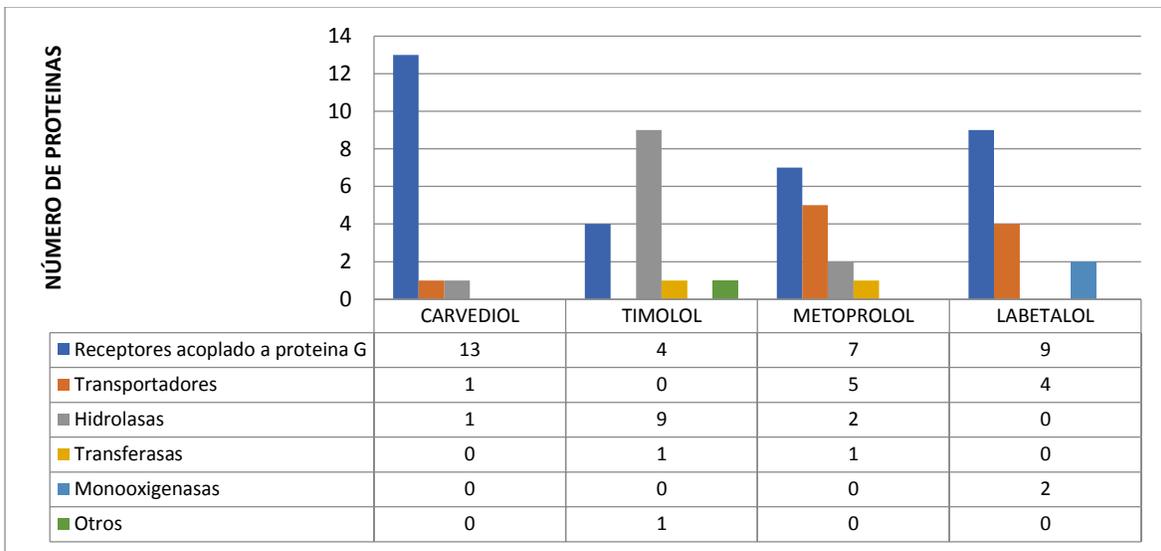
Receptor de adenosina A3	Agonismo: Inhibición de la liberación de noradrenalina desde terminales nerviosos simpáticos periférico, respuesta inflamatoria localizada en tejidos periféricos, cardioprotección, Antagonista: tratamiento del asma bronquial.	(Miwatashi, 2008). (Ijzerman, Fredholm, Jacobson, Linden & Müller, 2018). (Borea, Gessi, Merighi, Vincenzi & Varani, 2018).
Receptor extracelular sensible a calcio	Hipocalcemia hipocalciúrica	(CASR gene & protein, 2018). (McKusick, 2018). (Guarnieri et al., 2010).
Receptor 2A 5-hydroxitriptamina	Agonismo: Depresión, migraña, epilepsia. Antagonismo: Vasoconstricción	(HTR2A gene & protein, 2018). (MalaCards - HTR2A, 2018).
Receptor de histamina H3	Agonismo: Hipofagia Antagonismo: Detención de neurodegeneración, enfermedades inflamatorias, anticonvulsivos.	(HRH3 gene & protein, 2018). (Khanfar MA, 2018).
Escualeno sintetasa	Agonismo: Aumento de Lanosterol (reversión de la catarata), aumento del colesterol (riesgo cardiovascular) Antagonismo: Aumento de Farnesil pirofosfato (aumento de la resorción ósea)	(Zha, Liu, Su, Yuan & Huang, 2016). (Romano et al., 2018). (Yang et al., 2018).
Proteína asociada a los microtúbulos tau	Predisposición enfermedad de Alzheimer, predisposición a enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal.	(MAPT gene & protein 2018).
Transportador de noradrenalina sodio dependiente	Intolerancia ortostática por deficiencia de NET (OI).	(SLC6A2 gene & protein, 2018). (Chen NH et al, 2004).
Transportador de serotonina sodio dependiente	Agonismo: Insomnio, taquicardia, hipotensión. Antagonismo: Hipertensión, Somnolencia, depresión, ansiedad, migraña.	(SLC6A4 gene & protein, 2018). (Semionatto, Raminelli, Alvez, Capitelli & Chiguer, 2017). ("fisiología de la serotonina   Farmacologicas's Blog", 2008).
1 Transportador de glicina dependiente de sodio y cloro	Antagonismo del recaptador: hiperglicinemia, encefalopatía de glicina con glicina sérica normal.	(SLC6A9 gene & protein, 2018). (Alfadhel et al., 2016).
Transportador de dopamina	Parkinsonismo-distonía infantil	

	sodio dependiente		(SLC6A3 gene & protein, 2018). (Kniffin, 2018).
	2 transportador de glicina dependiente de sodio y cloro	Hiperekplexia 3 (HKPX3), Antagonismo: hiperglicinemia (letargo hipotonía, hiperactividad y convulsiones).	(SLC6A5 gene & protein, 2018). (Genetics Home Reference, 2018).
	Receptor adrenérgico Beta-2	Antagonismo: relajación del musculo liso bronquial hipopotasemia vasoconstricción del musculo liso uterino e hipoglucemia.	(ADRB2 gene & protein, 2018)
	Receptor adrenérgico Beta-1	Disminución de la frecuencia cardíaca	(ADRB1 gene & protein, 2018) (Alhayek, 2018).
	Receptor adrenérgico Beta-3	Agonismo: Estimulación de la lipolisis, hiperglicemia	(ADRB3 gene & protein, 2018) (Kim-Motoyama H, 1997).
	Receptor muscarínico de acetilcolina M1	Antagonismo: disminución de la motilidad intestinal Agonismo: secreción de ácido gástrico.	(CHRM1 gene & protein, 2018). (Instituto de Psicofarmacología, 2019).
	Ácido lisosomal lipasa / colesterol éster hidrolasa	Antagonismo: Enfermedad de Wolman.	(LIPA gene & protein, 2018). ("OMIM - LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY", 2018).
	Triacilglicerol lipasa gástrica	Antagonismo: Hipertriglicerinemias. Agonismo: Baja de peso.	(LIPF gene & protein, 2018).
	Miembro de la lipasa N	Ictiosis congénita, autosómica recesiva 8 (ARCI8).	(LIPN gene & protein", 2018).
	Miembro de la lipasa K	No hallado.	(LIPK gene & protein", 2018).
	Miembro de la lipasa M	No hallado.	(LIPM gene & protein", 2018).
	Miembro de la lipasa J	No hallado	(LIPJ gene & protein", 2018).
	1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA	Ataxia espinocerebelosa.	(TDP1 gene & protein 2018). (Pommier Y et al 2015).

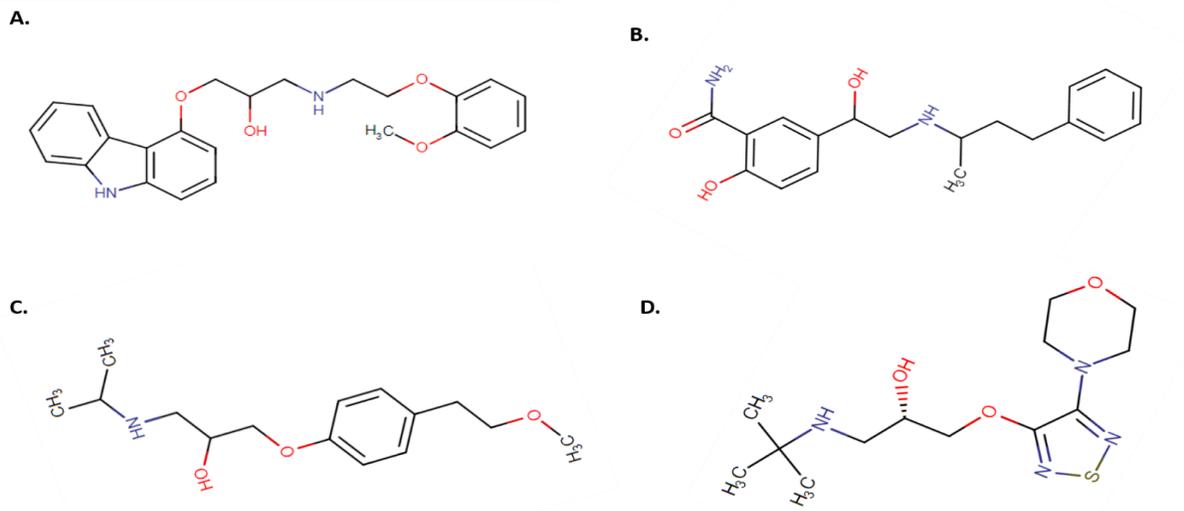
**TIMOLOL**

Colinesterasa	Apnea.	(BCHE gene & protein", 2018).
Acetilcolinesterasa	Agonismo: Alzheimer.	(ACHE gene & protein", 2018). (Zúñiga Santamaría et al., 2018).
Purina nucleósido fosforilasa	Deterioro neurológico.	(PNP gene & protein", 2018). ("OMIN-PURINE NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE DEFICIENCY", 2013).
Proteína similar a músculo-ciego 1	Distrofia miotónica, distrofia corneal endotelial de Fuchs.	(MBNL1 gene & protein, 2018). (Gutiérrez et al., 2019).

La analogía en cuanto a las características estructurales de los fármacos estudiados se puede ver reflejada en las coincidencias que estos presentan en el potencial anclaje con algunas de las proteínas investigadas (Ver gráfico 2); (estos difieren en los extremos de sus estructuras, sin embargo presentan una amina terciaria central en común) (Ver figura 3), lo que explica la divergencia en cuanto a algunas dianas y consigo la variabilidad de los potenciales efectos fisiológicos generados en el organismo tras la interacción proteína-ligando (Ver tabla 5).



**Gráfico 2.** Número de proteínas respecto a fármacos.



**Figura 6.** Estructuras 2D de los fármacos betabloqueantes. A. Carvedilol; Labetalol; C. Metoprolol; D. Timolol.

**Tabla 5.** Coincidencia de proteínas respecto a fármacos.

FÁRMACOS	PROTEÍNAS	EFFECTOS FISIOLÓGICOS
<b>Carvedilol</b> <b>Labetalol</b>	receptor adrenérgico alfa-1D	Actividad vasopresora de la aorta.
<b>Timolol</b> <b>Metoprolol</b>	1 fosfodiesterasa tirosil-DNA	Ataxia espinoocerebelosa.
<b>Metoprolol</b> <b>Carvedilol</b>	proteína asociada a los microtúbulos tau	Inhibición: Predisposición enfermedad de Alzheimer, predisposición a enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal.
<b>Labetalol</b> <b>Metoprolol</b> <b>Carvedilol</b>	transportador de noradrenalina sodio dependiente	Intolerancia ortostática por deficiencia de NET (OI).
	receptor 2A 5-hidroxitriptamina	Depresión, migraña, epilepsia, Vasoconstricción
	transportador de serotonina dependiente de sodio	Agonismo: Insomnio, taquicardia, hipotensión. Antagonismo: Hipertensión, Somnolencia, depresión, ansiedad, migraña.
<b>Metoprolol</b> <b>Labetalol</b>	transportador de glicina dependiente de sodio y cloro 1	Antagonismo del recaptador: hiperglicinemia Encefalopatía de glicina con glicina sérica normal.
	transportador de dopamina sodio dependiente	Parkinsonismo-distonía infantil

Se puede evidenciar en la tabla 5, que los fármacos Carvedilol y Labetalol pueden interactuar potencialmente con el receptor adrenérgico alfa-1D acoplado a proteínas G, el cual media su efecto a través de la entrada de calcio extracelular y es responsable de la vasopresión aórtica (ADRA1A gene & protein, 2018) (Hosoda et al., 2018).

Asimismo encontramos que los fármacos Timolol y Metoprolol potencialmente se acoplan con la proteína 1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA de tipo hidrolasa, la cual se relaciona con

la atrofia del cerebelo, las columnas dorsales, tractos espinocerebelosos y la degeneración de los núcleos del nervio craneal inferior como hallazgos producidos por ataxia espinocerebelosa (Pommier Y et al 2015). Igualmente, que los fármacos Metoprolol y Carvedilol potencialmente se anclan a la proteína asociada a los microtúbulos tau de tipo hidrolasa, la cual promueve el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos y podría estar involucrada en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad neuronal, siendo responsables de la aparición de mareos, fatiga, alteración mental, síncope y taquicardia postural producidos por la intolerancia ortostática (MAPT ene & protein 2018).

El Labetalol, Metoprolol y Carvedilol comparten una potencial unión con el transportador de noradrenalina sodio dependiente, el cual participa en el proceso de recaptación del neurotransmisor en los terminales presinápticos (SLC6A2 gene & protein, 2018), causando en condiciones anormales la intolerancia ortostática por deficiencia de NET (OI) (Chen NH et al, 2004).

Y por último tenemos que los fármacos Metoprolol y Labetalol se ensamblan potencialmente en el receptor 2A 5-hidroxitriptamina acoplado a proteínas G, el cual modula la actividad de los efectores de flujo descendente, causando depresión, migraña, epilepsia y vaso contricción arterial (MalaCards - HTR2A, 2018); además comparten potencial afinidad por el transportador de serotonina dependiente de sodio el cual tiene como función principal en el sistema nervioso central la regulación de la señalización serotoninérgica a través del transporte del neurotransmisor desde la hendidura sináptica hasta el terminal presináptico para su reutilización y es asociada a condiciones como insomnio, taquicardia, hipotensión, hipertensión, somnolencia, depresión, ansiedad y migraña (Semionatto, Raminelli, Alvez, Capitelli & Chiguer, 2017).

Por otro lado, también presentan afinidad por el transportador de glicina dependiente de sodio y cloro 1, el cual participa en la regulación de los niveles de glicina en la neurotransmisión mediada por el receptor NMDA (SLC6A9 gene & protein, 2018) y se encuentra relacionado con un trastorno metabólico grave, autosómico recesivo, caracterizado por artrogriposis múltiple congénita, hiperlaxitud articular, falta de esfuerzo respiratorio neonatal, hipotonía axial, hipertonía con clonus pronunciado y retraso del

desarrollo psicomotor. Los estudios de laboratorio muestran un aumento de la glicina en el LCR y una glicina sérica normal o levemente aumentada (Alfadhel et al., 2016). Y de igual manera se ensamblan con el transportador de dopamina sodio dependiente que juegan un papel en el Parkinsonismo-distonía infantil, el cual es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la aparición infantil de parkinsonismo y distonía. Otras características neurológicas incluyen retraso en el desarrollo global, bradicinesia y signos del tracto piramidal.

### 5.3 RESULTADOS DEL ACOPLAMIENTO MOLECULAR PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN PROTEÍNA-LIGANDO.

Con el objetivo de realizar el cribado virtual se identificaron las estructuras 3D de los ligandos con sus códigos CID (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) (Ver tabla 5), además de sus potenciales proteínas dianas obtenidas con sus respectivos códigos PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) (Ver tablas 6-9). Para el proceso de selección de las proteínas se tuvieron en cuenta aquellas estudiadas en humanos, cristalizadas mediante el método de difracción de rayos-X y con una resolución entre 1.7 y 3Å, ya que éstos criterios se ajustan tanto a los parámetros ideales de medición de los programas a utilizar como a lo propuesto en el presente trabajo investigativo.

**Tabla 6.** Listado de ligandos con sus respectivos códigos CID

LIGANDOS	
FÁRMACO	CÓDIGO CID
Carvedilol	2585
Labetalol	71412
Metoprolol	4171
Timolol	5281056

**Tabla 7.** Potenciales proteínas relacionadas al Carvedilol con sus respectivos códigos PDB

<b>CARVEDILOL</b>			
<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA (Swiss Target Prediction)</b>	<b>CÓDIGO PDB</b>
Proteína asociada a los microtúbulos tau	MAPT	P10636	1I8H
Receptor de dopamina D2	DRD2	P14416	5AER (B,C)
Receptor de dopamina D4	DRD4	P21917	5WIU
Receptor 1B 5-hydroxitriptamina	HTR1B	P28222	4IAQ

**Tabla 8.** Potenciales proteínas relacionadas al Labetalol con sus respectivos códigos PDB

<b>LABETALOL</b>			
<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA (Swiss Target Prediction)</b>	<b>CÓDIGO PDB</b>
Citocromo P450 2D6	CYP2D6	P10635	2F9Q
Receptor 2A 5-hydroxitriptamina	HTR2A	P28223	4OAJ(B)
Receptor 2C 5-hydroxitriptamina	HTR2C	P28335	6BQG
Transportador de serotonina dependiente de sodio	SLC6A4	P31645	5I6X
Receptor 2B 5-hydroxitriptamina	HTR2B	P41595	5TVN

**Tabla 9.** Potenciales proteínas relacionadas al Metoprolol con sus respectivos códigos PDB

<b>METOPROLOL</b>			
<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA (Swiss Target Prediction)</b>	<b>CÓDIGO PDB</b>
1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA	TDP1	Q9NUW8	1RFF
Receptor extracelular sensible a calcio	CASR	P41180	5FBH
Escualeno sintetasa	FDFT1	P37268	1EZP
Proteína asociada a los microtúbulos tau	MAPT	P10636	4FL5 (CADENAS P, Q)
Transportador de serotonina sodio dependiente	SLC6A4	P31645	5I6X(A)

**Tabla 10.** Potenciales proteínas relacionadas al Timolol con sus respectivos códigos PDB

<b>TIMOLOL</b>			
<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA (Swiss Target Prediction)</b>	<b>CÓDIGO PDB</b>
Receptor muscarínico de acetilcolina M1	CHRM1	P11229	5CXV(A)
Triacilglicerol lipasa gástrica	LIPF	P07098	1HLG
1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA	TDP1	Q9NUW8	1RFF
Colinesterasa	BCHE	P06276	1P0I
Acetilcolinesterasa	ACHE	P22303	1B41
Purina nucleósido fosforilasa	PNP	P00491	1PF7 (E)

El acoplamiento molecular entre los fármacos y sus potenciales dianas biológicas obtenidas por el servidor Swiss Target Prediction fue realizado por triplicado a través del programa AutoDock Vina 1.0, el cual arrojó valores de afinidad teórica indicando su energía de interacción; posteriormente éstas se promediaron y el resultado se plasma continuación:

**Tabla 11.** Afinidad teórica de las proteínas asociadas a cada ligando calculada con AutoDock Vina.

FÁRMACOS							
CARVEDILOL		LABETALOL		METOPROLOL		TIMOLOL	
AutoDock Vina							
PROTEÍNAS	AFINIDAD (Kcal/mol ± 0.03)	PROTEÍNAS	AFINIDAD (Kcal/mol ± 0.03)	PROTEÍNAS	AFINIDAD (Kcal/mol ± 0.03)	PROTEÍNAS	AFINIDAD (Kcal/mol ± 0.03)
1I8H	-5,8	2F9Q	-5,8	1EZF	-6,1	1B41	-6,4
4IAQ	-5,5	4OAJ	-5,3	1RFF	-5,6	1HLG	-5,5
5AER	-6,5	5I6X	-9,0	4FL5	-5,0	1P0I	-6,9
5WIU	-5,8	5TVN	-9,3	5FBH	-6,8	1PF7	-4,6
		6BQG	-9,1	5I6X	-7,0	1RFF	-6,3
						5CXV	-7,4

Los resultados del acoplamiento molecular sugieren que al menos teóricamente el Carvedilol, Labetalol, Metoprolol y el Timolol tienen potencial de unirse a proteínas humanas diferentes de sus blancos terapéuticos, con valores de afinidad que van desde -4.6 a -9.3 kcal/mol (Ver tabla 10), lo que nos lleva a pensar que algunas reacciones asociadas a estas interacciones se pueden presentar y traer consigo efectos fisiológicos distintos a los deseados tras iniciar la farmacoterapia con cualquiera de ellos.

