
SECCION II:

CAPITULO 11

DROGAS SIMPATICOLITICAS O ADRENOLITICAS

Malgor - Valsecia

Como anteriormente se mencionara, el sistema Simpático o Adrenérgico cumple numerosas e importantísimas funciones biológicas indispensables para la modulación y regulación de organismos y sistemas que son vitales para el mantenimiento de una vida normal.

Las drogas simpaticolíticas o adrenolíticas son un grupo numeroso de fármacos que interfieren con las funciones del sistema simpático, las mismas actúan básicamente de dos maneras diferentes:

I- Inhiben la liberación de las catecolaminas en la terminación adrenérgica, actuando a nivel presináptico y

II- Bloquean los receptores adrenérgicos en las células efectoras a nivel postsináptico.

Las primeras son drogas simpaticolíticas que inhiben la síntesis de catecolaminas. Interfieren con los proceso de depósito y liberación de las mismas. Algunas actúan a nivel central reduciendo la actividad simpática cerebral. Este grupo de fármacos son los llamados **Simpaticolíticos presinápticos**. Los simpaticolíticos postsinápticos son los bloqueantes de los receptores alfa y beta adrenérgicos.

Todos estos agentes adrenolíticos son drogas de gran utilidad terapéutica, capaces de generar una solución farmacológica a numerosos padecimientos clínicos, principalmente en el área cardiovascular.

I. FARMACOS SIMPATICOLITICOS PRESINAPTICOS.

Son un grupo de drogas que actúan en la terminación adrenérgica, a nivel axoplasmático o sobre receptores presinápticos alfa₂, salvo estos últimos agentes, los adrenolíticos presinápticos tienen actualmente un uso clínico terapéutico limitado.

CLASIFICACIÓN DE DROGAS SIMPATICOLÍTICAS

I.SIMPATICOLITICOS PRESINAPTICOS.

a.Axoplasmáticos:

*Reserpina (Serpasol)
Deserpidina
Rescinamina
Guanetidina (Ismelin)
Batanidina
Debrisoquina (Declinax,Sintiapress)
Bretilio
IMAO:Pargilina (Eutonil;Tranilcipromina (Parnate))

b.Agonistas alfa 2:(Adrenolíticas de accion central)

Clonidina (Catapresan)
*Alfa-metil-dopa (Aldomet)
Guanabenz (Rexitene)
Guanfacina (Estulic,Hipertensal)

II.SIMPATICOLITICOS POSTSINAPTICOS

a.BLOQUEADORES ALFA 1 ADRENERGICOS:

*Prazosin (Minipres)
Trimazosin
Terazosin

Doxazosin

b.BLOQUEADORES ALFA 2 ADRENERGICOS

Yohimbina

c.BLOQUEADORES ALFA TOTALES (alfa 1 y alfa 2)

Fentolamina (Regitina)
Fenoxibenzamina
Alcaloides dihidrogenados del
Ergot, dihidroergotoxina (Hidergina)

b.BLOQUEADORES BETA ADRENERGICOS

Bloqueadores beta 1-2:

*Propanolol (Inderal)
Timolol (Proflax)
Nadolol (Corgard)
Pindolol (Visken)
Sotalol (Betacardone)

Bloqueadores beta 1:(cardioselectivos)

*Atenolol (Prenormine)
Metoprolol (Lopresor)
Acebutolol (Rodhiasectral)

Bloqueadores beta 2:

Butoxamine
Zinterol

Bloqueadores alfa y beta:

Labetalol (Labelol)

* AGENTES PROTOTIPOS.

1.Agonistas de los receptores alfa 2 presinápticos:

-Alfa-metil-dopa
-Clonidina
-Guanfacina
-Guanabenz

ALFA-METIL-DOPA: es un agonista análogo de la DOPA (dihidroxifenilalanina), inhibidor de la dopa-decarboxilasa o decarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Esta enzima decarboxila la DOPA para convertirla en dopamina. También decarboxila otras aminas como el triptofa-

no para convertirlo en 5-hidroxitriptamina o serotonina, etc.

