

# GUIÓN EXPLICATIVO DE FÁRMACOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS

## Diapositiva 1

### **Datos de Identificación.**

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Medicina  
Unidad de Aprendizaje: Farmacología  
Programa Educativo: Médico Cirujano  
Espacio Académico: Facultad de Medicina  
Responsable de la Elaboración: Dr. Javier Jaimes García  
Fecha de elaboración: Agosto de 2018

## Diapositiva 2

Justificación Académica

## Diapositiva 3

### **Transmisión adrenérgica.**

#### **1. Síntesis de catecolaminas.**

El conjunto de catecolaminas se compone de tres sustancias naturales que son: *adrenalina*, *noradrenalina* y *dopamina*, que se encuentran íntimamente relacionadas y forman 3 eslabones seguidos de la cadena de síntesis.

## Diapositiva 4

La vía clásica de la síntesis de catecolaminas requiere de la actividad de 4 enzimas, que se producen sintetizan en el aparato ribosómico de las células catecolaminérgicas, y transportadas posteriormente a lo largo de los axones, hasta las varicosidades y terminaciones nerviosas.

- Tirosina hidrolasa (TH). Cataliza el primer paso y convierte la tirosina en L-dopa.
- L- ácido-aromático descarboxilasa (LAAD). Cataliza la conversión L –dopa en dopamina.
- Dopamina-  $\beta$ - hidroxilasa (DBH). Convierte dopamina en noradrenalina
- Feniletanolamina -N- metiltransferasa (FNMT). Cataliza conversión de noradrenalina en adrenalina.

Una vez que ya conocimos un poco más de estas enzimas que llevan a cabo la síntesis de las catecolaminas, es importante mencionar que no siempre se expresan las cuatro enzimas juntas en todas las células, cuando si lo hacen el producto de la síntesis será adrenalina, si carecen de FNMT producirán noradrenalina y si carecen de DBH entonces su producto será dopamina.

## **Diapositiva 5**

### **2. Almacenamiento y depósito**

La mayor parte de las catecolaminas se encuentran almacenadas en gránulos o vesículas ya sea que se trate de células neuronales o bien células cromafines de la médula espinal, la membrana de estos gránulos tiene un sistema poderoso de transporte que requiere de ATP y  $Mg^{2+}$  mediante el cual se genera un gradiente de protones hacia el interior vesicular.

Desde el punto de vista funcional consideramos dos tipos de fracciones o depósitos que son:

- A. Un depósito fácilmente disponible, situado en las proximidades de la membrana presináptica y se libera ante el impulso nervioso.
- B. Y otro estable, que permanece anclada a proteínas como sinapsina y actúa como un sistema de reserva, aunque con aumentos intracelular de  $Ca^{2+}$  pueden provocar fosforilación de sinapsina I, lo que permite que esta fracción de reserva se convierta en una de liberación.

## **Diapositiva 6**

### **3. Liberación de catecolaminas**

La liberación de catecolaminas fisiológicamente hablando se produce mayormente por exocitosis, ósea que con la llegada de un estímulo nervioso, induce en ciertas áreas (terminaciones nerviosas y células cromafines catecolaminérgicas) la entrada de  $Ca^{2+}$ , y con ello inicia este proceso de exocitosis de los gránulos, que descargan junto la amina junto con los cotransmisores DBH, ATP y cromogranina.

El proceso de liberación en la terminación simpática está sometido a múltiples influencias reguladoras de carácter facilitador e inhibidor del cual hablaremos a continuación:

- Facilitadores de liberación: angiotensina, acetilcolina (en ciertas concentraciones), adrenalina mediante receptores  $\beta$ , y el GABA (ácido gamma aminobutírico) mediante receptores  $GABA_A$ .
- Inhibidores de la liberación:  $PGE_2$ , péptidos opioides, acetilcolina, dopamina, adenosina, GABA por medio de receptores  $GABA_B$ .

## **Diapositiva 7**

### **4. Procesos de inactivación.**

La acción de las catecolaminas recién liberadas finaliza por 2 mecanismos principales:

1) Inactivación enzimática. Las 2 primeras enzimas que intervienen en el metabolismo son:

- COMT (catecol-O-metiltransferasa) enzima de fracción soluble citoplasmática puede estar asociada a la membrana celular. Produce metilación en el grupo m-hidroxilo del núcleo catecol transfiriendo el radical metilo de la S- adenosil metionina.
- MAO (monoaminooxidasa) enzima oxidativa mitocondrial que actúa en la cadena lateral, se encuentra en neuronas y células no neuronales (hígado, riñón, intestino, etc.). Su actividad se centra en la fracción citoplasmática de las monoaminas no protegidas en el interior de las vesículas.

