



Universidad Autónoma del Estado de México

Título: Fármacos Agonistas Adrenérgicos

Unidad de Aprendizaje: Farmacología

Nombre del Programa Educativo: Médico
Cirujano

Espacio Académico: Facultad de Medicina

Responsable de la Elaboración: Dr. Javier Jaimes
García.

Fecha De Elaboración: Agosto de 2018

Justificación Académica

El alumno de la Licenciatura de Médico Cirujano debe ser capaz de seleccionar el plan de tratamiento farmacológico para los padecimientos más frecuentes en nuestro país. Los fármacos Agonistas Adrenérgicos constituyen un grupo, que pueden ser utilizados en diversos padecimientos: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, depresión, hipertensión arterial sistémica, etc. etc., por lo que el alumno debe de tener conocimiento adecuado para su prescripción una vez egresado de la Licenciatura.

TRANSMISIÓN ADRENÉRGICA

1. SÍNTESIS DE CATECOLAMINAS

El conjunto de catecolaminas esta formado por 3 sustancias naturales que son:

Adrenalina

Noradrenalina

Dopamina

Transmisión adrenérgica

1. Síntesis de Catecolaminas

Para la vía clásica de la síntesis de estas catecolaminas se requiere la actividad de 4 enzimas:

1. Tirosina hidroxilasa (TH)

- Cataliza el 1° paso, convierte tirosina en L-dopa.

2. L-ácido- aromático descarboxilasa (LAAD)

- Cataliza conversión de L-dopa en noradrenalina.

3. Dopamina- β -hidroxilasa (DBH)

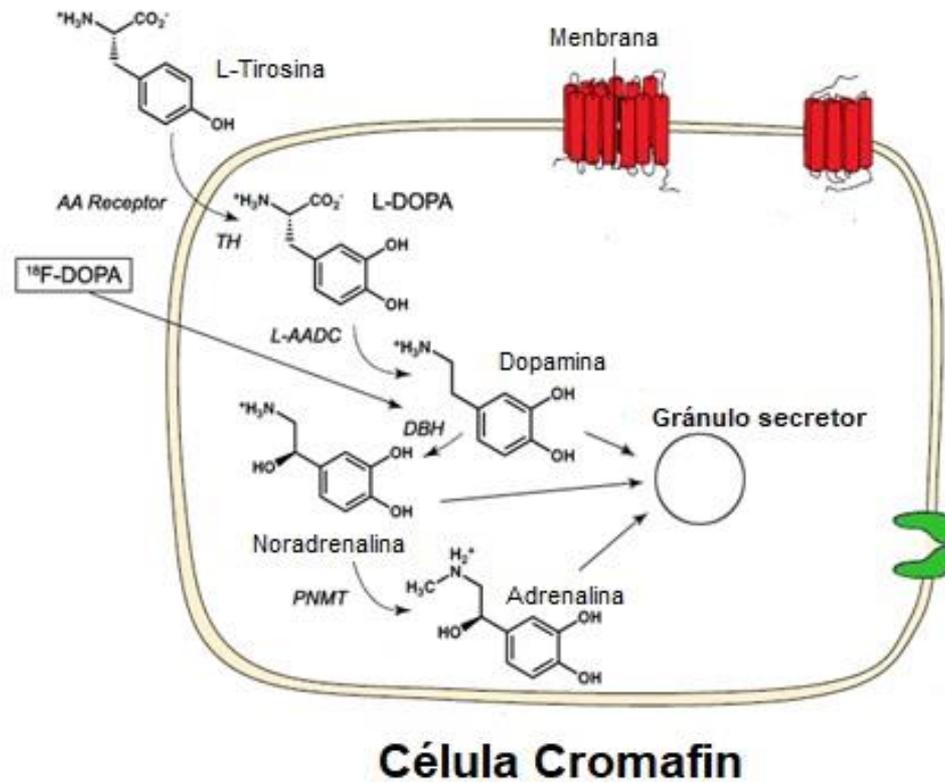
- Convierte dopamina en noradrenalina.

4. Feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT)

- Cataliza conversión de noradrenalina en adrenalina.