La metildopa es una droga de un uso extensivo en terapéutica antihipertensiva, incorporada para tal fin en la década del 60.

Mecanismo de acción: La alfa-metildopa, se distribuye ampliamente, sufre el proceso de recaptación neuronal y es biotransformada por la DOPA-decarboxilasa a alfa-metil-dopamina. Este precursor ingresa como si fuera dopamina al gránulo adrenérgico y allí es transformado en alfa-metil-noradrenalina por la enzima dopamino-β-hidroxilasa (DBH). La metilnoradrenalina liberada en el proceso exocitótico es un efectivo agonista de los receptores alfa2 presinápticos, que cuando se activan inducen un mecanismo de autorregulación negativo, inhibiendo la liberación de noradrenalina con el consiguiente efecto simpaticolítico. La metildopa actúa en el SNC a nivel del núcleo tracto solitario y núcleo ambiguo, la respuesta simpática noradrenérgica refleja varios estímulos (barorreceptores por ejemplo), nace en dichos núcleos para alcanzar los centros de control cardiovascular en el bulbo. La alfa-metilnoradrenalina, activando receptores alfa2, produce una inhibición simpática central y un efecto antihipertensivo importante, entre otras acciones simpaticolíticas.

Acciones farmacológicas: La metildopa reduce la resistencia periférica y la presión arterial. No afecta significativamente la frecuencia cardíaca, el volumen minuto y los reflejos vasomotores. Como interfiere con el funcionamiento del sistema simpático puede producir hipertensión ortostática.

La metildopa no afecta el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular. Ocasiona sin embargo retención de Na⁺ e incrementa la prolactina plasmática. Este efecto ocurre porque la dopamina en el SNC produce una modulación o regulación inhibitoria de la secreción de prolactina. La metildopa origina por decarboxilación, la presencia de α-metildopamina en las neuronas dopaminérgicas, que se libera como un falso neurotransmisor y no desarrolla dicha acción inhibitoria.

Farmacocinética: Se absorbe principalmente por vía oral (50% de la dosis aproximadamente). El efecto hipotensor máximo se desarrolla luego de 4-6 horas. Se liga escasamente a proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica. La metildopa pasa a través

de la placenta y se excreta en la leche materna. La metildopa se metaboliza formando conjugados (metildopa- mono-O-sulfato) en el hígado e intestino, que parecen ser activos. Se eliminan por filtración glomerular en forma inalterada o por sus conjugados. Su vida media plasmática es de 2 horas.

Usos terapéuticos: La metildopa se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial moderada o grave. Actualmente los inhibidores adrenérgicos de este tipo se utilizan en la 2ª etapa del tratamiento para pacientes que no responden a terapia con monodrogas. Es más efectiva generalmente, si se la administra conjuntamente con diuréticos tiazídicos. Puede usarse también la combinación con otras drogas. La metildopa es probablemente una de las drogas de mayor uso como antihipertensivo. Esta droga también es útil en el manejo de la hipertensión de la embarazada.

Efectos adversos:

SNC: el efecto adverso más común es la sedación, aunque con el uso prolongado tiende a desaparecer por tolerancia. También se observó disminución de la memoria y dificultad para concentrarse, astenia, cefalea, vértigo y debilidad.

Aparato cardiovascular: La hipotensión ortostática aparece con frecuencia, acompañada de bradicardia, si no se administra junto con un diurético puede observarse retención de Na⁺ y agua y edemas. Este efecto puede agravar una insuficiencia cardíaca.

Efectos hematológicos: Luego de 6-12 meses de tratamiento puede aparecer un test de Coombs positivo, que no indica necesidad imprescindible de suspender el tratamiento. Raramente puede aparecer anemia hemolítica, debiendo suspenderse la metildopa en este caso. También leucopenia (granulocitopenia) reversible. La anemia hemolítica puede aparecer con más frecuencia en pacientes con deficiencia genética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad: El tratamiento prolongado con metildopa puede producir fiebre y eosinofilia por hipersensibilidad. Esta reacción puede acompañarse con alteración de la función hepática, incremento de fosfatasa alcalina y más raramente ictericia colestásica o hepatocelular.