Existen dos diferentes tipos de MAO: A y B.

- A. Mayor selectividad por noradrenalina y serotonina, mayor presencia interneuronal.
- B. Actúa sobre feniletilamina y bencilamina, predomina de forma extraneuronal.

## **Diapositiva 8**

2) Captación celular del transmisor

- a. Captación neuronal: Se produce principalmente en terminaciones nerviosas que captan hasta 80% de noradrenalina recién liberada, esto reduce la cantidad de moléculas de neurotransmisor capaces de actuar sobre los receptores. Este es el **proceso de captación tipo 1**, que se caracteriza por funcionar mediante un transporte activo saturable y compatible, que se inhibe con la cocaína y antidepresiva de uso habitual como son los tricíclicos (imipramina, amitriptilina y otros como reboxetina). La noradrenalina es captada con avidéz, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo activamente a los gránulos, donde está disponible para su liberación ante un nuevo estímulo nervioso.
- b. Captación extraneuronal. Otras células no neuronales también captan la noradrenalina y otras aminas por medio de un sistema que posee menor afinidad por las catecolaminas pero con una mayor representación, se trata del **proceso de captación tipo 2**, también por transporte activo pero difícilmente saturable e inhibido por metabolitos metilados, fenoxibenzamina y los esteroides, es además

más activo para adrenalina que para noradrenalina, por lo que amina por la MAO o la COMT.

### **Diapositiva 9**

#### **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, transformando esta señal en una respuesta celular específica.

Actualmente se conocen tres tipos principales de receptores adrenérgicos:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$ -adrenoceptores, cabe destacar que cada uno de ellos cuenta con diferentes subtipos de adrenoceptores.

Los adrenoceptores son glucoproteínas de membrana, cuyas cadenas polipeptídicas poseen secuencias fuera de la célula (terminal  $\text{NH}_2$ ) en la membrana celular (7 hélices transmembrana) y en el citoplasma (terminal –  $\text{COOH}$ ).

Dichas estructuras poseen por un lado grupos funcionales para fijar agonistas, y por el otro encargados de activar transducción de señales a través de proteínas G.

### **Diapositiva 10**

Es decir que estos receptores se encuentran pues acoplados a proteína G, y cada una de estas proteínas es un heterodímero constituido por subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .

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  $\alpha$  a la fosfolipasa C).

### **Diapositiva 11**

La activación de los receptores acoplados a proteína G por las catecolaminas promueven la disociación del difosfato de guanosina (GDP) de la subunidad cognada.

El trifosfato de guanosina (GTP) se une entonces a esa proteína G y la subunidad  $\alpha$  se disocia de la unidad  $\beta$  y  $\gamma$ .

La subunidad  $\alpha$  es desactivada por hidrólisis de la unión del GTP con obtención de GDP y fosfato y la reunión de la siguiente subunidad  $\beta$  y  $\gamma$ .

Por otro lado la catecolamina endógena dopamina produce diversos efectos biológicos que son mediados por interacciones de los receptores específicos de dopamina.

## **Diapositiva 12**

### **Tipos de Receptores**

- A. Receptores  $\alpha_1$**  Se acoplan a través de proteínas G de la familia  $G_q$  a la fosfolipasa C, que lleva a la formación de 1,4 y 5 trifosfato inositol ( $IP_3$ ), diacilglicerol (DAG).
- El  $IP_3$  promueve la emisión de  $Ca^{2+}$  que se encuentra en reservas intracelulares, aumento de  $Ca^{2+}$  y activa varias cinasas de proteínas dependientes de calcio.
- El  $IP_3$  es el desfosforilado en forma secuencial, lo que finalmente lleva a la formación de inositol libre.
- DAG coopera con el  $Ca^{2+}$  para activar a la proteína cinasa C, que regula la actividad de muchas vías de señalización.
- Los receptores  $\alpha$  se acoplan a proteína  $G_i$  reguladora que inhibe la actividad de la adenilciclase y causa disminución de las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC).