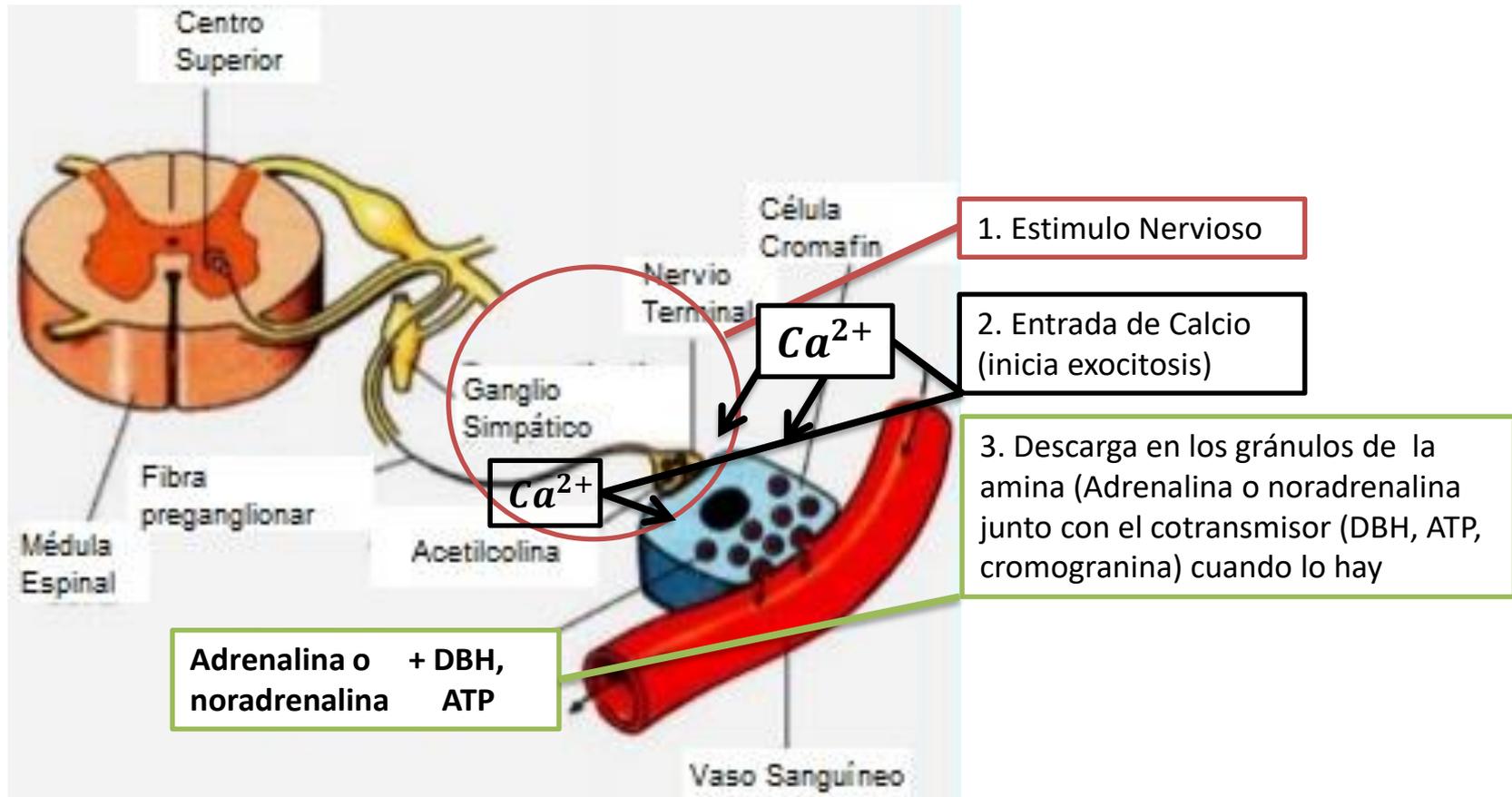
Transmisión adrenérgica

2. Almacenamiento y Depósito



Transmisión adrenérgica

3. Liberación de catecolaminas



Transmisión adrenérgica

4. Procesos de Inactivación

La acción de las catecolaminas que ya han sido liberadas finaliza por 2 mecanismos:

1. Inactivación enzimática. Esta se lleva a cabo por la acción de 2 enzimas que intervienen en el metabolismo de las catecolaminas y son:

COMT catecol-O-
(metiltransferasa)

Enzima de fracción
soluble citoplasmática
actúa por medio de
metilación

MAO
(Monoaminoxidasa)
Enzima oxidativa
mitocondrial, se divide
en 2 especies:

MAO A: Mayor
selectividad por
noradrenalina,
serotonina, predominio
intraneuronal .}

MAO B: Activa sobre B-
feniletamina y
bencilamina ,
abundancia
extraneuronal

Transmisión adrenérgica

4. Procesos de Inactivación

2. Captación celular del transmisor.

- a. Captación neuronal . Se produce principalmente en terminaciones nerviosas.

Proceso de captación tipo
1

Funciona por transporte activo saturable y competitivo.

La Noradrenalina es captada y pasa al citoplasma, es transportada activamente a los gránulos.

La noradrenalina estará disponible para su liberación nuevamente ante un nuevo estímulo

- b. Captación extraneuronal. Menor afinidad por las catecolaminas, pero con mayor representación.

Proceso de captación tipo
2

También funciona por transporte activo pero difícilmente saturable .

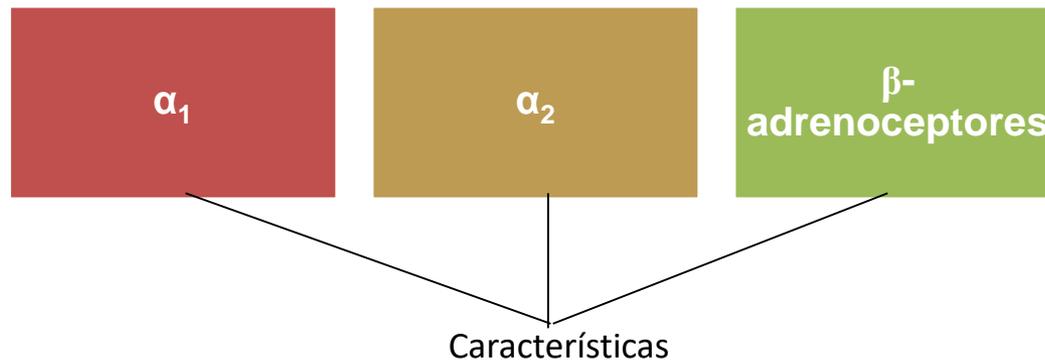
Inhibido por los metabolitos metilados, más activo para adrenalina

La amina captada no se almacena, sino que se metaboliza por la MAO o por la COMT

Receptores Adrenérgicos

Definición y Tipos de Adrenoceptores

Son estructuras moleculares que en las células del organismo reciben selectivamente la señal de la adrenalina y noradrenalina, y la transforman en una respuesta celular específica. Se conocen 3 tipos actualmente.



- Glucoproteínas de membrana
- cadenas polipeptídicas con terminal NH_2 fuera de la célula
- 7 hélices transmembrana
- Terminal – COOH en el citoplasma
- Activan transducción de señales a través de proteínas G.

Receptores Adrenérgicos

Definición y Tipos de Adrenoceptores

Las proteínas G de importancia para la función de los adrenoceptores son:

Proteína G_s (Proteína G estimulante de la ciclase de adenilato).

Proteína G_i y G_o (Proteínas G inhibitoras de la ciclase de adenilato)

Proteína G_q y G_{11} (Proteínas G que acoplan los receptores α a la fosfolipasa C).

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

DEFINICIÓN Y TIPOS DE ADRENOCEPTORES



Receptores Adrenérgicos

Tipos de Adrenoceptores

| Receptor | Agonistas | Antagonista | Proteína G | Efectos |
|-----------------|---------------|-------------|------------|------------------------------|
| Tipo α_1 | Fenilefrina | Prazosin | G_q | ↑ IP_3 , DAG común a todos |
| α_{1A} | | Tamsulosina | | |
| α_{1B} | | | | |
| α_{1D} | | | | |
| Tipo α_2 | Clonidina | Yohimbina | G_i | ↓ AMPc común a todos |
| α_{2A} | Oximetazolina | | | |
| α_{2B} | | Prazosin | | |
| α_{2C} | | Prazosin | | |