Por ejemplo el Carvedilol (presentando valores de afinidad que se encuentran en un rango de -5,5 a -5,8 kcal/mol) presenta potencial interacción con el Receptor 1B 5-hydroxitriptamina, al cual se le atribuyen efectos fisiológicos como la migraña, ansiedad y depresión (Ding, Li & Zhou, 2015) y presenta un 96% de probabilidad estructural de

anclarse a él (Swiss Target Prediction), al igual que sus otras proteínas asociadas; además se podría anclar al receptor de dopamina D(4), asociado a síntomas de hipoventilación, dolor de espalda, estreñimiento y TOC ("Dysautonomia | Autonomic Nervous System Disorders | MedlinePlus", 2018); y por último la proteína asociada a los microtúbulos tau; diana que juega un papel importante en la predisposición al Alzheimer, Parkinson y demencia fronto temporal (MAPT gene & protein 2018).

Del mismo modo el Labetalol (con valores de afinidad electrónica que van de -5,3 a -6,6 kcal/mol), el cual presenta un 96% de probabilidad de unión con toda sus proteínas (Swiss Target Prediction, 2018), se vincula teóricamente al receptor 2C 5-hydroxitriptamina, produciendo hipofagia, controlando la hipotermia y aumentando la sensación de apetito (Weirich, 2019); también se relaciona con el transportador de serotonina dependiente de sodio, generando en el individuo, insomnio, taquicardia, hipotensión, hipertensión, somnolencia, depresión, ansiedad y migraña dependiendo del tipo de modulación que produzca en él (Semionatto, Raminelli, Alvez, Capitelli & Chiguer, 2017). Por último, al receptor 2A 5-hydroxitriptamina al que se le atribuyen síntomas tales como depresión y migraña, así como condiciones de epilepsia y vasoconstricción arterial (MalaCards - HTR2A, 2018).

Asimismo, el Metoprolol (presentando valores de afinidad que se encuentran en un rango de -5,0, a -6,8 kcal/mol), presentaría acoplamiento con la proteína asociada a los microtúbulos tau, provocando una predisposición al Alzheimer, Parkinson y demencia fronto temporal (MAPT gene & protein 2018); a esta se le suma la escualeno sintetasa, proteína asociada a la reversión de la catarata, al riesgo cardiovascular y al aumento de la resorción ósea (Romano et al., 2018). Del mismo modo presenta cierta afinidad con el receptor extracelular sensible a calcio, el cual tiende a modular la hipocalcemia e hipocalciuria (McKusick, 2018) y de forma análoga ocurre con la hidrolasa Fosfodiesterasa tirosil-DNA, la cual produce ataxia espinocerebelosa (Pommier Y et al 2015). Según el servidor Swiss Target Prediction, estas presentan probabilidades de unión con el betabloqueante de 48% para las dos primeras proteínas y valores de 61 y 94% para las últimas proteínas, respectivamente.

Y para finalizar tenemos que el Timolol (presentando valores de afinidad que se encuentran en un rango de -4,6 a -6,4 kcal/mol), se ensambla potencialmente con el triacilglicerol lipasa gástrica que modula la hipertriglicerinemia (LIPF gene & protein, 2018); del mismo modo presentaría anclaje con la proteína 1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA responsable de causar ataxia espinocerebelosa (Pommier Y et al 2015); también se acoplaría con la Colinesterasa, que está asociada a la apnea, de igual forma ocurriría con la acetilcolinesterasa, causante del Alzheimer (BCHE gene & protein", 2018). Y por último lado este ligando presenta posibilidad de interactuar con la purina nucleósido fosforilasa, responsable del deterioro neurológico en individuos (PNP gene & protein", 2018). Los mismos se encuentran en el servidor de cribado virtual con probabilidades de un 10% con excepción de la proteína 1HLG con un valor de 13% de afinidad.

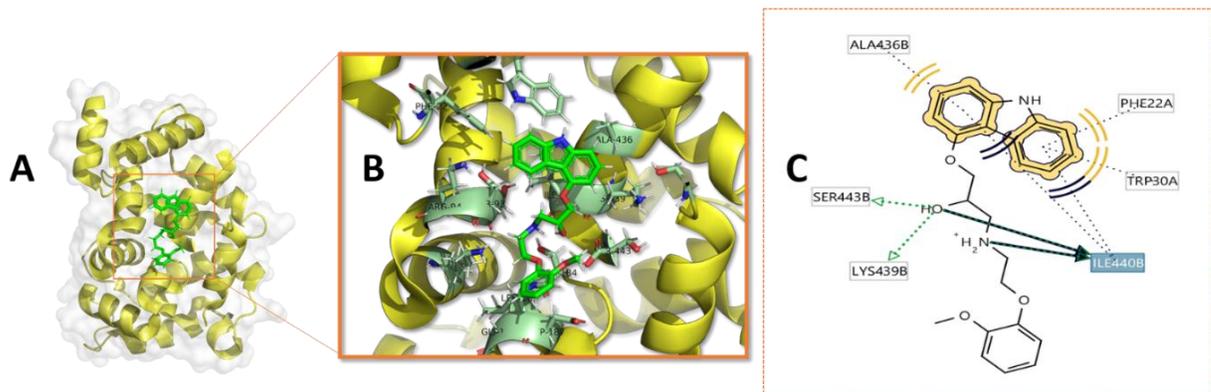
Los valores de afinidad teórica señalados anteriormente indican que las reacciones pueden generarse pero no necesariamente de forma espontánea, razón por la cual se requieren de la realización de estudios más profundos para definirlo; caso contrario a lo que sucede con las proteínas que presentan interacciones con valores de afinidad cercanos y superiores a -7.0 kcal/mol, en las que se encuentran las proteínas; transportador de serotonina dependiente de sodio, receptor 2B 5-hydroxitriptamina y receptor 2C 5-hydroxitriptamina que hacen parte de las potenciales dianas biológicas del fármaco Labetalol. Asimismo, encontramos el Transportador de serotonina sodio dependiente correspondiente al metoprolol y por último el receptor muscarínico de acetilcolina M1 asociado al fármaco Timolol, con afinidades de -9,0; -9,3; -9,1; -7,0 y -7,4 kcal/mol, respectivamente. Lo que generaría que se llevaran a cabo las interacciones de forma espontánea.

A partir de los valores descritos en la tabla 11 se seleccionó la proteína humana con el mejor puntaje de afinidad correspondientes a cada fármaco, observándose que potencialmente los fármacos en estudio interaccionan de manera estable con receptores acoplados a proteínas G y transportadores.

A continuación se muestra la caracterización del sitio activo e identificación de las principales interacciones obtenidas de los servidores Pymol y LigandScout 3.0 acerca de

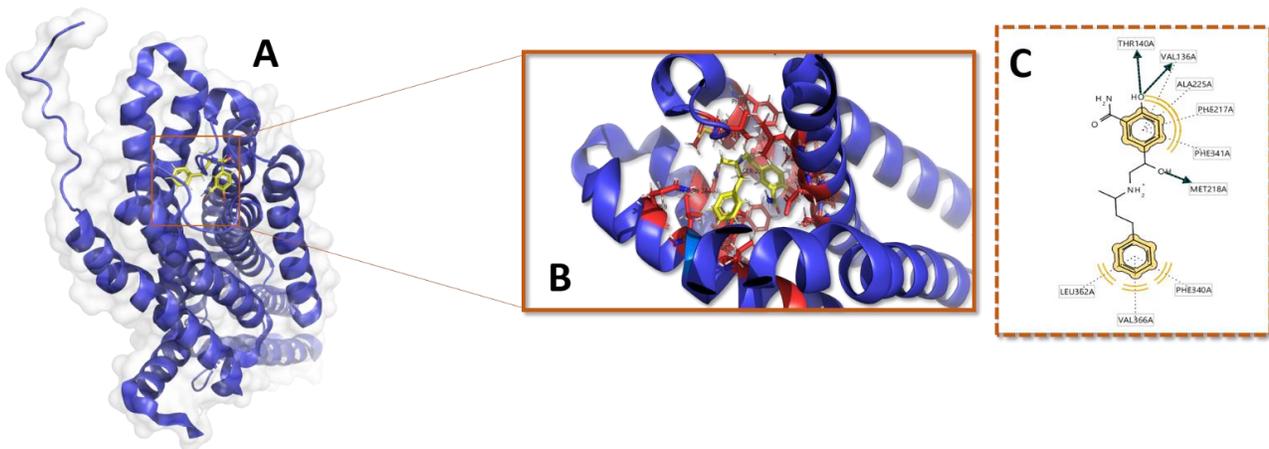
los cuatro mejores complejos proteína-ligando con los mayores valores absolutos de afinidad:

El Carvedilol es un compuesto bloqueador o antagonista de los receptores  $\beta$  que tuvo una mediana afinidad teórica con la proteína receptor de dopamina D2 (PDB: 5AER). El complejo Carvedilol-receptor de dopamina D2 (Ver Figura 7) presentó un valor de -6,5 kcal/mol identificándose la interacción con los residuos ALA436B, TRP30A, LYS439B, PHE22A, SER443B, ILE440B. Para este complejo, las interacciones fueron principalmente de tipo hidrofóbico y puentes de hidrogeno. El sensor de calcio neuronal-1 (NCS-1) es el miembro primordial de la familia de sensores de calcio neuronales de las proteínas de unión al  $\text{Ca}^{2+}$  de la mano EF. Interactúa tanto con el receptor Dopamina D2 (D2R) acoplado a la proteína G (GPCR), que regula su internalización y expresión en la superficie. Los diferentes modos de unión son posibles gracias al sitio de unión del lóbulo C de NCS-1, que adopta conformaciones alternativas en cada complejo. Los residuos C-terminales Ser-178-Val-190 actúan en concierto con la región de bucle EF3 / EF4 flexible para formar efectivamente diferentes sitios de unión a péptidos. (Pandalaneni et al., 2015), lo cual nos hace pensar que es posible una unión a las diferentes conformaciones que adopta este complejo.



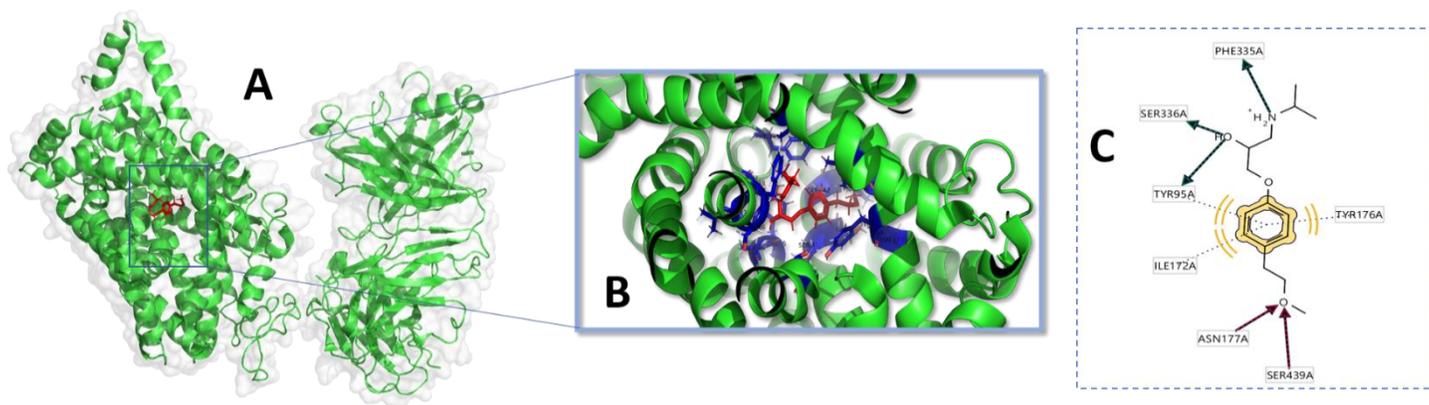
**Figura 7.** Complejo Carvedilol- receptor de dopamina D2 (PDB: 5AER). **A.** Vista de la proteína y el ligando con Pymol. **B.** Sitio de unión con el programa Pymol. **C.** Interacciones con el programa LigandScout.

El Metoprolol es un fármaco que bloquea el receptor  $\beta$  adrenérgico, el cual tuvo una alta afinidad teórica con la proteína transportadora de serotonina dependiente de sodio (PDB: 5I6X). El complejo Metoprolol—transportador de serotonina dependiente de sodio (Ver Figura 8) presentó un valor de  $-7,0$  kcal/mol, identificándose la interacción con los residuos TYR95A, TYR176A, ILE172A, PHE335A, SER336A, ASN177A, SER439A. Para este complejo, las interacciones fueron principalmente tipo hidrofóbico y puentes de hidrogeno. El ligando cocrystalizado de la proteína transportadora de serotonina dependiente de sodio es el 8PR (Paroxetina) perteneciente a una clase de agentes antidepresivos conocidos como inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) (Knox et al., 2011), con el cual presentó interacciones en común como ILE172A y PHE335A. En otras palabras, el Metoprolol se une en el sitio catalítico de la proteína y puede potencialmente modular y propiciar una cascada de señalización celular que podría conducir a la presentación de las siguientes patologías; insomnio, somnolencia, taquicardia, hipotensión, hipertensión, depresión, ansiedad y migraña, los cuales coinciden con los efectos adversos reportados por la literatura en relación a la Paroxetina.



**Figura 8.** Complejo Metoprolol- transportador de serotonina dependiente de sodio (PDB: 5I6X). **A.** Vista de la proteína y el ligando con Pymol. **B.** Sitio de unión con el programa Pymol. **C.** Interacciones con el programa LigandScout.

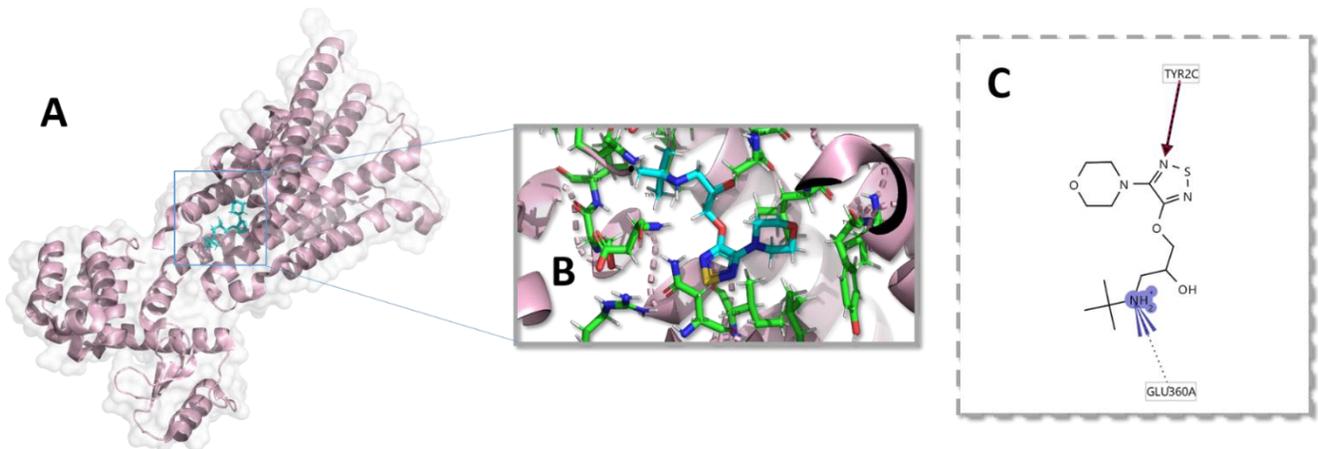
El Labetalol es un fármaco bloqueador Beta y Alfa adrenérgico que tuvo una alta afinidad teórica con el receptor 2B 5-hydroxitriptamina (PDB: 5TVN). El complejo Labetalol-receptor 2B 5-hydroxitriptamina (Ver Figura 9) presentó un valor de -9,3 kcal/mol identificándose la interacción con los residuos TYR140A, VAL136A, ALA225A, PHE217A, PHE341A, MET218A, PHE340A, VAL366A, LEU362A. Para este complejo, las interacciones fueron principalmente de tipo puente de hidrógeno y unas pocas aromáticas. El ligando cocrystalizado del receptor 2B 5-hydroxitriptamina es el 7LD ((8alpha)-N,N-dietil-6-methyl-9,10-didehydroergoline-8-carboxamide), con el que tuvo la interacción del residuo PHE217A en común (Stier and Rarey, 2010); además, dicha interacción también coincide con la visualizada en el complejo de la proteína con su ligando endógeno (Serotonina). En otras palabras, el Labetalol se une en el sitio catalítico de la proteína y puede potencialmente modular toda una cascada de señalización celular que podría conducir a la presentación de reacciones como vasoconstricción periférica y vasoconstricción pulmonar, cefalea, ansiedad y depresión.



**Figura 9.**Complejo Labetalol- receptor 2B 5-hydroxitriptamina (PDB: 5TVN). **A.** Vista de la proteína y el ligando con Pymol. **B.** Sitio de unión con el programa Pymol. **C.** Interacciones con el programa LigandScout.