## **Diapositiva 13**

- B. Receptores  $\beta$**  La Activación de los 3 subtipos de receptores  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) produce la estimulación de la ciclase de adenilato y aumento de AMPC (principal segundo mensajero en la activación de receptores  $\beta$ ). Cabe mencionar que la activación de dichos receptores promueve la relajación del músculo liso.
- Los receptores de adrenérgicos  $\beta$  pueden activar los conductos del calcio sensibles al voltaje del corazón a través de un acoplamiento con  $G_s$ , pero en forma independiente de AMPC.
- Los receptores  $\beta_3$  presentan una menor afinidad por el receptor en comparación con los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , se expresan en el músculo detrusor de la vejiga e inducen relajación. Ejemplo el mirabregon agonista  $\beta_3$  selectivo aprobado para tratamiento de síntomas de hiperactividad vesical (urgencia urinaria y polaquiuria).
- C. Receptores de dopamina.** El receptor  $D_1$  se vincula a la estimulación de la ciclase de adenilato. Ejemplo: la relajación del músculo liso inducida por

este se debe a la acumulación de AMPc en el músculo liso de lechos vasculares donde la dopamina es vasodilatador.

Los receptores D<sub>2</sub> inhiben la actividad de la ciclase de adenilato, abren el conducto de potasio y disminuyen el ingreso de calcio.

## **Dispositiva 14**

### **Selectividad de Receptores**

La selectividad implica que un fármaco puede unirse de forma preferencia a un subgrupo de receptores a una concentración muy baja para causar una interacción amplia con un subgrupo. Sin embargo esta no es absoluta por lo que se emplea el término especificidad cuando está selectividad es casi absoluta.

Los efectos de un determinado fármaco pueden depender no sólo de la selectividad, sino también de la expresión relativa de los subtipos del receptor en un tejido determinado.

### **Regulación de los Receptores**

El número y función de los receptores adrenérgicos en la superficie celular y sus respuestas se pueden modificar por las catecolaminas mismas, otras hormonas, edad y estado determinado.

La desensibilización de los receptores adrenérgicos puede ocurrir después de la exposición a catecolaminas o fármacos simpaticomiméticos.

Tolerancia, refractariedad y taquifilaxia son términos que se emplean para referirse a la desensibilización, proceso que es importante a nivel clínico ya que puede limitar respuestas terapéuticas de los agentes parasimpaticomiméticos.

Existen varios mecanismos que contribuyen a la desensibilización que actúan de forma lenta e involucran cambios en la transcripción o traducción de la proteína del receptor o su migración a la superficie celular. O de forma rápida por fosforilación de la molécula de aminoácidos específicos.

## **Diapositiva 15**

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

- Homóloga.- Pérdida de la capacidad de respuesta exclusiva de los receptores que han sido expuestos a la activación repetida o sostenida por un agonista.

- Heteróloga.- Desensibilización de un receptor por sus agonistas que produce la desensibilización de otro receptor y que no se ha activado directamente por el agonista en cuestión.

La desensibilización también puede ser mediada por retroalimentación de segundo mensajero. Por ejemplo el receptor alfa adrenérgico  $\beta$  estimulan la acumulación de AMPc (ocasiona la activación de proteincinasa A) lo que puede fosforilar residuos en los receptores  $\beta$  ocasionando así inhibición en la función del receptor.

### **Diapositiva 16**

#### **Potencial terapéutico de los agonistas parciales en receptores $\beta$ .**

Agonistas tradicionales como la adrenalina activan los receptores  $\beta_1$  cardíacos lo que incrementa la frecuencia y el trabajo cardíaco a través del acoplamiento y proteína G.

#### **Polimorfismos de receptores adrenérgicos.**

Se encuentran a menudo polimorfismos distintivos en una acumulación específica llamados haplotipos. Algunos de estos alteran la susceptibilidad a enfermedades como insuficiencia cardíaca, otros modifican propensión de receptores a desensibilización y otros alteran respuestas terapéuticas a fármacos en enfermedades como asma.

### **Diapositiva 17**

#### **Transportador de Noradrenalina**

El transportador de Noradrenalina (NET) es una vía principal por la que una vez liberada noradrenalina en la hendidura sináptica y tener la unión con los receptores adrenérgicos se elimina el neurotransmisor.

NET tiene eficiencia particular en la sinapsis del corazón donde 90% de la noradrenalina se elimina por NET, la noradrenalina restante escapa al espacio extrasináptico e ingresa torrente sanguíneo o espacio por células no neuronales y se metaboliza por COMT.

NET en vasos sanguíneos el 60% solo que en este caso bombea noradrenalina sináptica de regreso al citoplasma de la neurona y puede regresar a las vesículas o someterse a metabolismo por MAO, hasta dihidroxifenilglicol (DPHG).