Receptores Adrenérgicos

Tipos de Adrenoceptores

| Receptor | Agonistas | Antagonista | Proteína G | Efectos |
|---------------|---------------|-------------|------------|-------------------------------|
| Tipo β | Isoproterenol | Propranolol | G_s | \uparrow AMPc común a todos |
| β_1 | Dobutamina | Betaxolol | | |
| β_2 | Salbutamol | Butoxamina | | |
| β_3 | Mirabregon | | | |
| Tipo dopamina | Dopamina | | | |
| D_1 | Fenoldopam | | G_s | \uparrow AMPc |
| D_2 | Bromocriptina | | G_i | \downarrow AMPc |
| D_3 | | | G_i | \downarrow AMPc |
| D_4 | | Clozapina | G_i | \downarrow AMPc |
| D_5 | | | G_s | \uparrow AMPc |

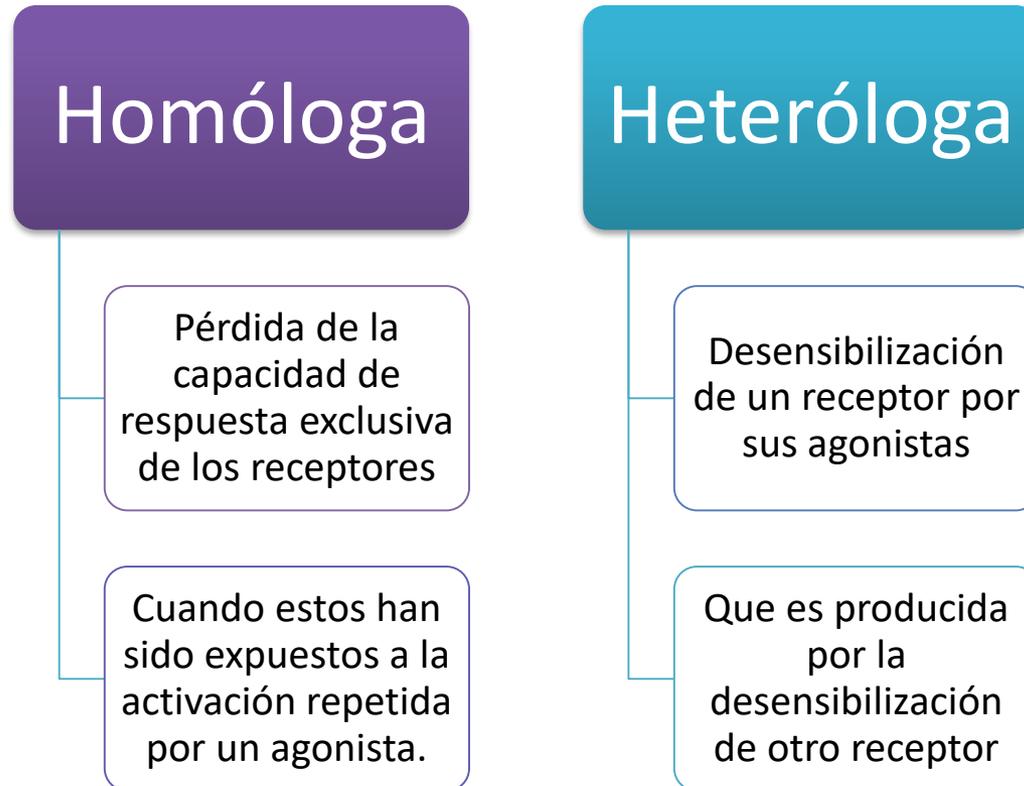
Selectividad y Regulación de los Receptores

Selectividad: un fármaco puede unirse de forma preferencial a un subgrupo de receptores a una concentración muy baja para causar una interacción amplia, no es absoluta por lo que se emplea el término *especificidad* cuando está selectividad es casi absoluta.

El número y función de los receptores adrenérgicos en la superficie celular y sus respuestas se pueden modificarse por diversas causas. Por lo que puede ocurrir desensibilización, o sus sinónimos tolerancia, refractariedad o taquifilaxia.

Selectividad y Regulación de los Receptores

Hay 2 categorías de sensibilización de respuestas mediadas por receptores acoplados a proteína G.



Receptores Adrenérgicos

Potencial terapéutico de agonistas de receptores β

La adrenalina activan los receptores β_1 cardíacos

Incrementa la frecuencia y el trabajo cardíaco

Polimorfismos de receptores adrenérgicos (haplotipos)

Alteran la susceptibilidad a enfermedades como insuficiencia cardíaca

Modifican propensión desensibilización, o bien alteran respuestas terapéuticas de algunos fármacos

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Transportador de Noradrenalina (NET)

NET es una vía principal por la que una vez liberada noradrenalina en la hendidura sináptica

Tiene eficiencia en la sinapsis del corazón el 90% de la noradrenalina se elimina por NET, la restante se metaboliza por COMT

NET en vasos sanguíneos el 60% , se bombea noradrenalina sináptica de regreso al citoplasma y metaboliza por MAO

Transportadores similares eliminan estos compuestos:

- Transportador de dopamina (DAT)
- Transportador de serotonina (SERT).

Química Farmacológica de los Compuestos Simpaticomiméticos.

La feniletilamina se puede considerar el compuesto original del que provienen los fármacos simpatomiméticos. Pueden hacerse situaciones diferentes en:

1. Anillo de benceno. OH en carbono 3 puede disminuir la potencia del fármaco.

2. El grupo amino terminal. Mientras mas grande sea el grupo amino, menor sera el efecto del fármaco.

3. Sustituciones en el carbono α . Bloquean la oxidación por MAO lo que prolonga la acción de los fármacos.

4. Sustituciones en el carbono β . Los agonistas de acción directa tienen un hidroxilo β , además facilitan la activación de receptores adrenérgicos

Efectos de los Fármacos Simpaticomiméticos Sobre Órganos Aparatos y Sistemas.

Aparato cardiovascular.

En el corazón se encuentra una gran distribución de receptores adrenérgicos α y β .

A. Efectos de activación de los receptores adrenérgicos α_1 .

Se encuentran de forma abundante en lechos vasculares

La activación de estos receptores produce vasoconstricción arterial y venosa

Fenilefrina. Aumenta la resistencia arterial periférica, produce aumento de presión arterial y disminución de capacitancia venosa.

Efectos de los Fármacos Simpaticomiméticos Sobre Órganos Aparatos y Sistemas.

B. Efectos de la activación de los receptores adrenérgicos α_2 .

Presentes en la vasculatura al activarse producen vasoconstricción, solo se observa cuando la administración venosa rápida o grandes dosis orales.