El Timolol es un betabloqueador de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  adrenérgicos que tuvo una alta afinidad teórica con el receptor muscarínico de acetilcolina M1 (PDB: 5CXV). El complejo Timolol-receptor muscarínico de acetilcolina M1 (Ver Figura 10) presentó un

valor de -7,4 kcal/mol identificándose la interacción con los residuos TYR2C - GLU360A. Para este complejo, las interacciones fueron principalmente tipo hidrofóbico y puentes de hidrogeno. El ligando cocrystalizado del receptor muscarínico de acetilcolina M1 es el 0HK (Tiotropio) el cuales es un broncodilatador, con el cual tuvo la interacción del residuo TYR2C en común (Stier and Rarey, 2010). En otras palabras, el Timolol se une en el sitio catalítico de la proteína y puede potencialmente modular toda una cascada de señalización celular que podría empeorar la condición del paciente.



**Figura 10.** Complejo Timolol-receptor muscarínico de acetilcolina M1 (PDB: 5CXV). (D). **A.** Vista de la proteína y el ligando con Pymol. **B.** Sitio de unión con el programa Pymol. **C.** Interacciones con el programa LigandScout.

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, se podría inferir que las proteínas 5TVN, 5CXV, 5I6X, 5AER; son las que mayor probabilidad presentan de modular las funciones asociadas a los efectos fisiológicos correspondientes a su determinada diana, sin embargo no se puede descartar que las proteínas con valores de afinidad teórica superiores a -7,0 y menores a -6,5 kcal/mol (Ver tabla 12) puedan acoplarse con los ligandos en estudio provocando la aparición de efectos no deseados en la farmacoterapia de un paciente.

**Tabla 12.** Efectos fisiológicos más probables.

FÁRMACO	PROTEÍNA		EFECTO FISIOLÓGICO
	CÓDIGO PDB	AFINIDAD kcal/mol	
CARVEDIOL	5AER	-6,5	Agonismo: náuseas. Antagonismo: hipofagia, síndrome de la distonía mioclónica, favorecen la motilidad intestinal.
	5I6X	-9,0	Agonismo: Insomnio, taquicardia, hipotensión. Antagonismo: Hipertensión, Somnolencia, depresión, ansiedad, migraña.
LABETALOL	6BQG	-9,1	Agonismo: Hipofagia. Antagonismo: Control de Hipotermia, aumento del apetito.
	5TVN	-9,3	Agonismo: vasoconstricción periférico y vaso constricción pulmonar, cefalea, Antagonismo: Ansiedad, depresión.
METOPROLOL	5FBH	-6,8	Hipocalcemia hipocalciúrica
	5I6X	-7,0	Agonismo: Insomnio, taquicardia, hipotensión. Antagonismo: Hipertensión, Somnolencia, depresión, ansiedad, migraña.
TIMOLOL	1P0I	-6,9	Apnea.
	5CXV	-7,4	Antagonismo: disminución de la motilidad intestinal Agonismo: secreción de ácido gástrico.

**1P0I:** Colinesterasa, **5CXV:** Receptor muscarínico de acetilcolina M1, **5I6X:** Transportador de serotonina sodio dependiente, **5FBH:** Receptor extracelular sensible a calcio, **5TVN:** Receptor 2B 5-hydroxitriptamina, **6BQG:** Receptor 2C 5-hydroxitriptamina, **5I6X:** Transportador de serotonina sodio dependiente, **5AER:** Receptor de dopamina D (2).

Adicionalmente se realizó una verificación de afinidad teórica que presentan cada una de estas proteínas con sus ligandos endógenos (Ver tabla 13) y se logró evidenciar que sus valores se encuentran por debajo en relación a los valores arrojados por el programa AutoDock Vina referente a los complejos formados entre ellas y los fármacos en estudio. Lo que podría deberse a que en condiciones fisiológicas las interacciones entre sustancias endógenas y proteínas tienen la posibilidad de generarse (de forma no espontánea) gracias a la intervención de enzimas, metales o cofactores que facilitan su unión.

**Tabla 13.** Comparación de afinidades teóricas Fármaco-Proteína y Ligando endógeno-Proteína.

PROTEÍNA (PDB)	FÁRMACO	AFINIDAD kcal/mol	PROTEÍNA (PDB)	LIGANDO ENDÓGENO	AFINIDAD kcal/mol
5AER	CARVEDILOL	-6,5	5AER	DOPAMINA	-5,2
5I6X		-9	5I6X		-6,9
6BQG		-9,1	6BQG		-5,9
5TVN	LABETALOL	-9,3	5TVN	SEROTONINA	-6,4
5FBH		-6,8	5FBH	Ca <sup>++</sup>	-6,1
5I6X	METOPROLOL	-7	5I6X	SEROTONINA	-6,9
1POI		-6,9	1POI		-4,3
5CXV	TIMOLOL	-7,4	5CXV	ACETILCOLINA	-4,2

**1POI:** Colinesterasa, **5CXV:** Receptor muscarínico de acetilcolina M1, **5I6X:** Transportador de serotonina sodio dependiente, **5FBH:** Receptor extracelular sensible a calcio, **5TVN:** Receptor 2B 5-hydroxitriptamina, **6BQG:** Receptor 2C 5-hydroxitriptamina, **5I6X:** Transportador de serotonina sodio dependiente, **5AER:** Receptor de dopamina D (2).

El método de acoplamiento molecular implementado fue validado tomando como muestra de estudio los complejos formados entre las proteínas presentes en la anterior tabla y sus ligandos endógenos; los resultados reflejan que los valores de la desviación media cuadrática (RMSD) (Ver tabla 14) oscilan entre 0.231616 y 1.173579Å y se encuentran dentro del valor límite de referencia < 2.0 Å (Ahumado, Velásquez & Vivas, 2017), lo que indica que los resultados de acoplamiento obtenidos a lo largo del estudio son válidos y que en consecuencia el análisis de relación entre los potenciales efectos adversos encontrados y los valores de afinidades teóricas está fundamentado.

**Tabla 14.** Validación del método.

<b>COMPLEJO</b>	<b>RMSD (Å)</b>
Serotonina – 5TVN	0.231616
Serotonina – 5I6X	0.408966
Dopamina – 5AER	0.488641
Serotonina – 6BQG	0.808793
Acetilcolina – 1P0I	0.866953
Acetilcolina –5CXV	1.173579

Algunos “potenciales” efectos adversos encontrados, como náuseas, insomnio, mareos, cefaleas, depresión, estreñimiento, taquicardia y bradicardia, relacionados en su mayoría con las proteínas 5AER, 5I6X, 5CXV han sido reportados en la literatura y se encuentran descritos actualmente como efectos adversos asociados a los fármacos betabloqueantes en estudio. Esto se conoce gracias al enlace de reportes a cerca de la incidencia de los mismos, sin embargo, no fueron hallados estudios previos en los que se determinara su causalidad. A demás, los resultados obtenidos sugieren que tanto por homología estructural como por afinidad, también se pueden presentar reacciones como ansiedad, vasoconstricción pulmonar, hipertensión, hipocalcemia, hipocalciuria, apnea, hipofagia y síndrome de distonía mioclónica, las cuales no se encuentran reportadas como EAM’s que se puedan generar tras la administración de estos fármacos; por otra parte, los bajos valores de afinidad obtenidos de los complejos ligando endógeno-proteína colocan bajo consideración el hecho de que algunos potenciales eventos indeseados (de los fármacos en estudio), tales como demencia fronto temporal, epilepsia, aumento de la resorción ósea, predisposición a la hipertriglicerinemias y Alzheimer relacionados con valores teóricos por encima de -6,5 kcal/mol podrían llegar a generarse.

Asimismo, cabe resaltar que por metodología del presente estudio se descartó para el análisis algunas dianas biológicas (Ver anexo 9.3) no localizadas en Protein Data Bank o no encontrados bajo las especificaciones de los criterios de exclusión establecidos (como aquellas estudiadas en humanos, cristalizadas mediante el método de difracción de rayos-X y con una resolución entre 1.7 y 3Å). Sin embargo, se podrían anexar en trabajos similares aplicándoles métodos de homología que posibiliten su estudio, lo cual resultaría interesante, puesto que algunas de ellas están implicadas en el desarrollo de patologías como Parkinsonismo, Alzheimer, dolor de espalda y la presencia de sarpullido acompañado de comezón (Borea, Gessi, Merighi, Vincenzi & Varani, 2018), condición reportada como efecto adverso del Metoprolol y que podría relacionarse con la estimulación del receptor de histamina H3 (Khanfar MA, 2018); y por último el aumento de la presión renoarterial, potencialmente ocasionada por modulación del receptor de dopamina D1A (DRD1 gene & protein, 2018), la cual ha sido reportada como reacción adversa del Carvedilol (Gainetdinov et al., 2018); todo según lo encontrado durante el desarrollo de la revisión bibliográfica efectuada en el objetivo número dos.

Como se pudo observar, las proteínas halladas por cribado virtual están involucradas en diversas patologías y los procesos moduladores de las mismas, podrían explicar algunos de los efectos indeseados que se presentan durante la administración de fármacos betabloqueantes y que hasta el momento no han sido atribuidos a ellos.

Hasta el día de hoy, aunque se tienen conocimientos de los mecanismos de acción de estos fármacos, hay mucho por descubrir sobre los efectos adversos que estos puedan provocar, por lo tanto, es de suma importancia seguir realizando indagaciones científicas acerca de su acción a nivel de otras proteínas con las que pudieran interaccionar; esto con el fin de tener un conocimiento más preciso y amplio que explique las principales causas de sus efectos secundarios y/o benéficos como el control de la hipotermia en procesos quirúrgicos reportado en el estudio de Weirich, 2018 sobre protocolo de calentamiento en el quirófano y la potencial reversión de las cataratas (Yang et al., 2018) halladas como efecto de la modulación de la enzima escualeno sintetasa.

Con el auge de los servidores y programas bioinformáticos se han logrado grandes avances gracias a la velocidad y el bajo costo de los procesos, facilitando el arduo camino para llegar a la fase de experimentación, con argumentos más claros de acuerdo con los resultados teóricos obtenidos; además, se puede dar un enfoque hacia la farmacia hospitalaria, lo que generaría un gran impacto social, acortando los tiempos para definir los aspectos de seguridad de los medicamentos, en la previsión de reacciones adversas medicamentosas y el mejoramiento del proceso farmacoterapéutico, contribuyendo en la mejora de la adherencia al tratamiento, aumentando la confianza del paciente en el sistema de salud y consigo el notorio cambio en la calidad de vida de los mismos, lo que además cooperaría con la optimización en relación con la disposición de los presupuestos del sistema de salud.

#### **5.4 ELABORACIÓN DE LA GUÍA PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA.**

La información recopilada en los objetivos iniciales de la metodología se utilizó en la construcción de una herramienta de apoyo para la detección de reacciones adversas por medio de la implementación de seguimientos de farmacovigilancia activa.

Con la ayuda del servidor Swiss Target Prediction se obtuvo un listado de las potenciales proteínas relacionadas con cada fármaco en estudio; a partir de ahí se realizó una búsqueda bibliográfica con la finalidad de conocer y describir los roles biológicos correspondientes a cada una de ellas y por último realizar acoplamiento molecular entre cada complejo formado, para analizar los datos de afinidad teórica de cada uno de ellos, lo cual fue de utilidad en la determinación del grado de probabilidad existente de que dichas interacciones se presenten y den lugar al conjunto de acciones moduladas por cada diana. Con base en ello se diseñó una herramienta; la cual se organizó en forma de un instrumento de chequeo que contiene tanto las potenciales reacciones adversas reportadas como las que no lo han sido, entre las cuales se encuentran, aquellas relacionadas con un alto y un bajo valor de afinidad teórica, además de aquellos efectos adversos asociados a proteínas que no se encontraron cristalizadas pero que podrían

generar efectos de relevancia clínica y así mismo la información personal del paciente que se encuentra requerida en el formato del FOREAM. Esta está diseñada bajo una nemotecnia de semaforización para ser aplicada a pacientes tratados con betabloqueantes, prever la aparición de efectos adversos relacionados con su administración y contribuir con la determinación de la causalidad de los efectos que estos puedan provocar en el paciente durante la farmacoterapia; el resultado obtenido se encuentra detallado en el anexo 9.4.

## 6. CONCLUSIONES

- En total cuarenta y dos proteínas interaccionan teóricamente con los Betabloqueantes objeto de estudio, sin embargo, solo 7.1% de ellas son responsables de sus efectos terapéuticos, mientras que el 92.9% restante no se encuentran reportadas como dianas correspondientes a los fármacos.
- Reacciones como insomnio, náuseas, mareos, cefaleas, depresión, estreñimiento, taquicardia y bradicardia, actualmente reportados como efectos adversos relacionados con los fármacos betabloqueantes, podrían tener una relación de causalidad asociada con las proteínas 5AER, 5I6X, 5CXV.
- Reacciones tales como ansiedad, vasoconstricción pulmonar, hipertensión, apnea, hipofagia y síndrome de distonía mioclónica, no reportadas como EAM's asociados a los fármacos en estudio podrían ser generadas tras la administración de ellos y tener una relación de causalidad asociada a las proteínas 5AER, 4IAQ, 5FBH, 1P0I, 6BQG, AOAJ.
- Los bajos valores de afinidad obtenidos de los complejos ligando endógeno-proteína colocan bajo consideración el hecho de que algunos potenciales eventos indeseados, tales como demencia fronto temporal, epilepsia, aumento de la resorción ósea, predisposición a la hipertriglicerinemias y Alzheimer relacionados con valores teóricos por encima de  $-6,5$  kcal/mol podrían llegar a generarse.

- El formato realizado en el presente estudio fue diseñado en forma de una herramienta de chequeo semaforizado que incluye, las potenciales reacciones adversas reportadas, como las que no lo han sido, entre las cuales se encuentran aquellas con altos y bajos valores de afinidad teórica, además de aquellos efectos adversos asociados a proteínas que no se encontraron cristalizadas pero que podrían generar efectos de relevancia clínica.
- Todos los resultados obtenidos son probabilidades y dependen de las características de los medicamentos y/o de las características y de las condiciones de cada paciente, por lo que no se puede determinar que todos estos efectos adversos ocurran en todos los pacientes.

## **7. RECOMENDACIONES**

- Realizar homología para aquellas proteínas que no se hallaron cristalizadas en la base de datos PDB y de las cuales se encontraron potenciales reacciones adversas de relevancia clínica que no han sido reportadas en la actualidad; por ello sería importante llevar a cabo su respectivo acoplamiento molecular con los fármacos objetivos del presente estudio, con el fin de determinar sus energías de interacción.
- Teniendo en cuenta la información recopilada en el presente informe se sugiere aplicar por un periodo mínimo de un año, el formato para detección de reacciones adversas; con la finalidad de valorar su grado de utilidad en los procesos farmacoterapéuticos. Este proceso debe ser llevado a cabo por un profesional de la salud capacitado.
- Realizar estudios de predicción molecular enfocados en realizar farmacovigilancia activa a pacientes tratados con otros grupos farmacológicos.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. (Red CIMLAC), R. (2016). *Avances del programa nacional de uso racional de medicamentos en Colombia*. 2nd ed. [ebook] Available at: <http://www.med.unlp.edu.ar/centros/cufar/publicACIONES/2do%20boletin%203%20redes%20ESP.pdf> [Accessed 17 Sep. 2018].
2. ACHE - Acetylcholinesterase precursor - Homo sapiens (Human) - ACHE gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P22303>
3. ADRA1A - Alpha-1A adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRA1A gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P35348>
4. ADRA1B - Alpha-1B adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRA1B gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P35368>
5. ADRA1D - Alpha-1D adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRA1D gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P25100>
6. ADRA2A - Alpha-2A adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRA2A gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P08913>
7. ADRA2B - Alpha-2B adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRA2B gene & protein. (2017). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P18089>
8. ADRA2C - Alpha-2C adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRA2C gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P18825>
9. ADRB1 - Beta-1 adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRB1 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P08588>
10. ADRB2 - Beta-2 adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRB2 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P07550>
11. ADRB3 - Beta-3 adrenergic receptor - Homo sapiens (Human) - ADRB3 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P13945>
12. Ahumado, M., Velásquez, M., & Vivas, R. (2017). VIRTUAL SCREENING: IDENTIFICATION OF COMPOUNDS WITH POSSIBLE QUORUM SENSING AGONISTIC ACTIVITY IN *Pseudomonas aeruginosa*. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v24n2/0121-4004-vitae-24-02-00089.pdf>

13. Alfadhel, M., Nashabat, M., Qahtani, H., Alfares, A., Mutairi, F., y Shaalan, H. et al. (2016). La mutación en SLC6A9 que codifica un transportador de glicina causa una nueva forma de hiperglicemia no cetósica en humanos.
14. Alhayek, S. (2018). Beta 1 Receptors - PubMed - NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30422499>
15. Alvarez Crespo, A., Alonso Carbonell, L., Yara Alos, I., GarciaMilian, A., & Marrero Miragaya, M. (2015). Characterization of adverse events during the treatment with heberprot-p® in four cuban provinces. *HORIZONTE SANITARIO*, 14(2), 42. doi: 10.19136/hs.v14i2.950
16. Bajaj, R., Sharma, V., & Kumar, V. (2014). Pharmacophore mapping: Prediction of BCR–ABL kinase inhibitory activity of  $\alpha$ -benzylthio chalcones. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 52(1), 103-108. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bfopcu.2013.10.001>
17. BCHE - Cholinesterase precursor - Homo sapiens (Human) - BCHE gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P06276>
18. Ben Bacha A, e. (2018). Inhibitory effects of various solvent extracts from Rhamnus frangula leaves on some inflammatory and metabolic enzymes. - PubMed - NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403596>
19. BERJÓN REYERO, J. (2006). *Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica* [Ebook] (14th ed.). Pamplona: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA. HOSPITAL DE NAVARRA. Retrieved from [http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/bit\\_4\\_del\\_2006\\_betabloqueadores\\_en\\_c\\_ardiovascular\\_su\\_uso.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/bit_4_del_2006_betabloqueadores_en_c_ardiovascular_su_uso.pdf)
20. BIOINFORMATICA NOVATOS. [silvioalejandro.tripod.com](http://silvioalejandro.tripod.com). Retrieved 14 March 2018, from <http://silvioalejandro.tripod.com/>
21. Bocchini, C. (2018). OMIM Entry - # 617936 - BUTYRYLCHOLINESTERASE DEFICIENCY; BCHED. Retrieved from <http://www.omim.org/entry/617936>
22. Borea, P., Varani, K., Gessi, S., Merighi, S., y Vincenzi, F. (2018). *Los receptores de adenosina* (98ª ed.). Cham: Springer International Publishing.