Estas reacciones son irreversibles si el tratamiento se suspende rápidamente.

Otros efectos adversos: náuseas, vómitos y sequedad de boca, urticaria, eczema, hiperqueratosis, congestión nasal, pueden ocurrir con el uso crónico de metildopa. También ginecomastia, galactorrea e hiperprolactinemia. Ocasionalmente puede observarse también impotencia, signos de parkinsonismo y depresión psíquica.

Los pacientes que se encuentran con tratamiento crónico de metildopa deben controlarse la función hepática y las transaminasas cada 2-3 meses.

CLONIDINA, GUANABENZ, GUANFACINA.

Clonidina es un derivado imidazólico. Guanfacina y guanabenz son drogas químicamente relacionadas derivadas de la fenilacetilguanidina. El agente de mayor uso es la clonidina. Son drogas liposolubles que atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

Mecanismos de acción: Al igual que la metildopa estos agentes son agonistas α_2 adrenérgicos, que actúan a nivel central desencadenando un efecto simpaticolítico sobre los centros vasomotores, hipotensión arterial y bradicardia. Con dosis altas o cuando se administran por vía i.v. pueden activar también los receptores α_2 postsinápticos del músculo liso vascular, ocasionando vasoconstricción y efecto hipertensivo, solo inicial, que posteriormente es seguido por el efecto hipotensor más prolongado.

Acciones farmacológicas: Son similares a la alfa-metildopa: descenso de la presión sistólica y diastólica, disminución del volumen minuto y bradicardia. Este efecto también puede ser originado en un estímulo parasimpático central. La clonidina puede desarrollar hipotensión ortostática por disminución del retorno venoso. El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular no se altera con estos agentes y puede ocurrir retención de agua y sodio, por lo que también en este caso es conveniente el uso conjunto de un diurético tiazídico. Los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los agonistas α_2 , son aditivos. Lo mismo ocurre con la mayoría de los otros agentes antihipertensivos.

La clonidina puede ser especialmente útil para tratar las reacciones hipertensivas de la mujer menopáusica, en las que el uso de estrógenos está contraindicado y en el tratamiento de los síntomas cardiovasculares de la supresión del alcohol y el tabaco en pacientes adictos.

Efectos adversos: Las siguientes acciones indeseables pueden observarse con estos agentes: Sedación (aproximadamente 50% de los pacientes experimentan este efecto en el inicio del tratamiento), sequedad bucal y de otras mucosas (nasal y ocular por ejemplo), bradicardia (que puede ser intensa), bloqueo aurículo-ventricular (por inhibición de la conductibilidad) y disfunción sexual. Muchos de los efectos adversos para la alfametildopa, también ocurren con clonidina, guanfacina y guanabenz.

La brusca supresión de un tratamiento prolongado con clonidina y agentes relacionados puede ocasionar un efecto "rebote" con síntomas como taquicardia, dolor abdominal, temblores, crisis hipertensivas, cefaleas, sudoración intensa. Por lo que la suspensión del tratamiento debe hacerse lentamente. Ocasionalmente la clonidina puede agravar o desencadenar un cuadro de depresión psíquica. Los antidepresivos tricíclicos pueden interferir y anular el efecto antihipertensivo de estos agentes.

2.RESERPINA: Es un alcaloide obtenido de la *Rawolfia serpentina*. Con sus derivados deserpidina y rescinamina, constituyeron agentes de importante uso para el tratamiento de la hipertensión arterial en la década del 60 y 70. Actualmente su utilización se ha reducido marcadamente debido a la aparición de nuevos agentes antihipertensivos con menores efectos adversos.