Clonidina. Puede aumentar la presión arterial ya que sus efectos simpaticolíticos centrales resultan irrelevantes.

C. Efectos de la activación de los receptores adrenérgicos β .

Su estimulación aumenta el gasto cardíaco. También disminuye la resistencia cardíaca por activación del receptor β_2 que lleva a la vasodilatación en ciertos lechos vasculares.

Isoproterenol. Agonista β no selectivo activa receptores β_1 y β_2 , mantiene o aumenta ligeramente la presión arterial y disminuye la presión diastólica, por lo que reduce la presión arterial media.

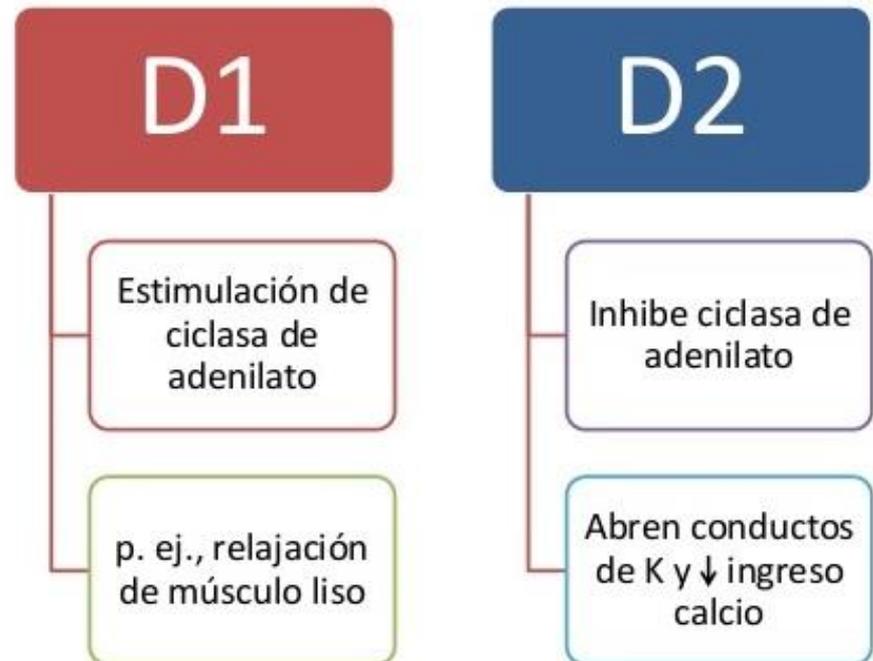
EFFECTOS DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS SOBRE ÓRGANOS APARATOS Y SISTEMAS.

D. Efectos de la activación del receptor de la dopamina.

La administración intravenosa de dopamina promueve vasodilatación de vasos renales, espláncnicos, coronarios cerebrales a través de los recetores D₁.

A dosis baja la resistencia periférica puede disminuir, a velocidades altas de administración en solución, activa receptores alfa vasculares y produce vasoconstricción incluyendo el lecho renal.

Receptores de dopamina



EFFECTOS NO CARDIACOS DE LOS SIMPATICOMIMÉTICOS.

Los receptores adrenérgicos están en todos los órganos aparatos y sistemas.

- **Pulmones.** La activación de los receptores adrenérgicos β_2 en el músculo liso bronquial produce broncodilatación

Receptor beta-adrenérgico

Broncoconstriccion: Asma

broncodilatación



Efectos no cardiacos de los simpaticomiméticos.

- **Ojo.** El músculo dilatador del iris contiene receptores α , su activación por fármacos como la fenilefrina produce midriasis. Ejemplo: Fenilefrina



- **Órganos genitourinarios.** La base de la vejiga, el esfínter uretral y la próstata contienen receptores α_{1A} , median la contracción y promueven continencia urinaria.
- **Glándulas salivales** contienen receptores adrenérgicos que regulan la secreción de amilasa y agua.
- **Glándulas sudoríparas apocrinas.** Las encontramos en áreas donde no tienen efectos termorreguladores, responden la estimulación de receptores adrenérgicos

Efectos no cardiacos de los simpaticomiméticos.

➤ Metabolismo intermedio.

La activación de β adrenérgicos en las células grasas lleva a un aumento la lipólisis.

En concentraciones altas las catecolaminas pueden causar acidosis metabólica.

Son importantes reguladores endógenos de la secreción de hormonas de varias glándulas.

La secreción de insulina está regulada por receptores β e inhibida por receptores α_2 .

La secreción de renina es estimulada por receptores β_2 , inhibida por α_2 .

Regulan la secreción de hormonas: hormona paratiroidea, calcitonina, tiroxina, gastrina.

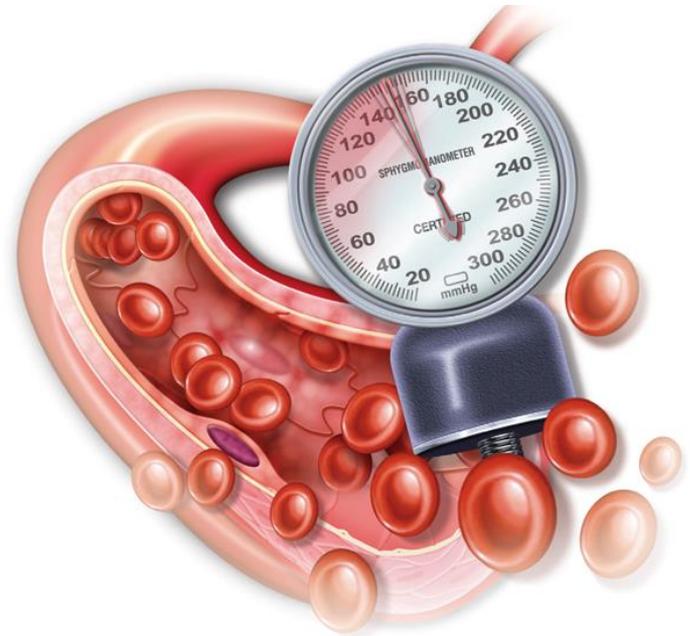
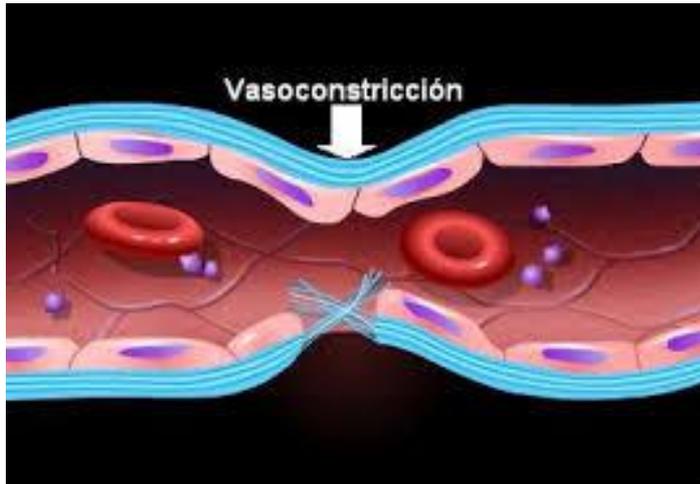
Efectos no cardiacos de los simpaticomiméticos.