23. CASR - precursor extracelular del receptor sensor de calcio - Homo sapiens (humano) - gen CASR y proteína. (2019). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/P41180>
24. Castro Bolívar, J. F. Evaluación del impacto de la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico con énfasis en la farmacovigilancia activa en una clínica de tercer nivel en Barranquilla (Colombia). Granada: Universidad de Granada, 2018. [<http://hdl.handle.net/10481/49315>]
25. Chacon, G. (2014). Betabloqueantes. Fundaciondelcorazon.com. Retrieved 13 March 2018, from <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/betabloqueantes.html>
26. CHRM1 - Muscarinic acetylcholine receptor M1 - Homo sapiens (Human) - CHRM1 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P11229>
27. Coltell, Ó. (2018). La disciplina de Bioinformática: definición y caracterización. [ebook] Available at: [http://www.conganat.org/seis/is/is43/IS43\\_29.pdf](http://www.conganat.org/seis/is/is43/IS43_29.pdf) [Accessed 8 Mar. 2018].
28. coyotecatl. (2015). Antagonistas dopaminergicos d2. Obtenido de <https://es.slideshare.net/Cuestzplaltzin/antagonistas-dopaminergicos-d2>
29. CYP2D6 - Cytochrome P450 2D6 - Homo sapiens (Human) - CYP2D6 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P10635>
30. CYP2J2 - Cytochrome P450 2J2 - Homo sapiens (Human) - CYP2J2 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P51589>
31. De Fusco, M., Vago, R., Striano, P., Di Bonaventura, C., Zara, F., Mei, D., Kim, MS, Muallem, S., Chen, Y., Wang, Q., Guerrini, R., Casari, G. (2014). The  $\alpha$ 2B-adrenergic receptor is mutant in cortical myoclonus and epilepsy. Retrieved from <https://reference.medscape.com/medline/abstract/24114805>
32. De la Rosa Cabrera, C. (2018). *Propuesta para la creación de un centro departamental de farmacovigilancia en el distrito de Barranquilla, departamento del Atlántico*. Colombia: Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10596/18414>
33. Delano, W. L. (2002). The PyMOL Molecular Graphics System, from <http://www.pymol.org>

34. DESARROLLO METODOLÓGICO DE LOS PROCESOS GENERALES DE DEPURACION Y ORDENAMIENTO DE TECNOLOGIAS EN SALUD A EVALUAR, AUMENTO DE COBERTURA Y SUPRESIÓN PARA EFECTOS DE LA ACTUALIZACION DEL POS 2013. (2013). [ebook] Bogotá: DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE BENEFICIOS, COSTOS Y TARIFAS DEL ASEGURAMIENTO EN SALUD. Available at: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/depuracion-y-ordenamiento-de-tecnologias-2013.pdf> [Accessed 6 Sep. 2018].
35. Diaz, A. (2011). Rol Actual de los Betabloqueantes en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial [Ebook]. Buenos Aires. Retrieved from <http://www.researchgate.net/>
36. Díaz, T., Fernández, F., & Ruíz, J. (2016). PACIENTE CON HIPERTENSIÓN Y CONVULSIONES [Ebook] (10th ed.). RevistaAtalayaMedica. Retrieved from <http://atalayamedica.comteruel.org/index.php/revista/article/view/154/163>
37. Ding, S., Li, L., y Zhou, F. (2015). Inhibición robusta del receptor 5-HT1B de serotonina presináptica de la producción de estriatonigral y su sensibilización mediante el tratamiento crónico con fluoxetina. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25787955>
38. DRD1 - D(1A) dopamine receptor - Homo sapiens (Human) - DRD1 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P21728>
39. DRD2 - D (2) receptor de dopamina - Homo sapiens (humano) - DRD2 gen y proteína. (2018). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/P14416>
40. DRD4 - D(4) dopamine receptor - Homo sapiens (Human) - DRD4 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P21917>
41. DRD5 - D(1B) dopamine receptor - Homo sapiens (Human) - DRD5 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P21918>
42. Dysautonomia | Autonomic Nervous System Disorders | MedlinePlus. (2018). Retrieved from <https://medlineplus.gov/autonomicnervoussystemdisorders.html>
43. Elles Jiménez, H., Mendoza Coronado, A., Alvis Amador, A., & Mercado Camargo, J. (2018). Acoplamiento molecular de cannabidiol y análogos sobre receptores del

sistema endocannabinoide, receptor de serotonina 5HT1A y receptor vaniloide de potencial transitorio TRVP.

Retrieved from <http://190.242.62.234:8080/jspui/handle/11227/5227>

44. Fagerholm, V., Scheinin, M., & Haaparanta, M. (2009).  $\alpha$ 2A-Adrenoceptor antagonism increases insulin secretion and synergistically augments the insulinotropic effect of glibenclamide in mice.
45. fisiología de la serotonina | Farmacologicas's Blog. (2008). Retrieved from <https://farmacologicas.wordpress.com/tag/fisiologia-de-la-serotonina/>
46. Gainetdinov, R., Beaulieu, J., Borrelli, E., Carlsson, A., Caron, M., & Espinoza, S. et al. (2018). D1 receptor | Dopamine receptors | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. Retrieved from <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=214>
47. Gao ZG, Ye K, Göblyös A, Ijzerman AP, Jacobson KA (2008). "Modulación flexible de la eficacia agonista en el receptor de adenosina A3 humano por el potenciador alostérico de imidazoquinolina LUF6000" . BMC Farmacología . 8 : 20. doi : 10.1186 / 1471-2210-8-20.
48. Garcia, G. (2016). Buenas prácticas de farmacovigilancia del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Sistema Español de Farmacovigilancia Humana. Retrieved from <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
49. Gaztañaga, L., Marchlinski, F., & Betensky, B. (2012). Mecanismos de las arritmias cardiacas. Revista Española De Cardiología, 65(2), 174-185. doi: 10.1016/j.recesp.2011.09.018
50. Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. academic.oup.com. Retrieved 13 March 2018, from <https://academic.oup.com/nar/article/42/W1/W32/2435215>
51. Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: A web server for target prediction of bioactive small

molecules. Nucleic Acids Research, 42(W1), 32–38.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gku293>

52. Ghoshal A, e. (2018). Identification of novel  $\beta$ -lactams and pyrrolidinone derivatives as selective Histamine-3 receptor (H3R) modulators as possible anti-obesity agents. - PubMed - NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29704723>
53. Guarnieri, V., Canaff, L., Yun, F., Scillitani, A., Battista, C., y Muscarella, L. et al. (2010). Mutaciones del receptor sensible al calcio (CASR) en estados hipercalcémicos: estudios de una única clínica endocrina durante tres años. Obtenido de <http://www.omim.org/entry/145980#21>
54. Gutierrez, G., Díaz, J., Almendrote, M., Azriel, S., Barcena, J., Cabezudo, P., & Camacho, A. (2019). Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. Retrieved from <https://www.medscape.com/medline/abstract/30685181>
55. Hartz, P. (2011). OMIM Entry - \* 613922 - LIPASE FAMILY, MEMBER K; LIPK. Retrieved from <http://www.omim.org/entry/613922?search=Lipase%20member%20K%20&highlight=member%20k%20lipase>
56. Hosoda, C., Tanoue, A., Shibano, M., Tanaka, Y., Hiroshima, M., & Koshimizu, T. et al. (2018). Correlation between vasoconstrictor roles and mRNA expression of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes in blood vessels of genetically engineered mice.
57. HRH3 - Histamine H3 receptor - Homo sapiens (Human) - HRH3 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9Y5N1>
58. HTR1B - 5-hydroxytryptamine receptor 1B - Homo sapiens (Human) - HTR1B gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P28222>
59. HTR1D - 5-hydroxytryptamine receptor 1D - Homo sapiens (Human) - HTR1D gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P28221>
60. HTR2A - 5-hidroxitriptamina receptor 2A - Homo sapiens (humano) - HTR2A gen y proteína. (2018). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/P28223>
61. HTR2B - 5-hydroxytryptamine receptor 2B - Homo sapiens (Human) - HTR2B gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P41595>

62. HTR2C - precursor 2C del receptor de 5-hidroxitriptamina - Homo sapiens (humano) - gen y proteína HTR2C. (2018). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/P28335>
63. IJzerman, A., Fredholm, B., Jacobson, K., Linden, J., & Müller, C. (2018). Adenosine receptors | G protein-coupled receptors | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. Retrieved from <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=3>
64. IniestaManjavacas, A., & López Sendón, J. (2017). Generalidades de las miocardiopatías. Miocardiopatía hipertrófica. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(43), 2548-2560. doi: 10.1016/j.med.2017.10.011
65. Instituto de Psicofarmacología. (2019). Receptores de acetilcolina: muscarínicos y nicotínicos - Instituto de Psicofarmacología. [online] Available at: <http://psicofarmacologia.com/receptores-acetilcolina-muscarinicos-nicotinicos> [Accessed 13 Dec. 2018].
66. Iserm de val, I., y Gazulla, J. (2018). Distonía mioclónica y ataxia cerebelosa en la autoinmunidad antiglutámico-descarboxilasa. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.004>
67. Ito, K., Dezaki, K., Yoshida, M., Yamada, H., Miura, R., & Rita, R. et al. (2016). Endogenous  $\alpha$ 2A-Adrenoceptor-Operated Sympathoadrenergic Tones Attenuate Insulin Secretion via cAMP/TRPM2 Signaling.
68. Kagebayashi, T., Kontani, N., Yamada, Y., Mizushige, T., Arai, T., Kino, K., & Ohinata, K. (2018). Novel CCK-dependent vasorelaxing dipeptide, Arg-Phe, decreases blood pressure and food intake in rodents.
69. Khanfar MA, e. (2018). Design, synthesis, and biological evaluation of novel oxadiazole- and thiazole-based histamine H3R ligands. - PubMed - NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29960729>
70. Kim-Motoyama H, e. (1997). A mutation of the beta 3-adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride. - PubMed - NCBI. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112025>
71. Knox, C., Law, V., Jewison, T., Liu, P., Ly, S., Frolkis, A., Pon, A., Banco, K., Mak, C., Neveu, V., Djoumbou, Y., Eisner, R., Guo, A. and Wishart, D. (2011). *DrugBank 3.0:*

*a comprehensive resource for 'Omics' research on drugs.* [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059682> [Accessed 14 Jun. 2019].

72. Kohn, L., Corrigan, J., & Donaldson, M. (2000). *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Washington: National Academy Press.
73. Kotańska, M., Kuder, K., Szczepańska, K., Sapa, J., & Kieć-Kononowicz, K. (2018). The histamine H3 receptor inverse agonist pitolisant reduces body weight in obese mice.
74. Kountz, T., Lee, K., Aggarwal-Howarth, S., Curran, E., Park, J., & Harris, D. et al. (2016). Endogenous N-terminal Domain Cleavage Modulates  $\alpha$ 1D-Adrenergic Receptor Pharmacodynamics.
75. L. Kniffin, C. (2018). Entrada de OMIM - # 613135 - PARKINSONISM-DYSTONIA, INFANTIL, 1; PKDYS1. Obtenido de <http://www.omim.org/entry/613135>
76. LIPA - Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase precursor - Homo sapiens (Human) - LIPA gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P3857>
77. LIPF - Gastric triacylglycerol lipase precursor - Homo sapiens (Human) - LIPF gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P07098>
78. Lipid degradation. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/keywords/KW-0442> ("Lipid degradation", 2018)
79. LIPJ - Lipase member J - Homo sapiens (Human) - LIPJ gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q5W064>
80. LIPK - Lipase member K precursor - Homo sapiens (Human) - LIPK gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q5VXJ0>
81. LIPM - Lipase member M precursor - Homo sapiens (Human) - LIPM gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q5VYY2> LIPM - Lipase member M precursor - Homo sapiens (Human) - LIPM gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q5VYY2>
82. LIPN - Lipase member N precursor - Homo sapiens (Human) - LIPN gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q5VXI9>

83. López Pérez, J., Olmo Fernández, E., & San Feliciano, A. (2013). Interacciones fármaco-diana. Bases para el diseño de nuevos fármacos [Ebook]. Salamanca: Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Farmacia Universidad de Salamanca. Campus Unamuno. E-37007 Salamanca. España. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/255634077\\_Interacciones\\_farmaco-diana\\_Bases\\_para\\_el\\_diseno\\_de\\_nuevos\\_farmacos](https://www.researchgate.net/publication/255634077_Interacciones_farmaco-diana_Bases_para_el_diseno_de_nuevos_farmacos)
84. López Sendón, J., De Torres Alba, F., & García Blas, S. (2011). *XII. GUÍAS Y ALGORITMOS DE UTILIZACIÓN DE BETABLOQUEANTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA* [Ebook]. Retrieved from <https://www.cardioteca.com/images/cardiologia-practica/recursos/bisoprolol/12-betabloqueantes-guias-algoritmos.pdf>
85. López, M., Mallorquín, P., Arocena, I., Mesa, J., & Vega, M. (2005). *Biología Aplicada a la Identificación y Validación de Dianas Terapéuticas* [Ebook]. Madrid. Retrieved from [https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2005-biologia\\_aplicada\\_a\\_la\\_identificacion\\_y\\_validacion\\_de\\_dianas\\_terapeuticas-pub\\_73\\_d.pdf](https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2005-biologia_aplicada_a_la_identificacion_y_validacion_de_dianas_terapeuticas-pub_73_d.pdf)
86. M. Bautista, J., Puyet, A. and Diez, A. (n.d.). *BASES DE DATOS MOLECULARES Y ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO*. [online] Webs.ucm.es. Available at: [http://webs.ucm.es/info/bbm4/docencia/CD\\_Bases\\_datos%20\\_moleculares.htm](http://webs.ucm.es/info/bbm4/docencia/CD_Bases_datos%20_moleculares.htm) [Accessed 25 Apr. 2018].
87. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Had, and D. J. F. (2009). Gaussian, Inc. Wallingford CT.
88. MalaCards: Buscar enfermedades humanas - HTR2A. (2018). Obtenido de <https://www.malacards.org/search/results?query=HTR2A>
89. Maldonado-Rojas, W., Olivero-Verbel, J., Marrero-Ponce, Y. (2015). Computational fishing of new DNA methyltransferase inhibitors from natural products. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 60, 43-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2015.04.010>

90. Martinez M, M., & González Mendoza, M. (2016). *Acoplamiento molecular basado en ligando por Complejidad LMC* [Ebook]. monterrey. Retrieved from [http://www.rcs.cic.ipn.mx/2016\\_116/Acoplamiento%20molecular%20basado%20en%20ligando%20por%20Complejidad%20LMC.pdf](http://www.rcs.cic.ipn.mx/2016_116/Acoplamiento%20molecular%20basado%20en%20ligando%20por%20Complejidad%20LMC.pdf)
91. Mayorga, I., de Castro, A., Rubio, T., & Padial, L. (2017). Infarto agudo de miocardio. SCACEST. Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado, 12(37), 2217-2223. doi: 10.1016/j.med.2017.06.020
92. MBNL1 - proteína similar a músculo-ciego 1- Homo sapiens (humano) - gen MBNL1 y proteína. (2018). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9NR56>
93. McKusick, V. (2014). Entrada de OMIM - \* 601122 - RECEPTOR DE 5-HIDROXITRIPTINA 2B; HTR2B. Obtenido de <http://www.omim.org/entry/601122?search=Receptor%202B%205-hydroxitriptamina&highlight=5hydroxitriptamina%20receptor%202b%20hydroxitriptamina>
94. McKusick, V. (2017). OMIM Entry - + 122720 - CYTOCHROME P450, SUBFAMILY IIA, POLYPEPTIDE 6; CYP2A6. Retrieved from <http://www.omim.org/entry/122720>
95. McKusick, V. (2018). OMIM Entry - # 145980 - HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA, FAMILIAL, TYPE I; HHC1. Retrieved from <http://www.omim.org/entry/145980>
96. McKusick, V. (2018). OMIM Entry - # 606798 - BLEPHAROSPASM, BENIGN ESSENTIAL, SUSCEPTIBILITY TO. Retrieved from <http://www.omim.org/entry/606798>
97. Medina-Franco, J. L., Fernández-de Gortari, E., Naveja, J. J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. Educación Química, 26(3), 180–186. JOUR. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2015.05.002>
98. Miller, M., & Maani, C. (2018). Labetalol [Ebook]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534787/#article-23970.s4>
99. Miwatashi S, Arikawa Y, Matsumoto T, Uga K, Kanzaki N, Imai YN, Ohkawa S (2008). "Síntesis y actividades biológicas de los derivados de 4-fenil-5-piridil-1,3-tiazol como antagonistas selectivos de adenosina A3" . Boletín químico y farmacéutico . 56 (8): 1126-37. doi : 10.1248 / cpb.56.1126 .