En otros sitios otros transportadores similares eliminan estos compuestos, como son: Transportador de dopamina (DAT), transportador de serotonina (SERT).

## Diapositiva 18

### **Química Farmacológica de los Compuestos Simpaticomiméticos.**

La feniletilamina se puede considerar el compuesto original del que provienen los fármacos simpaticomiméticos. Este compuesto consiste en un anillo de benceno con una cadena lateral de etilamina. Pueden hacerse situaciones diferentes en:

- 1. Anillo de benceno.** Se encuentra máxima actividad en  $\alpha$  y  $\beta$ , por ejemplo en los fármacos que tienen grupo  $-OH$  en las posiciones 3 y 4 del anillo de benceno, sin importar de que grupo se trate el hidroxilo en el carbono 3, puede disminuir de una manera muy notoria la potencia del fármaco.
- 2. El grupo amino terminal.** El aumento de tamaño de los radicales alquilo en el grupo amino tiende a aumentar la actividad del receptor. Por ejemplo sustitución del grupo metilo en la noradrenalina, da origen a adrenalina y aumenta la actividad en el receptor  $\beta_2$ , por lo que mientras más grande sea el radical en el grupo amino, menor será la actividad en los receptores  $\alpha$ .
- 3. Sustituciones en el carbono  $\alpha$ .** Las sustituciones en el carbono  $\alpha$  bloquean la oxidación por MAO y prolongan la acción de estos fármacos en particular los que no son catecolaminas, además de esta característica de resistencia a la oxidación por MAO, también tienen la mayor capacidad de desplazar a las catecolaminas de sus sitios de almacenamiento en los nervios noradrenérgicos.
- 4. Sustituciones en el carbono  $\beta$ .** Los agonistas de acción directa suelen tener un grupo hidroxilo  $\beta$ , además facilitan la activación de receptores adrenérgicos, es importante para el almacenamiento de aminas simpaticomiméticas en las vesículas neurales.

## Diapositiva 19

### **Efectos de los Fármacos Simpaticomiméticos Sobre Órganos Aparatos y Sistemas.**

#### **Aparato Cardiovascular.**

Los fármacos simpaticomiméticos tienen efectos cardiovasculares notorios por la distribución amplia de receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  en el corazón, vasos sanguíneos y sistemas neurales y hormonales involucrados en la regulación de la presión arterial.

**A. Efectos de activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ .** Estos receptores se expresan de forma abundante en lechos vasculares, su activación causa vasoconstricción arterial y venosa.

**Fenilefrina** agonista  $\alpha$  casi puro. Aumenta la resistencia arterial periférica, produce aumento de presión arterial y disminución de capacitancia venosa.

Es de importancia mencionar que los efectos de estos fármacos sobre la presión arterial se contrarresta por un efecto barorreflejo o se elimina con la administración previa del bloqueador ganglionar: trimetafán.

El efecto presor de la fenilefrina aumenta casi 10 veces y ya no se observa bradicardia, con ello tenemos la confirmación de que el descenso de la frecuencia cardíaca relacionada con el aumento de la presión arterial inducido con fenilefrina era de naturaleza refleja y no un efecto directo causado por la activación de receptores  $\alpha_1$ .

## Diapositiva 20

**B. Efectos de la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ .** Estos están presentes en la vasculatura y su activación produce vasoconstricción. Sin embargo sólo se observa cuando los agonistas  $\alpha_2$  se administran de forma local por inyección venosa rápida o en dosis orales muy altas.

Cuando son utilizados por vía sistémica sus efectos vasculares se obstaculizan por efectos centrales de receptores  $\alpha_2$  por lo que llevan a la inhibición del tono simpático y disminución de presión arterial. Razón por la cual se usan como simpaticolítico en el tratamiento de hipertensión.

**Clonidina.** Puede aumentar la presión arterial ya que sus efectos simpaticolíticos centrales resultan irrelevantes en tanto la vasoconstricción periférica se mantiene intacta.

**C. Efectos de la activación de los receptores adrenérgicos  $\beta$ .** La respuesta de la presión arterial a un agonista de receptores adrenérgicos  $\beta$  depende de sus efectos contrarrestantes sobre el corazón y vasos sanguíneos. Su estimulación en corazón aumenta el gasto cardíaco por aumento de la contractilidad y activación directa del nodo sinusal para aumento de la frecuencia cardíaca. También disminuye la resistencia cardíaca por activación del receptor  $\beta_2$  que lleva a la vasodilatación en ciertos lechos vasculares.