- **Sistema nervioso central (SNC)** . La acción de los simpaticomiméticos varía dependiendo de la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Las catecolaminas son excluidas por esta barrera, ocurre lo contrario con sustancias no catecolamínicas, como las anfetaminas que causan:



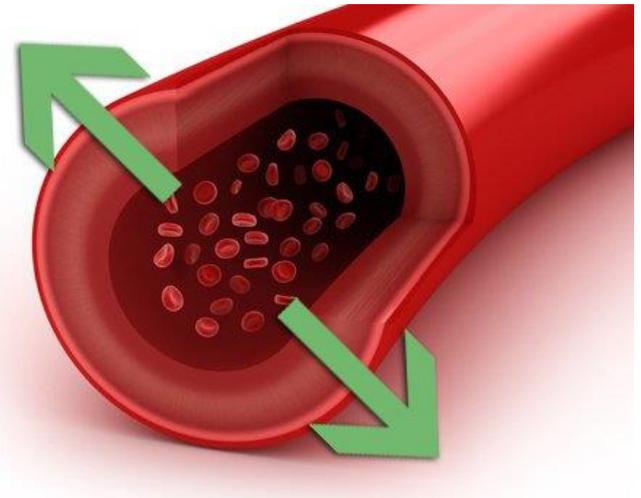
Fármacos simpaticomiméticos específicos.

La adrenalina es un agonista de los receptores α y β , se trata de un vasoconstrictor y estimulante cardíaco muy potente.



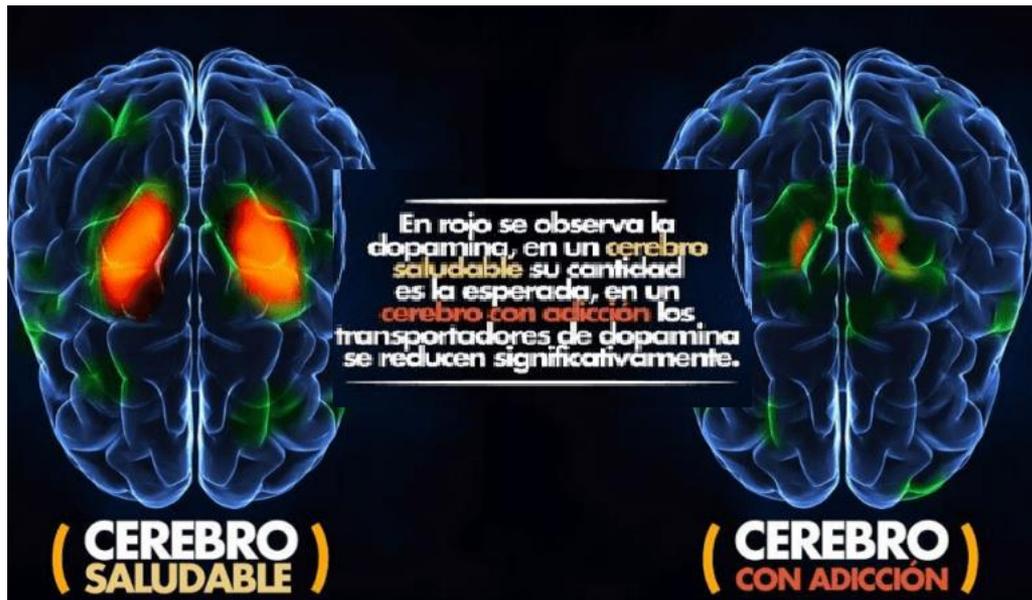
Fármacos simpaticomiméticos específicos.

La **noradrenalina** (levartenenol) es agonista de los receptores α_1 y α_2 , también activa receptores β_2 con potencia similar a la adrenalina pero con pocos efectos sobre los receptores β_2 . Hay aumento de la resistencia vascular a consecuencia de estos últimos receptores.

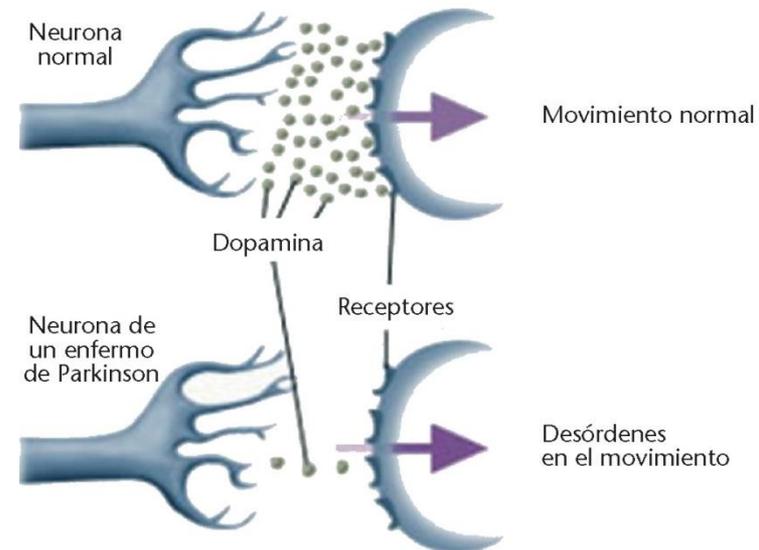


Fármacos simpaticomiméticos específicos.

La **dopamina endógena** tiene efectos más importantes en la regulación de la excreción de sodio y función renal, sistema de recompensa, su deficiencia en ganglios basales lleva a Enfermedad de Parkinson tratada con Levodopa.