100. Morris, J., & Dunham, A. (2018). Metoprolol [Ebook]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923/#article-25089.s4>
101. Ochoa, P. (2014). ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y SUS FUNCIONES. Retrieved from <http://araquidonico.blogspot.com/2014/10/acido-araquidonico-y-sus-funciones.html>
102. Olaya-Abril, A. y Cejas-Molina, M. (2018). Bioinformática como recurso educativo: Proyecto de ingeniería genética. EDMETIC, Revista de Educación Mediática y TIC, 7(1), 174- doi: <https://doi.org/10.21071/edmetic.v7i1.10027>
103. OMIM Entry - # 278000 - LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY. (2018). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/278000>
104. OMIM Entry - # 607250 - SPINOCEREBELLAR ATAXIA, AUTOSOMAL RECESSIVE, WITH AXONAL NEUROPATHY; SCAN1. (2006). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/607250>
105. OMIM Entry - # 613179 - PURINE NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE DEFICIENCY. (2013). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/613179>
106. OMIM Entry - # 614618 - HYPEREKPLEXIA 3; HKPX3. (2018). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/614618>
107. OMIM Entry - # 617301 - GLYCINE ENCEPHALOPATHY WITH NORMAL SERUM GLYCINE. (2018). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/617301>
108. OMIM Entry - \* 109691 - BETA-3-ADRENERGIC RECEPTOR; ADRB3. (2018). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/109691?search=beta-3%20adrenergic%20receptor&highlight=beta3%20beta%20adrenergic%20sympathomimetic%20receptor>
109. OMIM Entry - + 109690 - BETA-2-ADRENERGIC RECEPTOR; ADRB2. (2018). Retrieved from <http://www.omim.org/entry/109690?search=Beta-2%20adrenergic%20receptor&highlight=adrenergic%20sympathomimetic%20receptor%20beta%20beta2>
110. O'Neill, M. (2013). OMIM Entry - # 613943 - ICHTHYOSIS, CONGENITAL, AUTOSOMAL RECESSIVE 8; ARCI8. Retrieved from <http://www.omim.org/entry/613943>

111. Pandalaneni, S., Karuppiyah, V., Saleem, M., Haynes, L., Burgoyne, R., Mayans, O., Derrick, J. and Lian, L. (2015). Neuronal Calcium Sensor-1 Binds the D2 Dopamine Receptor and G-protein-coupled Receptor Kinase 1 (GRK1) Peptides Using Different Modes of Interactions. [online] Available at: <http://www.jbc.org/content/290/30/18744> [Accessed 14 Jun. 2019].
112. Perez Escobar, A., &SortoSanchez, J. (2018). *Propuesta de procedimientos de capacitación para la promoción de la notificación espontanea de sospecha de reacciones adversas a los medicamentos para el centro nacional de farmacovigilancia de el salvador* [Ebook]. San Salvador: UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA. Retrieved from <http://ri.ues.edu.sv/16328/1/16103728.pdf>
113. Pérez Romero, F. (2005). *Uso de betabloqueadores en pacientes con neumopatía crónica: ¿realmente están contraindicados?* [Ebook]. México. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2005/un056d.pdf>
114. Philipp, M., Brede, M., & Hein, L. (2009). Importancia fisiológica de la diversidad de subtipos de receptores alfa (2) - adrenérgicos : un receptor no es suficiente. Retrieved from <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpregu.00123.2002>
115. Pinedo Cordero, M. (2018). Tratamiento farmacológico en hipertensión arterial refractaria Hospital María Auxiliadora 2016-2017. Retrieved from <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/3327>
116. PNP - Purine nucleoside phosphorylase - Homo sapiens (Human) - PNP gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P00491>
117. Pommier Y. (2015) Tyrosyl-DNA-phosphodiesterases (TDP1 and TDP2). DNA Repair 19 (2014) 114–129.
118. Prieto, F., & Medina, J. (2018). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran [Ebook]. Zaragoza: Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas,. Retrieved from [https://www.researchgate.net/profile/Fernando\\_Prieto-Martinez/publication/322963228\\_Disenio\\_de\\_farmacos\\_asistido\\_por\\_computadora\\_Cuando\\_la\\_informatica\\_la\\_quimica\\_y\\_el\\_arte\\_se\\_encuentran/links/5a7a03a745851](https://www.researchgate.net/profile/Fernando_Prieto-Martinez/publication/322963228_Disenio_de_farmacos_asistido_por_computadora_Cuando_la_informatica_la_quimica_y_el_arte_se_encuentran/links/5a7a03a745851)

541ce5e6d86/Diseno-de-farmacos-asistido-por-computadora-Cuando-la-informatica-la-quimica-y-el-arte-se-encuentran.pdf

119. Ramgopal, S., Gunturi, N., Balagopal, S., & Scott, J. (2013). Propranolol therapy for infantile hemangioma. [Ebook]. Chennai: Department of Pediatrics, Sri Ramachandra University. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680605>
120. Ramírez López, C., & Martínez López, L. (2017). *Intervención farmacéutica en un caso de bradicardia asociada al uso de timolol por vía oftálmica* [Ebook] (19th ed.). Retrieved from <http://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/387>.
121. Ramírez-Sánchez, D., Salazar-Pulido, L. (2015). Docking molecular y virtual screening: métodos computacionales aplicados a la investigación en ciencias bioquímicas. *Química e Industria*, XXVII (1), 24-31.
122. Reference, G. (2018). Glycine encephalopathy. Retrieved from <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glycine-encephalopathy>
123. Richard A. Bond, David B. Bylund, Douglas C. Eikenburg, J. Paul Hieble, Rebecca Hills, Kenneth P. Minneman, Sergio Parra. Adrenoceptores:  $\beta$  3 -adrenoceptor. Última modificación el 13/07/2018. Accedido el 15/12/2018. IUPHAR / BPS Guía de FARMACOLOGÍA. <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=30>.
124. Rincón-Osorio, F., Díaz-Heredia, L., Vargas-Rosero, E., González-Consuegra, R., Moscoso-Loaiza, L., & Manosalva-Murillo, J. et al. (2018). Síntomas de angina en la mujer colombiana: una metasíntesis. *Revista Colombiana De Cardiología*, 25, 91-98. doi: 10.1016/j.rccar.2017.12.005
125. Rodríguez López, V., Sevillano Torrado, C., & Alberte Woodward, M. (2012). *Uso de betabloqueantes. A propósito de un caso* [Ebook] (18th ed.). Retrieved from [http://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/18\\_4\\_Parasaber\\_2\\_Cadernos.pdf](http://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/18_4_Parasaber_2_Cadernos.pdf)
126. Rodríguez, M. (2010). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas (5th ed.). Washington, DC: Red Panamericana de Armonización de la

- Reglamentación Farmacéutica. Retrieved from <http://file:///C:/Users/Invitado/Downloads/Buenas-Prácticas-Farmacovigilancia.pdf>
127. Roldán Saelzer, J. (2015). Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa (pp. 14-17). Santiago, Chile: Instituto de salud pública de Chile. Retrieved from [http://www.ispch.cl/sites/default/files/Metodología%20de%20Farmacovigilancia%20pasiva%20y%20activa\\_Juan%20Roldan.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Metodología%20de%20Farmacovigilancia%20pasiva%20y%20activa_Juan%20Roldan.pdf)
128. Romano, M., Tafazzoli, A., Mattern, M., Sivalingam, S., Wolf, S., & Rupp, A. et al. (2018). Bi-allelic Mutations in LSS, Encoding Lanosterol Synthase, Cause Autosomal-Recessive Hypotrichosis Simplex.
129. Salud y fármacos. (2017). *Los beta-bloqueantes no están indicados para la mayoría de hipertensos*. Retrieved from [http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletinfarmacos/boletines/may201701/01\\_beta/](http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletinfarmacos/boletines/may201701/01_beta/)
130. Sánchez-Prieto Castillo, J., & López Sánchez, F. (2017). Insuficiencia cardíaca. Generalidades. Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado, 12(35), 2085-2091. doi: 10.1016/j.med.2017.06.001
131. Semionatto, I., Raminelli, O., Alvez, A., Capitelli, C., & Chiguer, R. (2017). Serotonergic Modulation of Basal Cardiovascular Responses and Responses Induced by Isotonic Extracellular Volume Expansion in Rats. Retrieved from [http://www.scielo.br/pdf/abc/v108n2/pt\\_0066-782X-abc-20160205.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v108n2/pt_0066-782X-abc-20160205.pdf)
132. Singh, S., & Preuss, C. (2018). Carvedilol [Ebook]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534868/#article-102.s4>
133. SLC6A2 - Sodium-dependent noradrenaline transporter - Homo sapiens (Human) - SLC6A2 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P23975>
134. SLC6A3 - Transportador de dopamina dependiente de sodio - Homo sapiens (humano) - Gen SLC6A3 y proteína. (2018). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/Q01959>

135. SLC6A4 - Sodium-dependent serotonin transporter - Homo sapiens (Human) - SLC6A4 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/P31645>
136. SLC6A5 - Sodium- and chloride-dependent glycine transporter 2 - Homo sapiens (Human) - SLC6A5 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9Y345>
137. SLC6A9 - transportador de glicina dependiente de sodio y cloruro 1 - Homo sapiens (humano) - gen SLC6A9 y proteína. (2018). Obtenido de <https://www.uniprot.org/uniprot/P48067>
138. Stier, K. and Rarey, M. (2010). *Drawing the PDB: Protein–Ligand Complexes in Two Dimensions* | *ACS Medicinal Chemistry Letters*. [online] Pubs.acs.org. Available at: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/ml100164p> [Accessed 11 Jun. 2019].
139. Syed, Y. (2016). Sumatriptan / Naproxen Sodium: una revisión en la migraña. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628293>
140. Tamargo, J., & Delpón, E. (2011). *FARMACOLOGÍA DE LOS BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS* [Ebook]. Retrieved from <http://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>
141. TDP1 - Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 - Homo sapiens (Human) - TDP1 gene & protein. (2018). Retrieved from <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9NUW8>
142. Tejas, J., Mancilla-Díaz, J., Florán, B., y Escartín, R. (2007). Los Receptores Dopaminérgicos D2 / D3 particuladores hipotalámicos en la regulación del comportamiento alimentario. Obtenido de <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rmac/article/view/18482>
143. Torres Serna, C. (2017). *FÁRMACOS BETABLOQUEADORES*. [Ebook]. Retrieved from <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/3463>
144. Tripos, St. Louis, MO, U. S. A. (2007). SYBYL molecular modeling software.
145. Trott, O., & Olson, A. (2010). AutoDockVina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and

- multithreading, [Ebook] (31st ed.). Journal of Computational Chemistry. Retrieved from <http://vina.scripps.edu/>
146. Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. GEN, United States, North America. Retrieved from <http://basesdedatos.unicartagena.edu.co:2048/login?url=http://search.ebscohost.co>
147. Vallejos, A. (2007). Reacciones adversas por antibióticos en una unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal de Bogotá. *Biomédica*, 27(0), 66–75. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v27i1.234>
148. Vergara Galván, V. (2017). *CURSO DE FARMACOVIGILANCIA: FARMACOVIGILANCIA EN EL SALVADOR Y CONTEXTO INTERNACIONAL*. [ebook] Available at: <http://cnfv.salud.sv/archivos/pdf/webconferencias/presentaciones14-03-2017/4-Metodos-de-Farmacovigilancia.pdf> [Accessed 24 Apr. 2018].
149. Vigilancia - Invima - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2014). Invima.gov.co. Retrieved 13 March 2018, from <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima/338vacunas/vigilancia/3459-vigilancia.html>
150. Weirich, T. (2018). La hipotermia / protocolos de calentamiento: ¿Por qué no se usa en el quirófano? Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2933566>
151. Yang, X., Chen, X., Yang, Z., Xi, Y., Wang, L., & Wu, Y. et al. (2018). Synthesis, Evaluation, and Structure–Activity Relationship Study of Lanosterol Derivatives To Reverse Mutant-Crystallin-Induced Protein Aggregation.
152. Zabala, E. (2017). Reporte de estudios de farmacovigilancia de medicamentos antihipertensivos en bases de datos electronicas 2000-2016. Universidad Nacional de Trujillo.
153. Zha, L., Liu, S., Su, P., Yuan, Y., & Huang, L. (2016). Cloning, prokaryotic expression and functional analysis of squalene synthase (SQS) in *Magnolia officinalis*.

154. Zolezzi, M., & Parsotam, N. (2005). Adverse drug reaction reporting in New Zealand: implications for pharmacists. School of Pharmacy, The University of Auckland.
155. Zúñiga Santamaría, T., Yescas Gómez, P., Fricke Galindo, I., González González, M., Ortega Vázquez, A., & López López, M. (2018). Estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer.

## 9. ANEXOS

### 9.1 POTENCIALES PROTEÍNAS BLANCO DE LOS FARMACOS BETABLOQUEANTES EN ESTUDIO

#### Carvedilol

**Código smile:** COC1 = CC = CC = C1OCCNCC (O) COC1 = CC = CC2 = C1C1 = CC  
= CC = C1N2

**Tabla 15.** Potenciales proteínas blanco del Carvedilol [Predicción realizada:  
<http://www.swisstargetprediction.ch/> (14/09/18)]

PROTEÍNA	ABREVIATURA	ID PROTEÍNA	TIPO DE PROTEÍNA
Receptor adrenérgico Beta-2	ADRB2	P07550	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Beta-1	ADRB1	P08588	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Alpha-2A	ADRA2A	P08913	Receptor de membrana.
Proteína asociada a los microtúbulos tau	MAPT	P10636	Sin clasificar
Receptor adrenérgico Beta-3	ADRB3	P13945	Receptor de membrana.
Receptor de dopamina D(2)	DRD2	P14416	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Alpha-2B	ADRA2B	P18089	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Alpha-2C	ADRA2C	P18825	Receptor de membrana.
Receptor de dopamina D(1A)	DRD1	P21728	Receptor de membrana.
Receptor de dopamina D(4)	DRD4	P21917	Receptor de membrana.
Receptor de dopamina D(1B)	DRD5	P21918	Receptor de membrana.
Transportador de sodio dependiente de noradrenalina	SLC6A2	P23975	Transportador
Receptor adrenérgico Alpha-1D	ADRA1D	P25100	Receptor de membrana.
Receptor 1D 5-hidroxitriptamina (por homología)	HTR1D	P28221	Receptor de membrana.
Receptor 1B 5-hidroxitriptamina (por homología)	HTR1B	P28222	Receptor de membrana.

## Labetalol

**Código smile:** CC (CCC1 = CC = CC = C1) NCC (O) C1 = CC (C (N) = O) = C (O) C = C1

**Tabla 16.** Potenciales proteínas blanco del Labetalol [Predicción realizada: <http://www.swisstargetprediction.ch/> (14/09/18)]

PROTEÍNA	ABREVIATURA	ID PROTEÍNA	TIPO DE PROTEÍNA
Receptor adrenérgico Beta-2	ADRB2	P07550	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Beta-1	ADRB1	P08588	Receptor de membrana.
Citocromo P450 2D6	CYP2D6	P10635	Enzima
Receptor adrenérgico Beta-3	ADRB3	P13945	Receptor de membrana.
Transportador de noradrenalina sodio dependiente	SLC6A2	P23975	Transportador
Receptor adrenérgico Alpha-1D	ADRA1D	P25100	Receptor de membrana.
Receptor 2A 5-hydroxitriptamina	HTR2A	P28223	Receptor de membrana.
Receptor 2C 5-hydroxitriptamina	HTR2C	P28335	Receptor de membrana.
Transportador de serotonina sodio dependiente	SLC6A4	P31645	Transportador
Receptor adrenérgico Alpha-1A	ADRA1A	P35348	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Alpha-1B	ADRA1B	P35368	Receptor de membrana.
Receptor 2B 5-hydroxitriptamina	HTR2B	P41595	Receptor de membrana.
Transportador 1 de glicina dependiente de sodio y cloro	SLC6A9	P48067	Transportador
Citocromo P450 2J2	CYP2J2	P51589	Enzima
Transportador de dopamina sodio dependiente	SLC6A3	Q01959	Transportador

## Metoprolol

**Código smile:** COCCC1=CC=C(OCC(O)CNC(C)C)C=C1

**Tabla 17.** Potenciales proteínas blanco del Metoprolol [Predicción realizada:  
<http://www.swisstargetprediction.ch/> (14/09/18)]

PROTEÍNA	ABREVIATURA	ID PROTEÍNA	TIPO DE PROTEÍNA
Receptor adrenérgico Beta-2	ADRB2	P07550	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Beta-1	ADRB1	P08588	Receptor de membrana.
Receptor adrenérgico Beta-3	ADRB3	P13945	Receptor de membrana.
1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA	TDP1	Q9NUW8	Enzima
Receptor de adenosina A3	ADORA3	P33765	Receptor de membrana.
Receptor extracelular sensible a calcio	CASR	P41180	Receptor de membrana.
Receptor 2A 5-hidroxitriptamina	HTR2A	P28223	Receptor de membrana.
Receptor de histamina H3	HRH3	Q9Y5N1	Receptor de membrana.
Escualeno sintetasa	FDFT1	P37268	Enzima
Proteína asociada a los microtúbulos tau	MAPT	P10636	Sin clasificar
Transportador de noradrenalina sodio dependiente	SLC6A2	P23975	Transportador
Transportador de serotonina sodio dependiente	SLC6A4	P31645	Transportador
Transportador 1 de glicina dependiente de sodio y cloro	SLC6A9	P48067	Transportador

Transportador de dopamina sodio dependiente	SLC6A3	Q01959	Transportador
transportador 2 de glicina dependiente de sodio y cloro	SLC6A5	Q9Y345	Transportador

## Timolol

**Código smile:** [H] [C @] (O) (CNC (C) (C) C) COC1 = NSN = C1N1CCOCC1

**Tabla 18.** Potenciales proteínas blanco del Timolol [Predicción realizada:

<http://www.swisstargetprediction.ch/> (14/09/18)]

PROTEÍNA	ABREVIATUR A	ID PROTEÍNA	TIPO DE PROTEÍNA
Receptor adrenérgico Beta-2	ADRB2	P07550	Receptor de membrana
Receptor adrenérgico Beta-1	ADRB1	P08588	Receptor de membrana
Receptor adrenérgico Beta-3	ADRB3	P13945	Receptor de membrana
Receptor muscarínico de acetilcolina M1	CHRM1	P11229	Receptor de membrana
Ácido lisosomal lipasa / colessterilo éster hidrolasa	LIPA	P38571	Enzima
Triacilglicerol lipasa gástrica	LIPF	P07098	Enzima
Miembro de la lipasa N	LIPN	Q5VXI9	Enzima
Miembro de la lipasa K	LIPK	Q5VXJ0	Enzima
Miembro de la lipasa M	LIPM	Q5VYY2	Enzima
Miembro de la lipasa J	LIPJ	Q5W064	Enzima

1 Fosfodiesterasa tirosil-DNA	TDP1	Q9NUW8	Enzima
Colinesterasa	BCHE	P06276	Enzima
Acetilcolinesterasa	ACHE	P22303	Enzima
Purina nucleósido fosforilasa	PNP	P00491	Enzima
Proteína 1similar a músculo-ciego	MBNL1	Q9NR56	Sin clasificar

## 9.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LAS POTENCIALES PROTEÍNAS BLACO DE LOS BETABLOQUEANTES EN ESTUDIO

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Beta-1

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Los receptores beta-adrenérgicos median la activación inducida por las catecolaminas de la adenilato ciclasa a través de la acción de las proteínas G. Este receptor se une a la epinefrina y la norepinefrina con una afinidad aproximadamente igual. (ADRB1 gene & protein, 2018)

Los receptores Beta-1 se encuentran predominantemente en tres lugares: el corazón, el riñón y las células de grasa. La subunidad Gs del adrenorreceptor beta-1 al activarse aumenta la adenilil ciclasa que convierte el ATP en cAMP, con el aumento de la presencia de cAMP, la proteína quinasa A (PKA) dependiente de cAMP fosforila los canales de calcio, lo que aumenta la afluencia de calcio celular. El aumento de las concentraciones de calcio intracelular aumenta la inotropía en el corazón a través del intercambio de calcio en el retículo sarcoplásmico. La PKA también fosforila las cadenas ligeras de miosina que conducen a la contractilidad en las células del músculo liso. La activación dirigida del receptor beta-1 en el corazón aumenta la función nodal sinoauricular (SA), nodular atrioventricular (AV) y muscular ventricular, aumentando así la frecuencia cardíaca y la contractilidad (Alhayek, 2018).