**Isoproterenol.** Agonista  $\beta$  no selectivo activa receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , mantiene o aumenta ligeramente la presión arterial y disminuye la presión diastólica, por lo que reduce la presión arterial media.

Los efectos directos sobre el corazón se determinan en gran parte por receptores adrenérgicos  $\beta$ , aunque los  $\beta_2$  y en grado  $\alpha$ , también participan en la insuficiencia cardíaca, ya que con la activación de los receptores  $\beta$ , aumentan el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  a las células cardíacas, con lo que aumenta la actividad del marcapasos tanto normal (nodo sinusal), como anormal (fibras de Purkinje) con efecto cronotrópico positivo. La velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular aumenta (dromotrópico positivo) y disminuye el periodo refractario. La actividad intrínseca esta aumentada (inotrópico positivo) y la relajación se acelera. La estimulación fisiológica del corazón por las catecolaminas tienden a aumentar el riego sanguíneo coronario.

### Diapositiva 21

**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  $D_1$ , también en la vasculatura renal puede inducir natriuresis, se usan sus efectos renales para mejorar perfusión renal en situación de oliguria. 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.

### Diapositiva 22

#### **Efectos no cardiacos de los simpaticomiméticos.**

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

**Pulmones.** La activación de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  en el músculo liso bronquial produce broncodilatación y los agonistas  $\beta_2$  son importantes para el tratamiento del asma.

### Diapositiva 23

**Ojo.** El músculo dilatador del iris contiene receptores  $\alpha$ , su activación por fármacos como la fenilefrina produce midriasis. Los agonistas  $\alpha$  y el flujo de salida del humor acuoso y pueden usarse en clínica para disminuir la presión intraocular. Antagonistas  $\beta$  disminuyen la producción de humor acuoso y se utilizan en el tratamiento del glaucoma.

**Órganos genitourinarios.** La base de la vejiga, el esfínter uretral y la próstata contienen receptores  $\alpha_{1A}$ , median la contracción y promueven continencia urinaria. **Midodrina** agonista  $\alpha_1$  puede causar retención urinaria como efecto secundario. Antagonistas  $\alpha_{1A}$  usados en tratamiento de síntomas de obstrucción de flujo urinario. La activación de receptores  $\alpha$  en el conducto deferente, vesicular, seminal y próstata interfieren en la eyaculación normal.

**Glándulas salivales** contienen receptores adrenérgicos que regulan la secreción de amilasa y agua.

**Glándulas sudoríparas apocrinas.** Las encontramos en palmas de las manos y unas cuantas áreas no tienen efectos termorreguladores, responden a efectos psicológicos y la estimulación de receptores adrenérgicos con aumento en la producción de sudor.

#### **Diapositiva 24**

**Metabolismo intermedio.** La activación de receptores adrenérgicos  $\beta$  en las células grasas lleva a un aumento la lipólisis y de la emisión de ácidos grasos hacia la sangre.

Las catecolaminas en concentraciones altas pueden causar acidosis metabólica ya que la activación de receptores  $\beta_2$  por adrenalina endógena y fármacos simpaticomiméticos promueve la captación de potasio por las células, lo que lleva a un decremento de potasio extracelular. El bloqueo de estos receptores puede acentuar el aumento de potasio plasmático que ocurre en el ejercicio. La adrenalina ha sido usada para tratar hipopotasemia en ciertas circunstancias (sin embargo a menudo se utilizan otras alternativas).

Las catecolaminas son importantes reguladores endógenos de la secreción de hormonas de varias glándulas.

La secreción de insulina está regulada por receptores  $\beta$  e inhibida por receptores  $\alpha_2$ .

La secreción de renina es estimulada por receptores  $\beta_2$ , inhibida por  $\alpha_2$  (antagonistas  $\beta$  pueden disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión).

Los receptores adrenérgicos también regulan la secreción de hormonas como: hormona paratiroidea, calcitonina, tirosina, gastrina.

#### **Diapositiva 25**

**Sistema nervioso central (SNC).** La acción de los simpaticomiméticos varía de forma notoria dependiendo de la capacidad para atravesar la barrera

hematoencefálica. Las catecolaminas son casi por completo excluidas por esta barrera y se observan efectos subjetivos en el sistema nervioso central (SNC) solo con las más altas velocidades por inyección intravenosa.

Los efectos periféricos de los agonistas  $\beta$  adrenérgicos como taquicardia y temblor son similares a manifestaciones somáticas de la ansiedad.