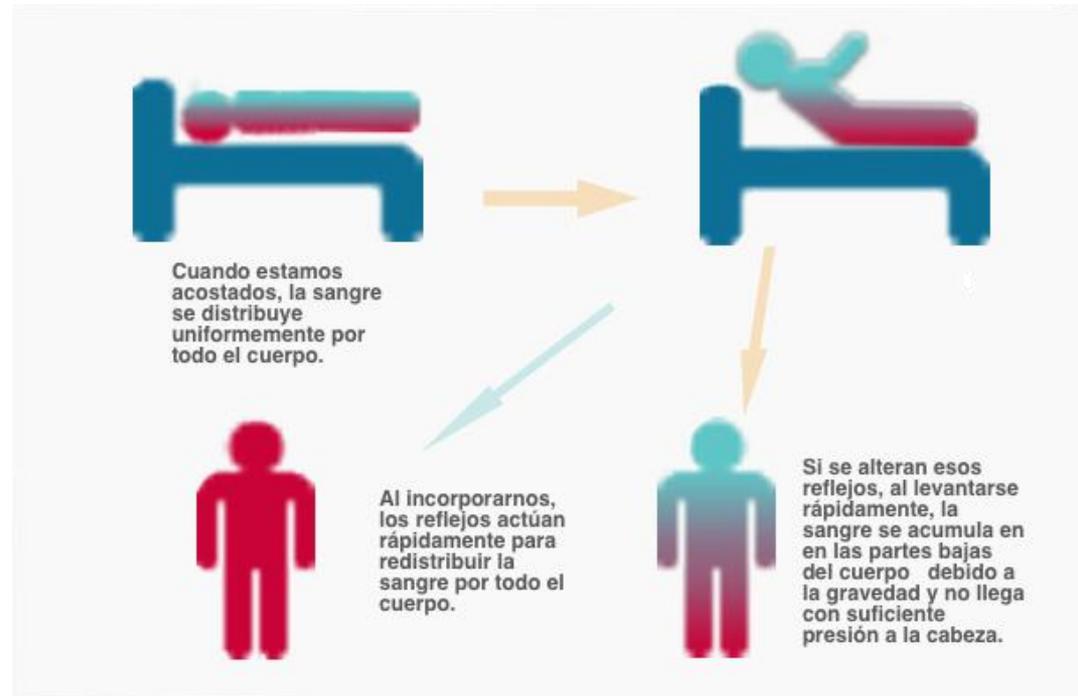
Niveles de dopamina en una neurona normal y en una neurona de un enfermo de Parkinson



Simpaticomiméticos de acción directa.

Fenilefrina: Agonista α_1 , relativamente puro, con efecto de duración más prolongada que el de las catecolaminas. Uso: midriático, descongestivo, para elevar TA.

Midodrina. Profármaco que se hidroliza enzimáticamente hasta desglímidodrina, agonista selectivo de receptores α_1 . Uso: Hioiotensión ortostática.



Simpaticomiméticos de acción directa.

Agonistas selectivos de receptores α_2 : **clonidina, metildopa, guanfacina.**

- Disminuyen la presión arterial a través de acciones del SNC que disminuye el tono simpático.

Nuevos agonistas α_2 **monoxidina, rilmenidina**, para tratamiento de hipertensión, disponibles fuera de Estados Unidos.



SIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN DIRECTA.

Dexmedetomidina.
Sedación en UCI

Tizanidina. Relajante
muscular

Oximetazolina.
Descongestivo tópico

Isoproterenol. Potente
vasodilatador, aumenta
el gasto, decremento de
PA diastólica y media



Simpaticomiméticos de acción directa.

Agonistas selectivos de los subtipos β reducen significativamente efectos secundarios en varias aplicaciones clínicas.

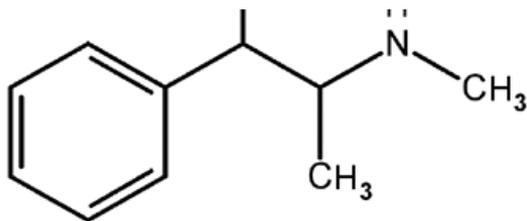
Dobutamina. Acción mediada por receptores α y β . Los preparados son una mezcla recémica de isómeros (-) y (+).

(+) es potente agonista β_1 y antagonista de α_1 .

(-) es potente agonista α_1 , puede causar vasoconstricción significativa si se administra solo

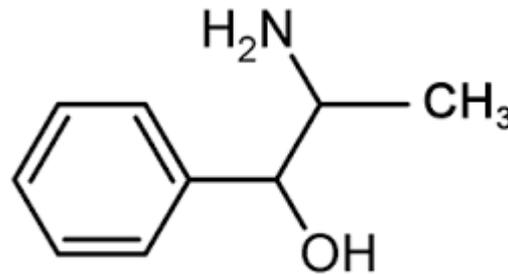
SIMPATICOMIMÉTICAS DE ACCIÓN MIXTA.

Efedrina. Tiene la capacidad de activar a los receptores β , con un uso previo en el tratamiento del asma.



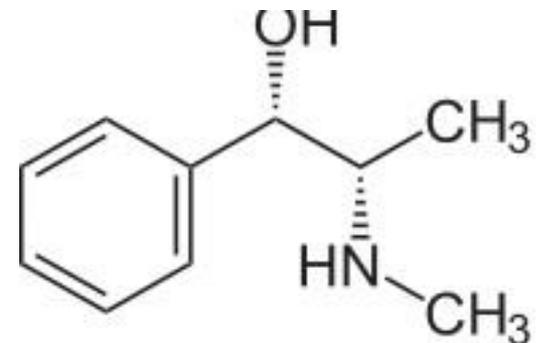
Efedrina

Fenilpropanolamina. Fue componente común de supresores del apetito de venta sin receta. Se retiró.



Fenilpropanolamina

Pseudoefedrina. Estuvo de venta libre como componente de mezclas descongestionantes.



Pseudoefedrina

Simpaticomiméticos de acción indirecta.

Pueden actuar por uno de dos mecanismos diferentes:

Ingresa a la terminación nerviosa simpática y desplazan al transmisor catecolamínico almacenado.