**Efecto fisiológico:** Disminución de la frecuencia cardíaca.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Beta-2

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Los receptores beta-adrenérgicos median la activación inducida por la catecolamina de la adenilato ciclasa a través de la acción de las proteínas G. El receptor beta-2-adrenérgico se une a la epinefrina con una afinidad aproximadamente 30 veces mayor que la noradrenalina. (ADRB2 gene & protein, 2018)

**Efecto fisiológico:** Antagonismo: relajación del musculo liso bronquial, hipopotasemia, vasoconstricción del musculo liso uterino e hipoglucemia.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Beta-3

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Los receptores beta-adrenérgicos median la activación inducida por catecolamina de la adenilato ciclasa a través de la acción de las proteínas G. El receptor beta-3 participa en la regulación de la lipólisis y la termogénesis. (ADRB3 gene & protein, 2018)

Los adrenoceptores  $\beta_3$  estimulan la producción de óxido nítrico a través de la activación del óxido nítrico sintasa endotelial. El óxido nítrico activa la guanilato ciclasa y aumenta los niveles de cGMP. (OMIM-ADRB3, 2018)

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Estimulación de la lipólisis, hiperglicemia (Kim-Motoyama H, 1997).

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Alpha-1A

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Este receptor alfa-adrenérgico media su acción por asociación con proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio. Su efecto está mediado por las proteínas G (q) y G. Los heterooligómeros ADRA1A-ADRA1B nucleares que regulan la señalización de ERK estimulada por fenilefrina (PE) en miocitos cardíacos (ADRA1A gene & protein, 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Midriasis, taquicardia, vasoconstricción.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Alpha-1B

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Este receptor alfa-adrenérgico media su acción por asociación con proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio. Su efecto está mediado por las proteínas G (q) y G. Los heterooligómeros ADRA1A-ADRA1B nucleares regulan la señalización de ERK estimulada por fenilefrina (PE) en miocitos cardíacos (ADRA1A gene & protein, 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Suprime la orientación a la membrana nuclear de los miocitos cardíacos, midriasis.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Alpha-1D

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Este receptor alfa-adrenérgico media su efecto a través de la entrada de calcio extracelular (ADRA1A gene & protein, 2018).

La  $\alpha$  1D - adrenérgico receptor es un regulador clave del sistema cardiovascular, de la próstata y de las funciones del sistema nervioso central (Hosoda et al., 2018). Este receptor acoplado a la proteína G clínicamente relevante ha demostrado ser difícil de estudiar, ya que debe formar un homodímero modular obligatorio que contenga

proteínas PDZ y la sintrofina o quedar retenido en el retículo endoplasmático como proteína (Kountz et al., 2016).

**Efecto fisiológico:** Actividad vasopresora de la aorta.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Alpha-2A

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Los receptores adrenérgicos alfa-2 median la inhibición de la adenilato ciclasa inducida por catecolamina a través de la acción de las proteínas G (ADRA2A gene & protein, 2018).

Los agonistas alfa 2A-adrenérgico median la supresión de la secreción de insulina (Ito et al., 2016).

Los antagonistas de los receptores alfa 2A aumentan la secreción de insulina y reducen los niveles de glucosa en la sangre. No se sabe si actúan antagonizando los receptores adrenérgicos alfa2 de las células beta pancreática o los mecanismos independientes de los receptores adrenérgicos alfa2 (Fagerholm, Scheinin & Haaparanta, 2009).

**Efecto fisiológico:** Antagonismo: Hipoglucemia por aumento de la secreción de insulina (Riesgo de diabetes tipo II) Agonismo: Hiperglicemia por supresión en la secreción de insulina.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico Alpha-2B

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Los receptores adrenérgicos alfa-2 median la inhibición de la adenilato ciclasa inducida por catecolamina a través de la acción de las proteínas G (ADRA2B gene & protein, 2017).

La espinofilina, regula la interacción de los receptores acoplados a la proteína G con el regulador de las proteínas de señalización de la proteína G. En consecuencia, el mutante  $\alpha 2B$ -AR aumenta la señalización de calcio estimulada por epinefrina; de allí se genera una forma de epilepsia mioclónica familiar, un trastorno neurológico caracterizado por temblores corticales, sacudidas mioclónicas y convulsiones ocasionales generalizadas o focales con un curso de enfermedad no progresiva o muy lentamente progresiva. Por lo general, el temblor mioclónico es el síntoma de presentación, caracterizado por movimientos temblorosos de los dedos y sacudidas mioclónicas de las extremidades aumentadas por la acción y la postura. En una minoría de pacientes, las convulsiones son el síntoma de presentación (De Fusco et al., 2014).

**Efecto fisiológico:** Epilepsia mioclónica familiar adulta benigna.

- **Proteína:** Receptor adrenérgico  $\alpha$ -2C

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Una variedad de neurotransmisores y receptores hormonales provocan sus respuestas a través de vías bioquímicas que involucran elementos de transducción conocidos como proteínas reguladoras de nucleótidos de guanina (G). Entre estos se encuentran varios tipos de receptores para la epinefrina (adrenalina), que se denominan receptores adrenérgicos. Los receptores alfa -2-adrenérgicos inhiben la adenilato ciclasa (ADRA2C gene & protein, 2018).

En un estudio se demostró que tanto el subtipo alfa2A como el alfa2C son necesarios para el control presináptico normal de la liberación del transmisor desde los nervios simpáticos en el corazón y desde las neuronas noradrenérgicas centrales. Los receptores alfa2A-adrenérgicos inhiben la liberación del transmisor a altas frecuencias de estimulación, mientras que el subtipo alfa2C modula la neurotransmisión a niveles más bajos de actividad nerviosa (Philipp, Brede & Hein, 2009).

**Efecto fisiológico:** antagonismo: hipertrofia cardiaca, hipotensión, estado de alerta en el SNC. Agonismo: Normalización de ritmo cardiaco o bradicardia, disminución de motivación.

- **Proteína:** Receptor 1B 5-hidroxitriptamina

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Este receptor se encuentra acoplado a proteína G para 5-hidroxitriptamina (serotonina), además funciona como receptor para los derivados alcaloides del ergot, varios fármacos ansiolíticos, antidepresivos y otras sustancias psicoactivas, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). La unión del ligando provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de las proteínas de unión a nucleótidos guanina (proteínas G) y modula la actividad de los efectores de flujo descendente, como la adenilato ciclasa, inhibiendo su actividad.

Los miembros de la familia Arrestin inhiben la señalización a través de las proteínas G y median la activación de vías de señalización alternativas y regula la liberación de 5-hidroxitriptamina, dopamina y acetilcolina en el cerebro y por lo tanto, afecta la actividad neural, el procesamiento nociceptivo, la percepción del dolor, el estado de ánimo y el comportamiento. Además, desempeña un papel en la vasoconstricción de las arterias cerebrales (HTR1B gene & protein, 2018).

El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) ejerce una amplia variedad de funciones fisiológicas a través de una multiplicidad de receptores y puede estar involucrado en trastornos neuropsiquiátricos humanos como la ansiedad, la depresión o la migraña. Estos receptores consisten en varios grupos principales subdivididos en varios subtipos distintos en función de sus características farmacológicas, acoplamiento a segundos mensajeros intracelulares y distribución dentro del sistema nervioso (Ding, Li & Zhou, 2015).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Migraña, ansiedad. Antagonismo: Depresión

- **Proteína:** Receptor 1D 5-hidroxitriptamina

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Receptor acoplado a proteína G para 5-hidroxitriptamina (serotonina). También funciona como un receptor para los derivados alcaloides del ergot, varias drogas ansiolíticas y antidepresivas, además de otras sustancias psicoactivas. La unión del ligando provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de las proteínas de unión a nucleótidos guanina (proteínas G) y modula la actividad de los efectores de flujo descendente, como la adenilato ciclasa. La señalización inhibe la actividad de la adenilato ciclasa y regula la liberación de 5-hidroxitriptamina en el cerebro por lo tanto, afecta la actividad neuronal, además puede desempeñar un papel en la regulación de la liberación de otros neurotransmisores, igualmente participa en la vasoconstricción (HTR1D gene & protein, 2018).

El receptor de serotonina 1D se caracterizó inicialmente por procedimientos de unión de radioligandos utilizando membranas derivadas de núcleos de caudados bovinos.

El sumatriptán, un agente eficaz en el tratamiento de la migraña aguda, es el único ligando identificado hasta ahora que es selectivo para el receptor 5-HT-1D (Syed, 2016).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: migraña aguda. Antagonismo: Vasodilatación de las arterias cerebrales.

- **Proteína:** Receptor de 5-hidroxitriptamina 2A

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteínas G.

**Rol biológico:** Receptor acoplado a proteína G para 5-hidroxitriptamina (serotonina) También funciona como un receptor para varios fármacos y sustancias psicoactivas, como la mescalina, la psilocibina, el 1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)-2-aminopropano y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). La unión de ligandos provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de las proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) y modula la actividad de los efectores de flujo

descendente. Los miembros de la familia de beta-arrestina inhiben la señalización a través de las proteínas G y median la activación de vías de señalización alternativas. La señalización activa la fosfolipasa C y un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio que modula la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa y promueve la liberación de iones  $Ca^{2+}$  de las tiendas intracelulares. Afecta la actividad neuronal, la percepción, la cognición y el estado de ánimo, asimismo juega un papel en la regulación del comportamiento, incluidas las respuestas a situaciones ansiogénicas y sustancias psicoactivas, además en la contracción del músculo liso intestinal y puede desempeñar un papel en la vasoconstricción arterial (HTR2A gene & protein, 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Depresión, migraña, epilepsia. Antagonismo: Vasoconstricción (MalaCards - HTR2A, 2018).

- **Proteína:** Receptor 2B 5-hidroxitriptamina

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G

**Rol biológico:** Receptor acoplado a proteína G para 5-hidroxitriptamina (serotonina) También funciona como un receptor para varios derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno y sustancias psicoactivas.

La unión de ligandos provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de las proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) y modula la actividad de los efectores descendentes.

Los miembros de la familia de la beta-arrestina inhiben la señalización a través de las proteínas G y median la activación de vías de señalización alternativas, la señalización activa un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio que modula la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa y las cascadas de señalización descendentes y promueve la liberación de  $Ca^{2+}$ iones de tiendas intracelulares juega un papel en la regulación de la liberación de dopamina y 5-hidroxitriptamina, la captación de 5-hidroxitriptamina y en la regulación de los niveles de dopamina extracelular y 5-hidroxitriptamina, por lo tanto afecta la actividad neural. Puede jugar un papel en la

percepción del dolor (por similitud), además participa en la regulación del comportamiento, incluido el comportamiento impulsivo requerido para la proliferación normal de miocitos cardíacos embrionarios y el desarrollo normal del corazón, protege los cardiomiocitos contra la apoptosis. Por otra parte juega un papel en la adaptación de las arterias pulmonares a la hipoxia crónica y en la vasoconstricción.

Este es requerido para la función y proliferación normal de los osteoblastos y para mantener la densidad ósea normal, igualmente para la proliferación normal de las células intersticiales de cajal en el intestino (HTR2B gene & protein, 2018).

Múltiples receptores de subtipos de neurotransmisores de serotonina con múltiples funciones fisiológicas han sido reconocidos; los 5-HT-2 receptores median muchas de las funciones centrales y periféricas fisiológicas de la serotonina. Los efectos cardiovasculares incluyen la contracción de los vasos sanguíneos y los cambios de forma en las plaquetas; Los efectos del sistema nervioso central incluyen la sensibilización neuronal a los estímulos táctiles y la mediación de los efectos alucinógenos de los alucinógenos fenilisopropilamina (McKusick,V, 2014).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: vasoconstricción periférico y vaso constricción pulmonar, cefalea, Antagonismo: Ansiedad, depresión.

- **Proteína:** Receptor 2C 5-hidroxitriptamina

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Receptor acoplado a proteína G para 5-hidroxitriptamina (serotonina), funciona como un receptor para varios fármacos y sustancias psicoactivas, incluidos los derivados alcaloides del ergot, 1-2,5, -dimetoxi-4-yodofenil-2-aminopropano y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD). La unión de ligandos provoca un cambio de conformación que activa la señalización a través de las proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) y modula la actividad de los efectores de flujo descendente. Los miembros de la familia de beta-arrestina inhiben la señalización a través de las proteínas G y median la activación de vías de señalización alternativas. La señalización activa un

sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio que modula la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa y las cascadas de señalización descendentes y promueve la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulares. Regula la actividad neuronal a través de la activación de los canales de calcio del receptor transitorio corto en el cerebro por lo tanto, modula la activación de las neuronas pro-opiomelancortina y la liberación de CRH que luego regula la liberación de corticosterona. Juega un papel en la regulación del apetito y la conducta alimentaria, las respuestas a los estímulos ansiogénicos y el estrés, igualmente participa en la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa. (HTR2C gene & protein, 2018).

Estos hallazgos demuestran que la estimulación de 5-HT<sub>2C</sub> receptores puede reducir la AIH, al menos para la hipotermia inducida por ketamina. Ellos merecen un estudio adicional de los mecanismos farmacológicos y neurobiológicos subyacentes a esta interacción y su extensión a otros anestésicos. Además, estos hallazgos sugieren que el mantenimiento de la temperatura corporal durante la cirugía puede ser un nuevo uso clínico para los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Weirich, 2019).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Hipofagia. Antagonismo: Control de Hipotermia, aumento del apetito.

- **Proteína:** Receptor de dopamina D<sub>2</sub>

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** El receptor de dopamina D<sub>2</sub> es un receptor acoplado a la proteína G ubicado en las neuronas dopaminérgicas postsinápticas que participa de manera central en las vías mesocorticolímbicas mediadoras de recompensa. El gen DRD2 codifica 2 isoformas molecularmente distintas con funciones distintas. La señalización a través de los receptores de dopamina D<sub>2</sub> gobierna las funciones fisiológicas relacionadas con la locomoción, la producción de hormonas y el abuso de drogas. Los receptores D<sub>2</sub> también son dianas conocidas de los fármacos antipsicóticos que se utilizan para tratar trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia (DRD2 gene & protein, 2018).

Los receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D2 (D2, D3 y D4) inhiben la formación de AMPc, activan canales de K<sup>+</sup> y reducen la entrada de iones de Ca<sup>2+</sup> a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G (Gai y Gao).

En el sistema nervioso periférico, la dopamina es un modulador de la función cardíaca y renal, del tono vascular y de la motilidad gastrointestinal. La función de los sistemas dopaminérgicos del SNC se ha convertido en foco de gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión dopaminérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos del SNC, tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos psicóticos que incluyen a la esquizofrenia y la dependencia a drogas como la anfetamina y la cocaína (Iserm de val & Gazulla, 2018).

La administración de agonistas dopaminérgicos selectivos para los receptores de la familia D2 (en particular la bromocriptina, el pramipexole, el ropirinole y la cabergolina) en combinación con L-DOPA parece disminuir de manera significativa la aparición de discinesias tardías. Antagonizando el efecto inhibitorio de la dopamina en neuronas motoras mientéricas, los antagonistas del receptor de dopamina son eficaces como fármacos procinéticos; además de aliviar náuseas y emesis por antagonismo de los receptores de dopamina en la zona desencadenante quimiorreceptora (Coyotecatl, 2015).

Se ha reportado que diferentes agonistas dopaminérgicos pueden inducir inhibición de la ingesta voluntaria de alimento, mientras que la ausencia de dopamina endógena produce una profunda hipofagia. El conocimiento de que, tanto los receptores de dopamina D2 como el ARNm que codifica para el receptor D3, se expresan en el núcleo paraventricular hipotalámico (NPH) ha sugerido que los receptores D2-like podrían desempeñar un papel importante en la regulación dopaminérgica de la alimentación (Tejas, Mancilla-Díaz, Florán & Escartín, 2007).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: náuseas. Antagonismo: hipofagia, síndrome de la distonía mioclónica, favorecen la motilidad intestinal.

- **Proteína:** Receptor de dopamina D4

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Receptor de dopamina responsable de la señalización neuronal en el sistema mesolímbico del cerebro, un área del cerebro que regula la emoción y el comportamiento complejo. Activado por la dopamina, pero también por la epinefrina y la norepinefrina, y por numerosos agonistas y fármacos sintéticos. La unión agonista desencadena la señalización a través de proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa. Modula el ritmo circadiano de la sensibilidad al contraste regulando la expresión rítmica de NPAS2 en las células ganglionares de la retina (por similitud). La señalización en respuesta a agonistas como la dopamina, la epinefrina y la norepinefrina está modulada por  $Na^+$  ; los niveles más bajos de  $Na^+$  dan como resultado una mayor actividad del receptor (in vitro) (DRD4 gene & protein, 2018).

La enfermedad autonómica del sistema nervioso, también conocida como trastornos del sistema nervioso autónomo, está relacionada con el síndrome de hipoventilación central, congénita y algoneurodistrofia, tiene síntomas que incluyen dolor de espalda, estreñimiento y diarrea.

Un gen importante asociado con la enfermedad autonómica del sistema nervioso es el DRD4 (Receptor de dopamina D4), y entre sus vías relacionadas / vías superpáticas se encuentran las vías de diferenciación de células madre embrionarias y pluripotentes inducidas y los marcadores específicos de linaje y el síndrome de muerte infantil súbita (SIDS). Las drogas dopamina y risperidona se han mencionado en el contexto de este trastorno, los tejidos afiliados incluyen el corazón, la médula espinal y cerebro y los fenotipos relacionados son de comportamiento / neurológicos y normales ("Dysautonomia | Autonomic Nervous System Disorders | MedlinePlus", 2018).