Mecanismo de acción: La reserpina produce una depleción de catecolaminas en el gránulo adrenérgico por inhibición del proceso de recaptación granular. Se une en forma irreversible a la membrana granular e inhibe los procesos de transporte activo. Las catecolaminas que llegan al axoplasma por recaptación axonal son rápidamente metabolizadas por la MAO. Los gránulos adrenérgicos se destruyen por lo que la recuperación del funcionamiento simpático requiere la síntesis de nuevos gránulos en la neurona. Un efecto similar ocurre en las neuronas serotoninérgicas. Esta acción se desarrolla a nivel periférico y también en el

SNC. La acción simpaticolítica es determinada por la depleción y carencia de neurotransmisor en el proceso de liberación de los mismos.

Acciones farmacológicas: El efecto simpaticolítico produce una disminución de la resistencia vascular periférica y pequeña disminución del volumen minuto cardíaco. La frecuencia cardíaca disminuye. El efecto hipotensor se desarrolla lentamente en 2-3 semanas. La secreción de renina disminuye y puede desarrollarse retención de sodio y agua, si no se administra conjuntamente un diurético. La reserpina también produce un efecto tranquilizante mayor con dosis altas, posiblemente por la depleción de catecolaminas (NA y AD) y serotonina en el SNC.

La reserpina se distribuye ampliamente en todos los tejidos, pasa fácilmente la barrera hematoencefálica y se metaboliza completamente. La eliminación de los metabolitos inactivos se realiza lentamente por orina y heces.

Efectos adversos:

SNC: La reserpina produce sedación, fatiga y en pacientes predispuestos depresión psíquica. Ocasionalmente se han comunicado intentos de suicidio en pacientes tratados con reserpina. Por eso la reserpina está contraindicada en pacientes con historia de depresión psíquica previa. También puede observarse cefalea, nerviosismo, pesadilla, ansiedad y aumento del apetito.

Aparato cardiovascular: Bradicardia, a veces severa, hipotensión y vasodilatación periférica. Este último efecto puede ocasionar congestión nasal y obstrucción de las vías respiratorias altas.

Síntomas parasimpáticos: ocurren por liberación del sistema colinérgico: dolores abdominales por espasmo, náuseas, vómitos. También aumento de la secreción gástrica y producción o agravación de gastritis o úlcera gastroduodenal. Miosis, visión borrosa y aumento de secreciones exocrinas. Impotencia y disfunción sexual.

Más raramente se han descrito reacciones adversas como trastornos hematológicos (púrpura trombocitopénica), ginecomastia y galactorrea. La depleción de dopamina de los núcleos de la base (caudado, putamen, sustancia nigra) puede causar signos de parkinsonismo en pacientes tratados con reserpina.

3.GUANETIDINA Y DERIVADOS. (Guanadrel, betanidina, y debrisoquina)

La guanetidina puede ser definida como un agente simpaticopléjico postganglionar. Los fármacos derivados guanadrel, betanidina y debrisoquina poseen mecanismos de acción similares.

Mecanismo de acción: La guanetidina produce una intensa depleción de noradrenalina en los gránulos adrenérgicos y un efecto simpaticolítico marcado. La guanetidina es captada por el mecanismo de transporte activo de catecolaminas en la membrana axonal. Prácticamente ocupa la bomba de catecolaminas, luego se liga a la membrana granular e ingresa al gránulo desplazando progresivamente a la noradrenalina de los depósitos. Se convierte así en un **falso neurotransmisor** que se libera al espacio intersináptico en el proceso de exocitosis. En el inicio de su acción farmacológica la guanetidina inhibe también la liberación de noradrenalina, posiblemente por su acción anestésica local y estabilizadora de membranas neuronales. Los agentes que bloquean la recaptación axonal como la cocaína, clorpromazina y fenotiazinas, imipramina y antidepresivos tricíclicos y otros, también bloquean la captación axonal de la guanetidina y por supuesto originan la pérdida del efecto farmacológico.

Acciones farmacológicas: La guanetidina reduce la presión arterial, sobre todo la sistólica. También produce bradicardia y venodilatación y disminución del volumen minuto. La resistencia periférica no sufre cambios significativos. Como la guanetidina produce una reacción simpaticolítica importante, el mecanismo modulador del sistema simpático y los reflejos cardiovasculares tienden a anularse, por lo que la hipotensión ortostática ocurre frecuentemente. También se desarrolla una retención de Na⁺ y H₂O, expansión plasmática y eventualmente edemas, ello si no se administran diuréticos tiazídicos conjuntamente.