Las sustancias no catecolamínicas con acción directa como las anfetaminas que penetran fácilmente al SNC desde la circulación producen efectos desde leve o mayor atención a tareas aburridas, insomnio, euforia, anorexia, hasta conducta psicótica.

### **Diapositiva 26**

#### **Fármacos simpaticomiméticos específicos.**

**La adrenalina** es un agonista de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , se trata de un vasoconstrictor y estimulante cardíaco muy potente. El aumento de la presión arterial sistólica que ocurre con la secreción de adrenalina por su administración es causada por sus acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas sobre el corazón predominantemente por activación de receptores  $\beta_1$  y la vasoconstricción inducida en muchos lechos vasculares por acción de los receptores  $\alpha$ .

### **Diapositiva 27**

**La noradrenalina** es agonista de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , también activa receptores  $\beta_2$  con potencia similar a la adrenalina pero con pocos efectos sobre los receptores  $\beta_2$ , en consecuencia noradrenalina aumenta la resistencia periférica y presión arterial tanto sistólica como diastólica.

### **Diapositiva 28**

**La dopamina endógena** puede tener efectos más importantes en la regulación de la excreción de sodio y función renal. Es el neurotransmisor importante del sistema nervioso central y participa en estímulos de recompensa de importancia para las adicciones, su deficiencia en ganglios basales lleva a la enfermedad de Parkinson, tratada con su precursor la levodopa. Sus receptores también son blanco de los fármacos antipsicóticos.

### **Diapositiva 29**

#### **Simpaticomiméticos de acción directa.**

**Fenilefrina.** Agonista  $\alpha_1$ , relativamente puro, con efecto de duración más prolongada que el de las catecolaminas, el uso que tiene es: midriático, descongestivo eficaz, puede usarse para aumento de la presión arterial.

**Midodrina.** Profármaco que se hidroliza enzimáticamente hasta desglímidodrina, agonista selectivo de receptores  $\alpha_1$ . Uso: Tratamiento de hipotensión ortostática debida a la alteración de sistema nervioso autónomo (SNA).

### **Diapositiva 30**

Agonistas selectivos de receptores  $\alpha_2$  (**clonidina, metildopa, guanfacina, guanabenz**) disminuyen la presión arterial a través de acciones del SNC que disminuye el tono simpático (simpaticolítico). Uso: Tratamiento de hipertensión. Efecto secundario: sedación.

Nuevos agonistas  $\alpha_2$  (monoxidina, rilmenidina) tratamiento de hipertensión, disponibles fuera de Estados Unidos.

### **Dispositiva 31**

**Dexmedetomidina.** Indicación primaria para sedación en unidades de cuidados intensivos o antes de procedimientos anestésicos.

**Tizanidina.** Uso como relajante muscular.

**Oximetazolina.** Tiene afinidad significativa para receptores  $\alpha_{2A}$ , agonista  $\alpha$  de acción directa usado con descongestivo tópico por la capacidad de favorecer constricción de mucosa nasal en dosis grandes puede ocasionar hipotensión.

**Isoproterenol** (Isoprenalina). Agonista muy potente de receptores  $\beta$ , poco efecto sobre receptores  $\alpha$ . Es un potente vasodilatador, aumenta el gasto cardiaco vinculado a decremento de presión arterial diastólica y media, con disminución o aumento ligero de presión arterial sistólica.

### **Diapositiva 32**

Agonistas selectivos de los subtipos  $\beta$  reducen significativamente efectos secundarios en varias aplicaciones clínicas, aunque incompletas.

Agentes selectivos  $\beta_1$  generan aumento del gasto cardiaco con menos taquicardia refleja que los agonistas  $\beta$  no selectivos como el isoproterenol ya que tienen menos eficacia para activar los receptores  $\beta_2$  vasodilatadores.

**Dobutamina.** Acción mediada por receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Los preparados clínicos son una mezcla racémica de isómeros (-) y (+) cada uno con actividades diferentes en receptores  $\alpha$  y  $\beta$ .

El isómero (+) es potente agonista  $\beta_1$  y antagonista de  $\alpha_1$ .

El isómero (-) es potente agonista  $\alpha_1$ , puede causar vasoconstricción significativa si se administra solo, tiene una acción inotrópica positiva.

### **Dispositiva 33**

#### **Simpaticomiméticas de acción mixta.**

**Efedrina.** Tiene la capacidad de activar a los receptores  $\beta$ , con un uso previo en el tratamiento del asma. Logra acceso al SNC y logra una estimulación leve, por lo que la FDA prohibió su venta por preocupaciones en su seguridad.