**Efecto fisiológico:** Hipoventilación, dolor de espalda, estreñimiento, TOC.

- **Proteína:** Receptor de dopamina D (1A)

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Se ha demostrado que la señalización del receptor D 1 inhibe la actividad del inflamasoma NLRP3, por lo tanto, regula el procesamiento y la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18 en la inflamación sistémica y periférica. Cuando la DA es liberada hacia la luz tubular y en menor medida hacia el intersticio renal la DA estimula receptores específicos llamados D1R y D2R, estos son los nombres de una familia completa de subtipos, cinco en total y todos se encuentran expresados en los diferentes segmentos del nefrón así como en el glomérulo y en los vasos intrarrenales. El subtipo que se expresa en mayor número y distribución es el D1R y es también el principal responsable, una vez activado por su ligando DA, de las acciones diuréticas y natriuréticas de la amina (DRD1 gene & protein, 2018).

En el tratamiento con Losartán un bloqueante de AT1R, se produce un descenso de la presión arterial, por otra parte, se observa un incremento de la presión arterial cuando los animales son tratados con un antagonista específico de D1R, poniendo de manifiesto que ambas hormonas son responsables de mantener la presión arterial en un rango normal cuando el animal se encuentra consumiendo este tipo de dieta (Gainetdinov et al., 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Mediación inflamatoria sistémica y periférica, Eliminación de líquidos renales, Antagonismo: aumento de presión renoarterial.

- **Proteína:** Receptor de dopamina D1B

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Receptor de dopamina cuya actividad está mediada por proteínas G que activan la adenilil ciclasa (DRD5 gene & protein, 2018).

Asociado a una distonía focal primaria que afecta los músculos orbicularis oculi. La distonía se define por la presencia de una contracción muscular involuntaria sostenida,

que a menudo conduce a posturas anormales. BEB generalmente comienza en la mediana edad, los síntomas iniciales incluyen irritación ocular y parpadeo frecuente, progresando a espasmos involuntarios de cierre del párpado, esta alteración visual se debe únicamente al cierre forzado de los párpados y en casos severos puede llevar a la ceguera funcional (McKusick, 2018).

**Efecto fisiológico:** Blefarospasmo esencial benigno (BEB).

- **Proteína:** Receptor de adenosina A3

**Clasificación:** receptores de adenosina.

**Rol biológico:** Receptor acoplado a proteína G.

Isoforma 2. Receptor para la adenosina, la actividad de este receptor está mediada por proteínas G que inhiben la adenilil ciclasa.

Isoforma 1. Desempeña un papel supresor en la malignidad del osteosarcoma al inhibir la actividad de NF-kappa-B (Miwatashi, 2008).

Este se encuentra expresado en el pulmón, el hueso y en niveles más bajos en tejidos de osteosarcoma (a nivel de proteína) (Ijzerman, Fredholm, Jacobson, Linden & Müller, 2018).

La estimulación agonista de los receptores A 2A y A3 regula a la baja la producción de los mediadores proinflamatorios TNF- $\alpha$  e IL-8 en sinoviocitos humanos, lo que sugiere un papel en el control de la inflamación de la articulación artrítica (Borea, Gessi, Merighi, Vincenzi & Varani, 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Inhibición de la liberación de noradrenalina desde terminales nerviosos simpáticos periférico, respuesta inflamatoria localizada en tejidos periféricos, cardioprotección, Antagonista: tratamiento del asma bronquial.

- **Proteína:** Receptor extracelular sensible a calcio.

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** Receptor acoplado a proteína G que detecta cambios en la concentración extracelular de iones de calcio y desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Detecta las fluctuaciones en la concentración de calcio en circulación y modula la producción de hormona paratiroidea (PTH) en las glándulas paratiroides (por similitud). La actividad de este receptor está mediada por una proteína G que activa un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio. La actividad del receptor acoplado a la proteína G se activa mediante un mecanismo co-agonista: los aminoácidos aromáticos, como Trp o Phe, actúan de manera concertada con los cationes divalentes, como el calcio o el magnesio, para lograr la activación completa del receptor (CASR gene & protein, 2018).

En estado de reposo, adopta una conformación abierta, uniones aniónicas que promueven la configuración inactiva. Tras la unión a aminoácidos aromáticos, el surco en el módulo de atrapamoscas de venus extracelular se cierra, lo que induce la formación de una nueva interfaz homodímero entre subunidades. Los iones de calcio estabilizan el estado activo al mejorar las interacciones del homodímero entre los dominios proximales a la membrana para activar completamente el receptor. Activado por AMG 416, un agonista peptídico que contiene D-aminoácido que se está evaluando para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica que reciben hemodiálisis. El agonista de AMG 416 actúa formando un enlace disulfuro con Cys-482. (McKusick, 2018).

Una forma de hipercalcemia hipocalciúrica, un trastorno de la homeostasis mineral que se transmite como un rasgo autosómico dominante con un alto grado de penetrancia. Se caracteriza bioquímicamente por la elevación de las concentraciones séricas de calcio a lo largo de la vida y se asocia con una excreción urinaria de calcio inadecuadamente baja y un nivel de hormona paratiroidea circulante normal o ligeramente elevado. La hipermagnesemia suele estar presente. Las personas afectadas suelen ser

asintomáticas y el trastorno se considera benigno, sin embargo, la condrocalcinosis y la pancreatitis ocurren en algunos adultos (Guarnieri et al., 2010).

**Efecto fisiológico:** Hipocalcemia hipocalciúrica.

- **Proteína:** Receptor de histamina H3

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteínas G

**Rol biológico:** La subclase H3 de receptores de histamina podría mediar las señales de histamina en el SNC y el sistema nervioso periférico, señala la inhibición de la adenilato ciclasa y muestra una alta actividad constitutiva (actividad espontánea en ausencia de agonista). La estimulación agonista de la isoforma 3 no modificó la actividad de la adenilato ciclasa ni indujo la movilización de calcio intracelular (HRH3 gene & protein, 2018).

El receptor de histamina H 3 (H 3 R) se expresa en gran parte en el SNC y la modulación de la función H 3 R puede afectar la síntesis y liberación de histamina y modular la liberación de muchos otros neurotransmisores. El objetivo de H 3 R con antagonistas / agonistas inversos puede tener aplicaciones terapéuticas en trastornos neurodegenerativos, enfermedades gastrointestinales e inflamatorias (Khanfar MA, 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Hipofagia Antagonismo: Detención de neurodegeneración, enfermedades inflamatorias, anticonvulsivos.

- **Proteína:** Receptor muscarínico de acetilcolina M1

**Clasificación:** Receptor acoplado a proteína G.

**Rol biológico:** El receptor muscarínico de acetilcolina media varias respuestas celulares, incluida la inhibición de la adenilato ciclasa, la degradación de las fosfoinositidas y la modulación de los canales de potasio a través de la acción de las

proteínas G, el efecto de transducción primario es la rotación de Pi. (CHRM1 gene & protein, 2018).

Los receptores M1 se encuentran también en las células parietales gástricas y a nivel de los ganglios autonómicos (Instituto de Psicofarmacología, 2019).

**Efecto fisiológico:** Antagonismo: disminución de la motilidad intestinal Agonismo: secreción de ácido gástrico.

- **Proteína:** Citocromo P450 2D6

**Clasificación:** Enzima Monooxigenasa , oxidorreductasa.

**Rol biológico:** Responsable del metabolismo de muchos medicamentos y químicos ambientales que oxida. Está involucrado en el metabolismo de fármacos como los antiarrítmicos, los antagonistas de los receptores adrenérgicos y los antidepresivos tricíclicos; también en el metabolismo lipídico, metabolismo de esteroides y metabolismo de esteroides (CYP2D6 gene & protein, 2018).

**Efecto fisiológico:** Mayor o menor metabolismo de fármacos, lípidos, esteroides y esteroides.

- **Proteína:** Citocromo P450 2J2

**Clasificación:** Monooxigenasa , oxidorreductasa.

**Rol biológico:** Esta enzima metaboliza el ácido araquidónico predominantemente a través de una epoxidación de olefina dependiente de NADPH a los cuatro ácidos cis-epoxyeicosatrienoicos regioisoméricos. Una de las enzimas predominantes responsables de la epoxidación de las reservas endógenas de ácido araquidónico cardíaco (CYP2J2 gene & protein", 2018).

El ácido araquidónico es un regulador de la inflamación muscular localizada, y puede ser un nutriente central que controla la intensidad de la respuesta anabólica/reconstrucción de tejido. El ácido araquidónico ayuda a mantener la fluidez de la membrana celular del hipocampo, también ayuda a proteger el cerebro contra el estrés oxidativo mediante la activación del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas. Los individuos que sufren de dolores en las articulaciones o enfermedad inflamatoria activa pueden encontrar que el aumento de consumo de ácido araquidónico exacerba los síntomas, presumiblemente debido a que se está convirtiendo más fácilmente a los compuestos inflamatorios, del mismo modo, el alto consumo de ácido araquidónico no se recomienda para las personas con antecedentes de enfermedad inflamatoria, o que están en peligro la salud. Es de destacar que mientras que la suplementación de ARA no parece tener efectos pro-inflamatorios en personas sanas, puede contrarrestar los efectos antiinflamatorios de los suplementos de ácidos grasos omega-3 (Ochoa, 2014).

**Efecto fisiológico:** Proinflamatorio.

- **Proteína:** Miembro de la lipasa J

**Clasificación:** Hidrolasa.

**Rol biológico:** Proteína implicada en las reacciones bioquímicas de los lípidos. Los lípidos son una clase diversa de compuestos insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos, dentro de los cuales encontramos incluidas grasas, aceites, triacilgliceroles, ácidos grasos, glicolípidos, fosfolípidos y esteroides (LIPJ gene & protein", 2018).

**Efecto fisiológico:** No hallado

- **Proteína:** Miembro de la lipasa K

**Clasificación:** Hidrolasa

**Rol biológico:** Juega un papel muy específico en el último paso de la diferenciación de queratinocitos, puede tener una función esencial en el metabolismo lipídico de las capas epidérmicas más diferenciadas.

En un estudio a gran escala de transcritos expresados por queratinocitos granulares humanos normales antes de la cornificación, identificaron a LIPK, que llamaron LIPL2. La proteína de 399 aminoácidos deducida contiene una péptido señal y una tríada catalítica característica de las lipasas. La RT-PCR de varios tejidos humanos detectó la expresión de LIPK solo en la epidermis (LIPK gene & protein", 2018).

**Efecto fisiológico:** No hallado.

- **Proteína:** Miembro de la lipasa M

**Clasificación:** Hidrolasa

**Rol biológico:** Juega un papel muy específico en el último paso de la diferenciación de queratinocitos, además puede tener una función esencial en el metabolismo lipídico de las capas epidérmicas más diferenciadas (LIPM gene & protein", 2018).

**Efecto fisiológico:** No hallado.

- **Proteína:** Miembro de lipasa N

**Clasificación:** Hidrolasa

**Rol biológico:** Juega un papel muy específico en el último paso de la diferenciación de queratinocitos, además puede tener una función esencial en el metabolismo lipídico de las capas epidérmicas más diferenciadas.

Asociado a una forma de ictiosis congénita autosómica recesiva, un trastorno de la queratinización con diferenciación anormal y descamación de la epidermis, que produce

descamación anormal de la piel en todo el cuerpo. Los principales fenotipos cutáneos son la ictiosis lamelar (LI) y la eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa (NCIE), aunque puede ocurrir un solapamiento fenotípico dentro del mismo paciente o entre pacientes de la misma familia. La ictiosis lamelar es una afección que a menudo se asocia con una inserción en una membrana de tipo colodión al nacer; Posteriormente se desarrollan escamas en la piel, cubriendo toda la superficie del cuerpo. Eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa caracterizado por escamas blanquecinas finas en un fondo eritrodérmico; En los glúteos, el cuello y las piernas hay escamas de color marrón más grande (LIPN gene & protein", 2018).

**Efecto fisiológico:** Ictiosis congénita, autosómica recesiva 8 (ARCI8).

- **Proteína:** Triacilglicerol lipasa gástrica

**Clasificación:** Hidrolasa

**Rol biológico:** Proteína involucrada en la descomposición de los lípidos, una clase diversa de compuestos, insoluble en agua pero soluble en solventes orgánicos, que incluye grasas, aceites, triacilgliceroles, ácidos grasos, glicolípidos, fosfolípidos y esteroides (LIPF gene & protein, 2018).

**Efecto fisiológico:** Antagonismo: hipertriglicerinemias Agonismo: Baja de peso.

- **Proteína:** Ácido lisosomal lipasa / colesterol éster hidrolasa

**Clasificación:** Hidrolasa

**Rol biológico:** Es crucial para la hidrólisis intracelular de los ésteres de colesterol y los triglicéridos que se han internalizado a través de la endocitosis mediada por receptores de partículas de lipoproteínas. Importante para mediar en el efecto de la captación de LDL (lipoproteína de baja densidad) en la supresión de la hidroximetilglutaril-CoA

reductasa y la activación de la formación de éster de colesterol celular endógeno (LIPA gene & protein, 2018).

Asociado a una manifestación grave de la deficiencia de LIPA, que conduce a la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en la mayoría de los tejidos del cuerpo. WD ocurre en la infancia y casi siempre es fatal antes de la edad de 1 año. También está asociado a una manifestación leve de la deficiencia de LIPA, que conduce a la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Se caracteriza por su inicio tardío ("OMIM - LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY", 2018).

**Efecto fisiológico:** Antagonismo: Enfermedad de wolman, Enfermedad por almacenamiento de éster de colesterol (CESD).

- **Proteína:** Acetilcolinesterasa

**Clasificación:** Hidrolasa, serina esterasa.

**Rol biológico:** Termina la transducción de señales en la unión neuromuscular mediante la rápida hidrólisis de la acetilcolina liberada en la hendidura sináptica, se caracteriza por jugar un papel en la apoptosis neuronal (ACHE gene & protein", 2018) (Zúñiga Santamaría et al., 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Alzheimer

- **Proteína:** Colinesterasa

**Clasificación:** Hidrolasa, serina esterasa

**Rol biológico:** Esterasa con amplia especificidad de sustrato que contribuye a la inactivación del neurotransmisor acetilcolina y puede degradar los ésteres organofosforados neurotóxicos, además tiene relación con una deficiencia de butirilcolinesterasa (BCHED), asociada a una condición metabólica autosómica recesiva caracterizada por una mayor sensibilidad a ciertos fármacos anestésicos, incluidos los

relajantes musculares succinilcolina o mivacurio. BCHED da como resultado una hidrólisis más lenta de estos fármacos y en consecuencia, un bloqueo neuromuscular prolongado, que conduce a la apnea; La duración de la apnea prolongada varía significativamente según el grado de deficiencia de la enzima (BCHE gene & protein", 2018).

**Efecto fisiológico:** Apnea.

- **Proteína:** Tirosil-DNA fosfodiesterasa 1

**Clasificación:** Hidrolasa.

**Rol biológico:** La enzima de reparación del ADN puede eliminar una variedad de aductos covalentes del ADN mediante la hidrólisis de un enlace 3'-fosfodiéster, dando lugar al ADN con un fosfato 3' libre. Cataliza la hidrólisis de complejos de extremos muertos entre el ADN y el residuo de tirosina del sitio activo de topoisomerasa I. Hidroliza 3'-fosfoglicolatos en protuberantes extremos 3' en cortes de doble cadena de ADN debido al daño del ADN por radiación y radicales libres (TDP1 gene & protein 2018).

Actúa en roturas de ADN bicatenarias de extremos romos y en ADN monocatenario. Tiene baja actividad de 3'exonucleasa y puede eliminar un único nucleósido del extremo 3' de moléculas de ADN y ARN con grupos hidroxilo 3'. No tiene actividad de exonucleasa hacia el ADN o el ARN con un fosfato 3' (Pommier Y et al 2015).

**Efecto Fisiológico:** Ataxia espinocerebelosa.

- **Proteína:** Purina nucleósido fosforilasa

**Clasificación:** Glicosiltransferasa, transferasa.

**Rol biológico:** Las nucleósido fosforilasas de la purina catalizan la descomposición fosforolítica del enlace N-glicosídico en las moléculas beta- (desoxi) ribonucleósido, con la formación de las correspondientes bases de purina y pentosa-1- esta proteína está

involucrada en la vía de rescate del nucleósido de la purina, que forma parte del metabolismo de la purina. Fosfato (PNP gene & protein", 2018).

Asociado a un trastorno que interrumpe tanto el catabolismo de la inosina en hipoxantina como la guanosina en guanina y conduce a la acumulación de guanosina, inosina y sus derivados desoxificados. La presentación clínica principal son las infecciones recurrentes debido a la inmunodeficiencia grave de células T. Algunos pacientes también tienen deterioro neurológico ("OMIN- PURINE NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE DEFICIENCY", 2013).

**Efecto fisiológico:** Deterioro neurológico.

- **Proteína:** Escualeno sintetasa

**Clasificación:** Transferasa, enzima multifuncional.

**Rol biológico:** La escualeno sintasa desempeña un papel significativo en la catalización de dos moléculas de farnesil difosfato para formar escualeno, el primer precursor de la biosíntesis de triterpenoides, fitosterol y colesterol. (REF)

Esta proteína participa en el paso 1 de la ruta secundaria que sintetiza lanosterol a partir de farnesil difosfato. Las proteínas que se sabe están involucradas en los 3 pasos de la ruta secundaria en este organismo son:

1. Escualeno sintasa ( FDFT1 )
2. Escualeno monooxigenasa ( SQLE )
3. Lanosterol sintasa ( LSS )

Esta ruta secundaria es parte de la vía de biosíntesis de lanosterol, que es parte del metabolismo del terpeno (Zha, Liu, Su, Yuan & Huang, 2016).

LSS codifica lanosterolsintasa (LSS), que es una enzima clave en la ruta biosintética del colesterol. Este camino juega un papel importante en la biología del folículo piloso,

después de localizar la expresión de la proteína LSS en el tallo del pelo y el bulbo del folículo piloso, se analizó el impacto de las mutaciones en los queratinocitos mediante inmunotransferencia e inmunofluorescencia.