Inhiben recaptación de transmisores emitidos por la interferencia con la acción del NET

A. Compuestos similares a las anfetaminas

- **La anfetamina** es una mezcla racémica de la fenilisoprolamina importante por su uso y abuso como estimulantes del SNC.
- **Metanfetamina** (N-metilanfetamina) similar a la anfetamina con razón todavía mayor de acciones centrales.
- **Fenmetracina:** Se ha recomendado como anoréxico y es el fármaco de abuso muy conocido.



A. Compuestos similares a las anfetaminas.

Metilfenidato

Variante de anfetamina

Principales efectos farmacológicos y potencial de abuso e similar al de la anfetamina

Modafinilo (Psicoestimulante)

Inhibe el transportador de noradrenalina ,dopamina y aumenta las concentraciones , pero también de serotonina y glutamato

reduce la concentración de GABA. Uso: mejorar vigilia en narcolepsia, y otros trastornos

Tiramina

Producto intermedio normal en el cuerpo del metabolismo de tirosina

Tiene acción simpaticomimética indirecta, se administra vía parenteral.

B. Inhibidores de la recopilación de catecolaminas.

Muchos se utilizan en clínica. Su especificidad no es absoluta pero son altamente selectivos para uno de los transportadores.

Atomoxetina.

Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Uso: tratamiento de trastornos de déficit de atención.

Reboxetina. Similar a la Atomoxetina.

Ambos tienen poco efecto cardiovascular

Sibutramina. Inhibidor de la recaptación de serotonina, Al inicio aprobado por la FDA como supresor del apetito en tratamiento de obesidad. Se retiró.

B. Inhibidores de la recaptación de catecolaminas.

Duloxetine. Antidepresivo de uso difundido con efecto inhibitor equilibrado de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Minlacrán. Agonista de transportadores de serotonina y dopamina, aprobado para tratamiento de fibromialgia.

Cocaína. Anestésico local con acción simpaticomimético periférica causada por inhibición de recaptación del transmisor en sinapsis noradrenérgicas.

Agonistas de dopamina.

La levodopa se convierte a dopamina en el cuerpo y los agonistas de dopamina con acciones centrales son de utilidad considerable en el tratamiento de enfermedad de Parkinson y la hiperpotasemia.

Fenoldopan. Agonista del receptor D_1 que produce vasodilatación periférica selectiva en algunos lechos vasculares. Uso en tratamiento de hipertensión grave por vía intravenosa.

Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

Aplicaciones en Aparato Cardiovascular.

A. Tratamiento de hipotensión aguda.

Disminución de volumen sanguíneo, enfermedades cardiacas, accidentes neurológicos

El tratamiento consiste en colocar al paciente en decúbito y asegurar un volumen adecuado de líquido mientras se establece cual es el problema primario

Seguido de empleo de simpaticomiméticos es tan solo para incrementar una presión arterial

El manejo del estado de choque, síndrome cardiovascular que ocasiona la reducción crítica en la perfusión de tejidos vitales

El choque puede ser de tres formas: séptico, cardiogénico e hipovolémico

Se deben usar simpaticomiméticos en el tratamiento de todas las formas del estado de choque

Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

B. Hipotensión ortostática.

En bipedestación, la fuerza de gravedad induce la acumulación de sangre en las venas, lo que causa disminución del retorno venoso. De forma gradual se evita el decremento de la presión arterial por activación simpática refleja.

Midodrina. Agonista α_1
activo por vía oral.

Droxidopa. Método
novedoso en el
tratamiento de
hipotensión ortostática
neurógena.

Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

C. Aplicaciones cardiacas.

Adrenalina. Se usa en reanimación del paro cardiaco ya que mejora las posibilidades de retornar a la circulación espontánea

Dobutamina. Se usa como prueba farmacológica a estrés cardiaco. Aumenta la contractilidad miocárdica e induce vasodilatación coronaria y sistémica



Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

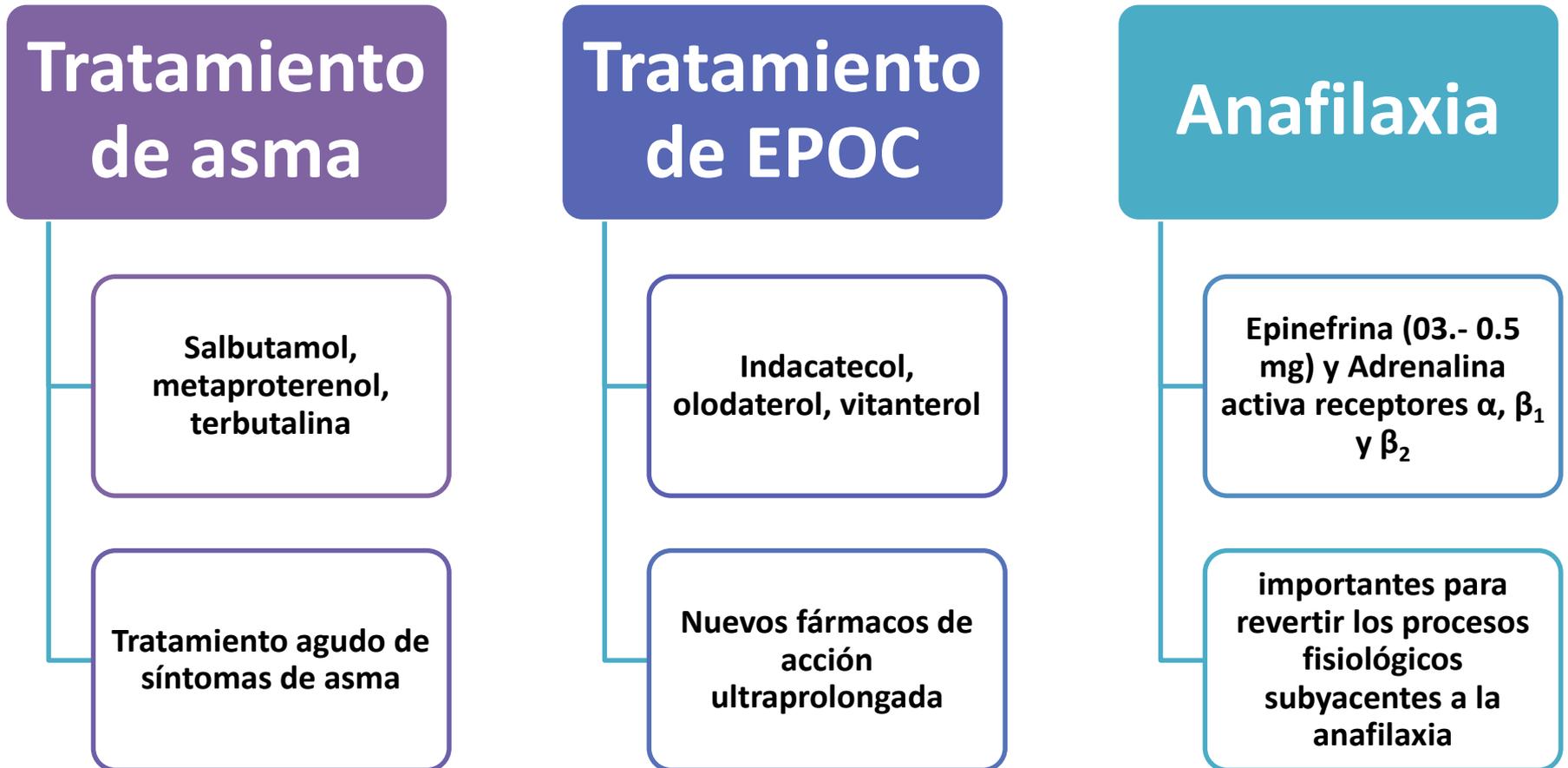
D. Inducción de vasoconstricción local. Es deseable la disminución del riego sanguíneo local o regional para lograr hemostasia en la cirugía, disminuir la disfunción de anestésicos locales fuera del sitio de administración y aminorar la congestión de las mucosas.
Adrenalina y cocaína.