**Fenilpropanolamina.** Fue componente común de supresores del apetito de venta sin receta. Se retiró por vinculación a apoplejía hemorrágica en mujeres jóvenes.

**Pseudoefedrina.** Estuvo de venta libre como componente de mezclas descongestionantes, precursor de la fabricación de metanfetaminas, por lo que se restringió su venta.

### **Diapositiva 34**

#### **Simpaticomiméticos de acción indirecta.**

Pueden actuar por uno de dos mecanismos diferentes:

- Ingresan a la terminación nerviosa simpática y desplazan al transmisor catecolamínico almacenado. Desplazadores de anfetaminas o similares.
- Inhiben recaptación de transmisores emitidos por la interferencia con la acción del NET.

### **Diapositiva 35**

#### **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. Similar a la efedrina farmacológicamente hablando, solo que ingresa más fácilmente al SNC, tiene efectos notorios sobre el talante, estado de alerta, efecto depresor del apetito.

**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.

### **Diapositiva 36**

**Metilfenidato.** Variante de anfetamina cuyos principales efectos farmacológicos y potencial de abuso e similar al de la anfetamina.

**Modafinilo.** Psicoestimulante que difiere con la anfetamina en estructura, inhibe tanto el transportador de noradrenalina como el de dopamina y aumenta las concentraciones sinápticas de ambas, pero también de serotonina y glutamato, reduce la concentración de GABA. Uso: mejorar vigilia en narcolepsia, y otros trastornos. Efectos adversos: aumentos ligeros de presión arterial y frecuencia cardíaca.

**Tiramina.** Producto intermedio normal en el cuerpo del metabolismo de tirosina y puede producirse en grandes cantidades por alimentos ricos en proteína por descarboxilación de la tirosina durante la fermentación, se degrada fácilmente por MAO en el hígado. Tiene acción simpaticomimética indirecta, se administra vía parenteral.

### **Diapositiva 37**

#### **B. Inhibidores de la recaptación de catecolaminas.**

Muchos inhibidores de los transportadores de catecolaminas noradrenalina, adrenalina y serotonina se utilizan en clínica. Su especificidad no es absoluta pero son altamente selectivos para uno de los transportadores.

Muchos antidepresivos en particular tricíclicos pueden inhibir la recaptura de noradrenalina y serotonina en diferentes grados.

**Atomoxetina.** Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Se usa para el tratamiento de trastornos de déficit de atención, tiene poco efecto cardiovascular porque presenta un efecto similar a la clonidina en el SNC, causa taquicardia ortostática.

**Reboxetina.** Similar a la Atomoxetina.

**Sibutramina.** Inhibidor de la recaptación de serotonina, inicialmente aprobado por la FDA como supresor del apetito para tratamiento prolongado de obesidad. Se retiró por relacionarse con eventos cardiovasculares, incluidos accidentes vasculares cerebrales.

### **Diapositiva 38**

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

**Minlaciprán.** 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.

### Diapositiva 39

#### **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<sub>1</sub> que produce vasodilatación periférica selectiva en algunos lechos vasculares. Uso en tratamiento de hipertensión grave por vía intravenosa.

### Diapositiva 40

#### **Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos.**

##### **Aplicaciones en Aparato Cardiovascular.**

**A. Tratamiento de hipotensión aguda.** Esta puede darse en distintos contextos: hemorragia intensa, disminución de volumen sanguíneo, arritmias cardíacas, enfermedades cardíacas, accidentes neurológicos, reacciones adversas o sobredosis de medicamentos como antihipertensivos e infecciones.

El tratamiento consiste en colocar al paciente en decúbito y asegurar un volumen adecuado de líquido mientras se establece cual es el problema primario y se inicia el tratamiento específico para este problema. El empleo de fármacos simpaticomiméticos es tan solo para incrementar una presión arterial que no constituya una amenaza inmediata para el paciente puede aumentar la morbilidad.

El estado de choque es un síndrome cardiovascular complejo que ocasiona la reducción crítica en la perfusión de tejidos vitales así como una amplia variedad de efecto. Sin tratamiento el estado del choque por lo general presenta progreso a un estado de deterioro resistente a tratamiento y puede llegar a la muerte. 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, su eficacia para mejorar los resultados no ha sido valorada en forma enérgica y podría causar constricción de la microcirculación y deteriorar la perfusión hística.

### **Diapositiva 41**

#### **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 con aumento en la frecuencia cardíaca y vasoconstricción de venas y arterias periféricas. Esta se debe más menudo a medicamentos que pueden interferir con la función autonómica.