Curiosamente, la LSS de tipo salvaje se localizó en el retículo endoplásmico (ER), mientras que las proteínas LSS mutantes se localizaron en parte fuera de la ER. Una hipótesis plausible es que esta mala localización tiene potenciales implicaciones perjudiciales para las células del folículo piloso (Romano et al., 2018).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Aumento de lanosterol (reversión de la catarata), Aumento del colesterol (riesgo cardiovascular) Antagonismo: Aumento de farnesil pirofosfato (Aumento de la resorción osea) (Yang et al., 2018).

- **Proteína:** Transportador de noradrenalina dependiente de sodio

**Clasificación:** Transportador.

**Rol biológico:** Transportador de aminas. Termina la acción de la noradrenalina por su alta afinidad, la recaptación dependiente de sodio en los terminales presinápticos (SLC6A2 gene & protein, 2018)

La familia de genes SLC6 codifica proteínas que median la captación de neurotransmisores, terminando así una señal sináptica. Las proteínas median el transporte de GABA (ácido gamma-aminobutírico), norepinefrina, dopamina, serotonina, glicina, taurina, L-prolina, creatina y betaína. Estos transportadores están presentes principalmente en el SNC y el SNP (Chen NH et al, 2004).

**Efecto fisiológico:** Intolerancia ortostática por deficiencia de NET (OI). Síndrome caracterizado por mareos, fatiga, alteración mental y síncope. Se asocia a taquicardia postural. La concentración de norepinefrina en plasma es anormalmente alta.

- **Proteína:** Transportador de serotonina dependiente de sodio

**Clasificación:** Transportador

**Rol biológico:** Transportador de serotonina cuya función principal en el sistema nervioso central consiste en la regulación de la señalización serotoninérgica a través del transporte de moléculas de serotonina desde la hendidura sináptica hasta el terminal presináptico para su reutilización. Este juega un papel clave en la mediación de la regulación de la disponibilidad de serotonina a otros receptores de los sistemas serotoninérgicos. Termina la acción de la serotonina y la recicla de una manera dependiente del sodio (SLC6A4 gene & protein, 2018).

Esta proteína es el objetivo de los estimulantes psicomotores como las anfetaminas o la cocaína. Investigaciones recientes sugieren que la serotonina juega un papel importante en la regeneración hepática y actúa como mitógeno (que induce la división celular) a lo largo del cuerpo.

La función serotoninérgica es fundamentalmente inhibitoria, ejerce influencia sobre el sueño y se relaciona también con los estados de ánimo, las emociones y los estados depresivos, además afecta al funcionamiento vascular así como a la frecuencia del latido cardíaco, regula la secreción de hormonas, como la del crecimiento, los cambios en el nivel de esta sustancia se asocian con desequilibrios mentales como la esquizofrenia o el autismo infantil (Semionatto, Raminelli, Alvez, Capitelli & Chiguer, 2017).

También juega un papel importante en el trastorno obsesivo compulsivo, un desorden de ansiedad. Algunos hongos alucinógenos, el LSD y el MDMA actúan fuertemente en los receptores serotoninérgicos. Entre las funciones fisiológicas de la serotonina destaca la inhibición de la secreción gástrica, la estimulación de la musculatura lisa y la secreción de hormonas por parte de la hipófisis. Los bajos niveles de serotonina en personas con fibromialgia explican en parte el porqué de los dolores y los problemas para dormir. Dichos niveles bajos se han asociado también a estados agresivos, depresión y ansiedad e incluso a las migrañas, debido a que cuando los niveles de serotonina bajan, los vasos sanguíneos se dilatan. Juega un rol importante en la proliferación linfocitaria

dependiendo del tipo de receptor estimulado (5-HT<sub>1A</sub> vs. 5-HT<sub>7</sub>) ("fisiología de la serotonina | Farmacologicas's Blog", 2008).

**Efecto fisiológico:** Agonismo: Insomnio, taquicardia, hipotensión. Antagonismo: Hipertensión, Somnolencia, depresión, ansiedad, migraña.

- **Proteína:** Transportador de dopamina dependiente de sodio

**Clasificación:** Transportador

**Rol biológico:** Transportador de aminas. Termina la acción de la dopamina por su alta afinidad, la recaptación dependiente de sodio en los terminales presinápticos.

Esta proteína es el objetivo de los estimulantes psicomotores como las anfetaminas o la cocaína (SLC6A3 gene & protein, 2018) (Kniffin, 2018).

**Efecto fisiológico:** Parkinsonismo-distonía infantil: Un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la aparición infantil de parkinsonismo y distonía. Otras características neurológicas incluyen retraso en el desarrollo global, bradicinesia y signos del tracto piramidal.

- **Proteína:** Transportador de glicina dependiente de sodio y cloruro 1

**Clasificación:** Transporte amino-ácido, el transporte de neurotransmisores.

**Rol biológico:** Termina la acción de la glicina por su alta afinidad, la recaptación dependiente de sodio en los terminales presinápticos. Puede jugar un papel en la regulación de los niveles de glicina en la neurotransmisión mediada por el receptor NMDA (SLC6A9 gene & protein, 2018).

Relacionado con un trastorno metabólico grave, autosómico recesivo, caracterizado por artrogriposis múltiple congénita, hiperlaxitud articular, falta de esfuerzo respiratorio neonatal, hipotonía axial, hipertonia con clonus pronunciado y retraso del desarrollo

psicomotor. Algunos pacientes pueden tener rasgos faciales dismórficos y / o anomalías en las imágenes del cerebro. Los estudios de laboratorio muestran un aumento de la glicina en el LCR y una glicina sérica normal o levemente aumentada. La mayoría de los pacientes mueren en la infancia (Alfadhel et al., 2016).

**Efecto fisiológico:** Antagonismo del recaptador: hiperglicinemia Encefalopatía de glicina con glicina sérica normal.

- **Proteína:** Transportador de glicina dependiente de sodio y cloruro 2

**Clasificación:** Transportador

**Rol biológico:** Termina la acción de la glicina por su alta afinidad, la recaptación dependiente de sodio en los terminales presinápticos. Puede ser responsable de la terminación de la neurotransmisión en las sinapsis glicinérgicas sensibles a la estriquina (SLC6A5 gene & protein, 2018).

Asociado a un trastorno neurológico caracterizado por hipertonía neonatal, una respuesta de sobresalto exagerada a los estímulos táctiles o acústicos y episodios de apnea neonatal potencialmente mortales. Cabe destacar que, en algunos casos, los síntomas se resolvieron en el primer año de vida (OMIM-HKPX3, 2018).

Asociado a encefalopatía por glicina, también conocida como hiperglicinemia no cetónica o NKH, es un trastorno genético caracterizado por niveles anormalmente altos de una molécula llamada glicina. Esta molécula es un aminoácido, que es un bloque de construcción de proteínas. La glicina también actúa como un neurotransmisor, que es un mensajero químico que transmite señales en el cerebro. La encefalopatía por glicina es causada por la escasez de una enzima que normalmente descompone la glicina en el cuerpo. La falta de esta enzima permite que el exceso de glicina se acumule en los tejidos y órganos, especialmente en el cerebro, lo que ocasiona graves problemas médicos (Genetics Home Reference, 2018).

**Efecto fisiológico:** Hyperekplexia 3 (HKPX3), Antagonismo: hiperglicinemia (letargo hipotonía, hiperactividad y convulsiones).

- **Proteína:** Proteína similar a músculo-ciego 1

**Clasificación:** Unión a ARN

**Rol biológico:** Media la regulación del splicing alternativo pre-mRNA. Actúa como activador o represor de empalme en objetivos específicos de pre-ARNm. Inhibe la inclusión del exón pre-ARNm de troponina-T (TNNT2) cardíaca, pero induce la inclusión del exón pre-ARNm del receptor de insulina (IR) en el músculo. Antagoniza el patrón de actividad de empalme alternativo de las proteínas CELF. Regula el TNNT2 exón 5 saltando a través de la competencia con U2AF2. Inhibe la formación del complejo spliceosoma A en el intrón 4 del pre-ARNm de TNNT2. Se une a la estructura tallo-bucle dentro del tracto de polipirimidina del intrón 4 de TNNT2 durante el ensamblaje del spliceosoma. Se une a la secuencia de consenso Y-3'-YGCU (U / G) Y-3. Se une al ARN del IR. Se une al ARN de repetición de CUG expandido, que se pliega en una estructura de horquilla que contiene pares de bases de GC y residuos de U no apareados y abombados (MBNL1 gene & protein, 2018).

Asociado a distintas patologías como; la distrofia miotónica conocida como un trastorno muscular caracterizada por miotonía, desgaste muscular en las extremidades distales, cataratas, hipogonadismo, funciones endocrinas defectuosas, calvicie masculina y arritmias cardíacas. Distrofia corneal, endotelial de Fuchs: Una forma de aparición tardía de la distrofia corneal endotelial de Fuchs, una enfermedad causada por la pérdida del endotelio de la córnea central. Se caracteriza por una guttata en forma de verruga focal que surge de la membrana de Descemet y se desarrolla en la córnea central, ampollas epiteliales, visión reducida y dolor. La membrana de Descemet está engrosada por una deposición anormal de colágeno (Gutierrez et al., 2019).

**Efecto fisiológico:** Distrofia miotónica, Distrofia corneal endotelial de Fuchs.

- **Proteína:** Proteína tau asociado a microtúbulo.

**Clasificación:** Hidrolasa.

**Función biológica:** Promueve el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos, podría estar involucrado en el establecimiento y mantenimiento de la polaridad neuronal. El C-terminal se une a los microtúbulos axonales, mientras que el extremo N-terminal se une a los componentes de la membrana plasmática neural, lo que sugiere que Tau funciona como una proteína ligadora entre ambos. La polaridad axonal está predeterminada por la localización TAU / MAPT (en la célula neuronal) en el dominio del cuerpo celular definido por el centrosoma. Las isoformas cortas permiten la plasticidad del citoesqueleto, mientras que las isoformas más largas pueden desempeñar un papel preponderante en su estabilización (MAPT gene & protein 2018).

**Efecto Fisiológico:** **Inhibición:** Predisposición enfermedad de Alzheimer, predisposición a enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal.

### 9.3 PROTEÍNAS NO ENCONTRADAS EN PROTEIN DATA BANK (PDB) BAJO LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN APLICADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

#### CARVEDILOL

PROTEÍNA	ABREVIATURA	ID PROTEÍNA
Receptor adrenérgico Alpha-2A	ADRA2A	P08913
Receptor adrenérgico Alpha-2B	ADRA2B	P18089
Receptor adrenérgico Alpha-2C	ADRA2C	P18825
Receptor de dopamina D(1A)	DRD1	P21728
Receptor de dopamina D(1B)	DRD5	P21918
Transportador de noradrenalina sodio dependiente	SLC6A2	P23975
Receptor adrenérgico Alpha-1D	ADRA1D	P25100
Receptor 1D 5-hydroxitriptamina	HTR1D	P28221

## LABETALOL

<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA</b>
Transportador de noradrenalina sodio dependiente	SLC6A2	P23975
Receptor adrenérgico Alpha-1D	ADRA1D	P25100
Receptor adrenérgico Alpha-1A	ADRA1A	P35348
Receptor adrenérgico Alpha-1B	ADRA1B	P35368
Transportador 1 de glicina dependiente de sodio y cloro	SLC6A9	P48067
Citocromo P450 2J2	CYP2J2	P51589
Transportador de dopamina sodio dependiente	SLC6A3	Q01959

## METOPROLOL

<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA</b>
Receptor de adenosina A3	ADORA3	P33765
Receptor de histamina H3	HRH3	Q9Y5N1
Transportador de noradrenalina sodio dependiente	SLC6A2	P23975
Transportador 1 de glicina dependiente de sodio y cloro	SLC6A9	P48067
Transportador de dopamina sodio dependiente	SLC6A5	Q01959
transportador 2 de glicina dependiente de sodio y cloro	SLC6A5	Q9Y345

## TIMOLOL

<b>PROTEÍNA</b>	<b>ABREVIATURA</b>	<b>ID PROTEÍNA</b>
Ácido lisosomal lipasa / colesteroil éster hidrolasa	LIPA	P38571
Triacilglicerol lipasa gástrica	LIPF	P07098
Miembro de la lipasa N	LIPN	Q5VXI9
Miembro de la lipasa K	LIPK	Q5VXJ0
Miembro de la lipasa M	LIPM	Q5VYY2
Miembro de la lipasa J	LIPJ	Q5W064

## 9.4 HERRAMIENTA PARA REALIZAR FARMACOVIGILANCIA ACTIVA APLICABLE A PACIENTES TRATADOS CON BETABLOQUEANTES

	<b>FARMACOVIGILANCIA ACTIVA</b> <b>HERRAMIENTA PARA INDAGACIÓN DE SOSPECHA DE EFECTOS ADVERSOS</b> <b>BETABLOQUEANTES</b>
--	---

1. INFORMACIÓN DEL PROFESIONAL QUE DILIGENCIA										
Fecha de notificación			INSTITUCIÓN:							
AAAA	MM	DD	CIUDAD/MUNICIPIO:							
Nombre					Profesión					
2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE										
Fecha de nacimiento			Edad en el momento del EAM			Documento de identidad			Sexo	Peso(kg)
			Edad	Años/Meses/ días		CC	TI	OTRO	(M) (F)	Talla(cm)
AAAA	MM	DD						Iniciales del nombre:		
Medicamento		Efecto Adverso			Marca x		Severidad			
					Si	No	Leve	Moderada	Grave	
A. Carvedilol		1. Cansancio y debilidad								
		2. Mareos								
		3. Cefalea								
		4. Nauseas y/o vómitos								
		5. Cambios en la visión								
		6. Dolor en las articulaciones								
		7. Insomnio								
		8. Tos								
		9. Ojos secos								
		10. Hormigueo y/o inflamación en las extremidades								
		11. Bradicardia								
		12. Disnea								
		13. Broncoespasmo								
		14. Erupciones en la piel								

	15. Insuficiencia renal					
	16. Síndrome de distonía mioclónica					
	17. Hipofagia					
	18. Enfermedad de Alzheimer					
	19. Enfermedad de Parkinson					
	20. Dolor de espalda					
	21. Hipoventilación					
	22. Estreñimiento					
	23. Epilepsia mioclónica					
	24. Blefarospasmo					
<b>B. Labetalol</b>	1. Mareo					
	2. Nauseas					
	3. Cansancio y debilidad					
	4. Cefalea					
	5. Hipotensión					
	6. Molestias gastrointestinales					
	7. Disnea					
	8. Dolor torácico					
	9. Inflamación de las extremidades					
	10. insomnio					
	11. Somnolencia					
	12. Hipertensión					
	13. Depresión					
	14. Ansiedad					
	15. Hipofagia					
	16. Hiperfagia					
	17. Dificultad respiratoria					
	18. Epilepsia					
	19. Midriasis					
	20. Hiperglicemia					
	1. mareos o aturdimiento					
	2. depresión					
	3. Cansancio y debilidad					
	4. Nauseas y/o vómitos					
	5. Molestias gastrointestinales					
	6. Sequedad bucal					

<b>C. Metoprolol</b>	7. Estreñimiento						
	8. Erupciones en la piel						
	9. Bradicardia o bloqueo cardiaco						
	10. Hipotensión						
	11. Extremidades frías						
	12. Mareo						
	13. Hipoglucemia						
	14. Disminución de la libido						
	15. Dificultad respiratoria						
	16. Hormigueo y/o inflamación en las extremidades						
	17. Hipocalcemia hipocalciúrica						
	18. Insomnio						
	19. Somnolencia						
	20. Ansiedad						
	21. Enfermedad de Alzheimer						
	22. Enfermedad de Parkinson						
	23. Hipofagia						
	24. Intolerancia Ortostática						
	25. Hiperglicemia						
	<b>D. Timolol</b>	1. Cefalea					
		2. Nauseas y/o vómitos					
		3. Mareos					
		4. Depresión					
		5. Bradicardia					
		6. Dificultad respiratoria					
7. Inflamación de las extremidades inferiores							
8. Apnea							
9. Hipertriglicerinemias							
10. Deterioro neurológico							
11. Enfermedad de Alzheimer							
12. Distrofia Miotónica							
13. Hipertensión							
14. Apnea							

## OBSERVACIONES:

### INSTRUCCIONES PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LA HERRAMIENTA PARA INDAGACIÓN DE SOSPECHA DE EFECTOS ADVEROS

#### 1. INFORMACIÓN PROFESIONAL QUE DILIGENCIA

**Fecha de notificación:** Indicar la fecha en la que se diligencia el formato.

**Institución/municipio:** Indicar el Nombre de la Institución donde ocurrió la reacción adversa y Municipio.

**Nombre de quien diligencia:** Indique el nombre de la persona que diligencia.

**Profesión:** Indique la profesión quien diligencia (Médico, Químico Farmacéutico, Profesional de enfermería, otro profesional de salud, otro o desconocido)

#### 2. INFORMACIÓN DEL PACIENTE

**Fecha de nacimiento:** Indique la fecha de nacimiento del paciente de la siguiente manera: AAAA-MM-DD.

**Edad del paciente en el momento de la reacción adversa:** Indique la edad del paciente en el momento en que ocurrió la reacción adversa. Especifique dicha edad en años, meses y días según corresponda.

**Documento de identificación del paciente:** Indique el documento de identificación del paciente teniendo en cuenta: CC - Cédula de ciudadanía, TI – Tarjeta de identidad. El objetivo de este campo es identificar casos duplicados o información de seguimiento de un caso previamente

notificado. Para este campo puede relacionar uno de los siguientes campos:

**Iniciales del paciente:** Las iniciales deben ser ingresadas en el siguiente orden: Nombre (s), Apellido (s) sin signos ni espacios entre ellos. Por ejemplo: JXJX

**Sexo:** Marque con una X sobre la letra correspondiente: M (masculino), F (femenino).

**Peso:** Indique el peso del paciente en kilogramos (Kg).

**Talla:** Registrar la estatura del paciente en centímetros (cm).

#### 3. DILIGENCIAMIENTO DE EFECTOS ADVERSOS:

**Medicamento:** fármaco o grupo de fármacos en estudio.

**Efectos adversos:** Atender a la semaforización, estos pueden ser reales o potenciales.

**Marcar con X/ Severidad:** Indagar con el paciente que sintomatología presenta tras la administración de la medicación y colocar una X dependiendo de lo expresado por él en relación a la severidad.

**Observaciones:** Registrar cualquier evento de relevancia relacionado con la concurrencia de efectos adversos, en especial si se encuentran dentro de los grupos semaforizados con los colores, amarillo, anaranjado y rojo. Indique el desenlace de la misma.