La combinación de agonistas α con algunos anestésicos locales prolonga mucho la duración del bloqueo nervioso por infiltración, adrenalina es el agente preferido, noradrenalina, fenilefrina, otros agonistas α .



Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

Aplicaciones pulmonares.



Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

Aplicaciones oftálmicas.

La fenilefrina agente midriático eficaz para la exploración de retina.

Descongestivo útil para hiperemia alérgica menor y prurito de las membranas conjuntivales

El glaucoma responde a simpaticolíticos y simpaticomiméticos como **apraclonida** y **brimonidina**



Glaucoma

Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

Aplicaciones genitourinarias.

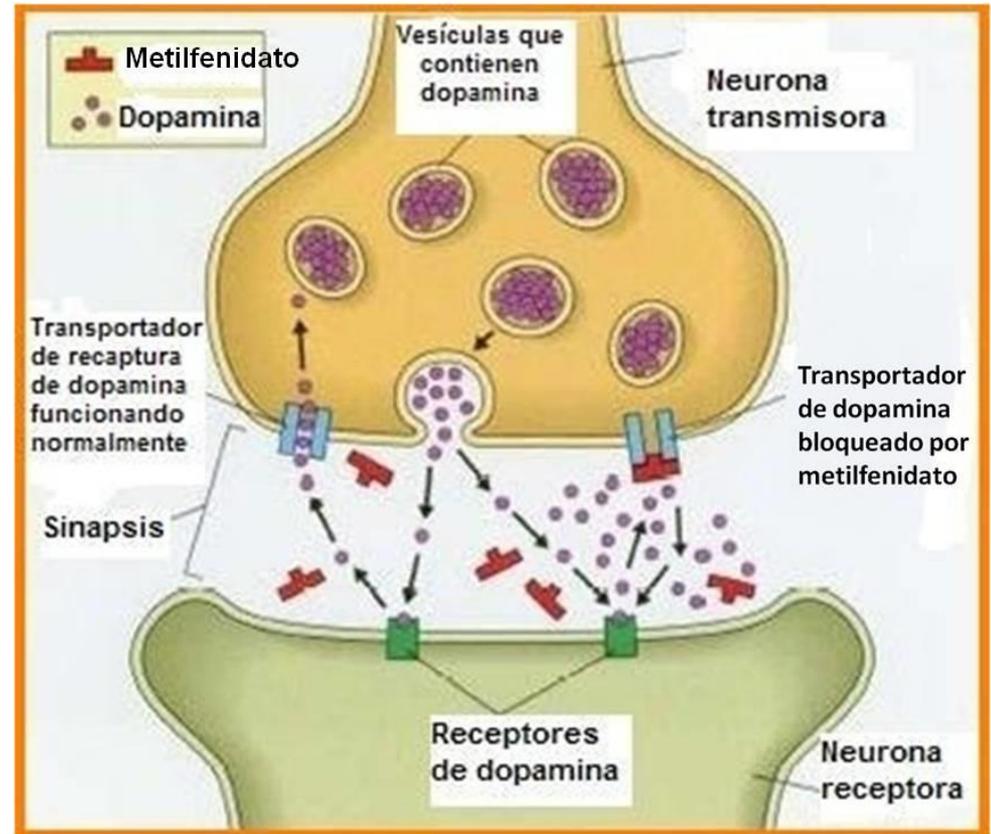
Relajan el útero gestante, los agentes selectivos **ritodrina** y **terbutalina** se utilizan para suprimir el trabajo de parto prematuro. Puede no tener efectos no beneficiosos, significativo en la mortalidad perinatal



USOS TERAPÉUTICOS DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS.

Aplicaciones en el sistema nervioso central.

- **Anfetaminas.** Tienen acción de alerta y retraso de sueño que se manifiesta por mejor atención en tareas repetitivas.
- **Modafinilo.** Sustituto de anfetaminas, actualizado para uso en narcolepsia.
- Los simpaticomiméticos para tratamiento de hiperactividad con déficit de atención como: **Metilfenidato y Atomoxetina.**



Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.

Usos terapéuticos adicionales.

Clonidina. Tratamiento de hipertensión arterial, eficaz en tratamiento para pacientes con diabetes mellitus, disminución de deseo intenso de narcóticos y alcohol durante la abstinencia para facilitar el cese de tabaquismo.

Dexmedetomidina. Agonista α_2 , se usa para sedación bajo circunstancias de cuidados intensivos y durante la anestesia ya que disminuye requerimientos de opioides para manejo del dolor

Tizanidina. Agonista α_2 , se usa como relajante muscular.

Bibliografía

1. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología Básica y Clínica (13ª Ed.). McGraw Hill, 2016.
2. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. (5ta Ed.). Elsevier Masson, 2008.
3. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12ª Ed.). Mc Graw Hill, 2011.
4. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. (19ª Ed.). Editorial Médica Panamericana, 2017.

- GRACIAS