**Midodrina.** Agonista  $\alpha_1$  activo por vía oral, se usa como tratamiento en hipotensión ortostática.

**Droxidopa.** Método novedoso en el tratamiento de hipotensión ortostática neurógena, es un profármaco que se convierte en noradrenalina.

### **Diapositiva 42**

#### **C. Aplicaciones cardíacas.**

**Adrenalina.** Se usa en reanimación del paro cardíaco ya que mejora las posibilidades de retornar a la circulación espontánea, pero a menos que mejore la supervivencia en pronósticos neurológicos a largo plazo.

**Dobutamina.** Se usa como prueba farmacológica a estrés cardíaco. Aumenta la contractilidad miocárdica e induce vasodilatación coronaria y sistémica, lo que aumenta la frecuencia y trabajo cardíacos.

### **Diapositiva 43**

#### **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.

La hemostasia farmacológica eficaz para cirugía facial, oral, nasofaríngea requiere sustancias de alta eficacia que pueda administrarse en concentraciones altas por aplicación local.

**Adrenalina.** Puede aplicarse en forma tópica por taponamiento nasal (para epistaxis) o cuerda gingival (para gingivectomía).

**Cocaína.** Se utiliza todavía en ocasiones para cirugía nasofaríngea porque el efecto hemostático con anestesia local.

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

Se recomienda no usar epinefrina con anestesia en los lechos vasculares distales (dedos, nariz, orejas) ya que puede causar necrosis isquémica.

Descongestionantes de mucosas son agonistas  $\alpha$  que reducen las molestias de rinitis alérgica y en menor medida del resfriado común porque reducen el volumen de la mucosa nasal, pueden causar hiperemia de rebote, si hay administración tópica repetida puede causar cambios isquémicos en mucosas.

#### **Diapositiva 44**

##### **Aplicaciones pulmonares.**

Tratamiento de asma. Fármacos selectivos  $\beta_2$  (salbutamol, metaproterenol, terbutalina) pueden usarse de forma transitoria para el tratamiento agudo de síntomas de asma.

También pueden usarse los agonistas de acción prolongada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la FDA ha aprobado indacatecol, olodaterol, vitanterol nuevos fármacos de acción ultra prolongada.

**Anafilaxia.** El choque anafiláctico y fracciones inmediatas mediadas por IgE (tipo I) afectan al sistema respiratorio y cardiovascular. El síndrome de broncoespasmo, congestión de mucosas, angioedema e hipotensión grave casi siempre responde con rapidez a la administración parenteral con epinefrina (0.3.-0.5 mg). La adrenalina activa receptores  $\alpha$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , todos los cuales son importantes para revertir los procesos fisiológicos subyacentes a la anafilaxia.

#### **Diapositiva 45**

##### **Aplicaciones oftálmicas.**

La fenilefrina agente midriático eficaz para la exploración de retina. Descongestivo útil para hiperemia alérgica menor y prurito de las membranas conjuntivales. De utilidad para localizar la lesión del síndrome de Horner.

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

### **Diapositiva 46**

#### **Aplicaciones genitourinarias.**

Relajan el útero gestante, los agentes selectivos ritodrina y terbutalina se utilizan para suprimir el trabajo de parto prematuro, lo pueden retrasar mientras se brinda tiempo para inducir maduración pulmonar del feto con esteroides. Puede no tener efectos no beneficiosos, significativo en la mortalidad perinatal, puede aumentar la morbilidad materna.

### **Diapositiva 47**

#### **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 las anfetaminas, actualizado para uso en narcolepsia. Respuesta inicial alentadora en humanos con obesidad, sin pruebas para control de peso a largo plazo.

Los simpaticomiméticos para tratamiento de hiperactividad con déficit de atención como: Metilfenidato y Atomoxetina.

### **Diapositiva 48**

#### **Usos terapéuticos adicionales.**

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

**Dexmedetomidina.** Agonista  $\alpha_2$ , 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  $\alpha_2$ , se usa como relajante muscular.

## **Diapositiva 49**

### **Bibliografía**

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología Básica y Clínica (13ª Ed.). McGraw Hill, 2016.

Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. (5ta Ed.). Elsevier Masson, 2008.

Brunton L, Chabner B, Knollman B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (12ª Ed.). Mc Graw Hill, 2011.

Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. (19ª Ed.). Editorial Médica Panamericana, 2017.

## **Diapositiva 50**

Gracias