Efectos adversos: Pueden ser numerosos y molestos; ocurren por simpaticolisis y liberación parasimpática, los más comunes son: hipotensión ortostática, efectos gastrointestinales (dolores espasmódicos, diarrea, hiperacidez gástrica), congestión nasal por vasodilatación y bradicardia. Además disfunción sexual con trastornos y retardo en la eyaculación. Los agentes que producen una liberación

del sistema colinérgico y simpaticolisis como la reserpina y guanetidina pueden agravar o precipitar un ataque asmático, en pacientes susceptibles.

Los fármacos simpaticolíticos presinápticos, axoplasmáticos, aunque de uso limitado actualmente han sido agentes de gran valor para el tratamiento de la hipertensión y deben considerarse drogas de reserva para esta patología cardiovascular.

II- FARMACOS SIMPATICOLITICOS POST-SINAPTICOS o BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Los agentes simpaticolíticos postsinápticos son drogas antagonistas competitivas de las catecolaminas, que desarrollan su acción farmacológica a nivel de las células efectoras del sistema adrenérgico, sobre los receptores α y β y sus distintos subtipos.

1.Bloqueadores adrenérgicos alfa.

Estos agentes actúan en forma selectiva ocupando los receptores alfa. Poseen afinidad por el receptor pero carecen como todos los antagonistas competitivos de actividad específica o eficacia. Por lo tanto solo ocupan el receptor sin iniciar actividad celular, e impiden la activación de los mismos por las catecolaminas específicas.

Los bloqueadores a adrenérgicos totales pueden bloquear ambos tipos de receptores, α_1 y α_2 , como la fentolamina o la fenoxibenzamina. Otros solo producen el bloqueo de los receptores como el prazosin o de los receptores α como la yohimbina.

α -Bloqueadores adrenérgicos α_1 :

Prazosin
Terazosin
Doxazosin
Trimazosin

El prazosin es un derivado quinazolinico, desarrollado en la década del 60. Es el único agente de amplio uso terapéutico en Argentina. El terazosin, doxazosin y trimazosin, son derivados del prazosin, desarrollados en la década del 80 y solo se diferencian del mismo en la mayor duración de la acción farmacológica. Por lo demás son drogas de efectos farmacológicos similares.

Mecanismo de acción: El prazosin es un antagonista competitivo de las catecolaminas en los receptores α_1 de arteriolas y vénulas.

Acciones farmacológicas: su principal acción es antihipertensiva. Produce una disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial por sus acciones vasodilatadoras. Su efecto es mayor sobre la tensión diastólica. El prazosin bloquea además los efectos presores de las catecolaminas endógenas. El bloqueo α y la hipotensión consecutiva origina a partir de los barorreceptores, un reflejo simpático que desencadena taquicardia, aumento del volumen minuto y retención hidrosalina. Este efecto reflejo es más marcado si el bloqueo α es total, es decir de los receptores α_1 y α_2 . Por ejemplo la administración de fentolamina, que es un bloqueador α_1 y α_2 , desarrolla estas acciones con mayor intensidad que el prazosin (bloqueador selectivo α_1). Esto ocurre porque la fentolamina al bloquear también a los receptores α_2 presinápticos produce por autorregulación un incremento de la liberación de norepinefrina, mayor estimulación de los receptores β_1 cardíacos, que desencadena los efectos cardiovasculares mencionados.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el prazosin reduce la presión arterial, la presión venosa pulmonar (por venodilatación) y la presión auricular derecha. Ello ocasiona un aumento del volumen minuto y una mejoría del cuadro clínico. Por eso el prazosin puede ser un agente alternativo en la insuficiencia cardíaca congestiva, solo, o en combinación con digitálicos y diuréticos.

Como dijimos, el prazosin puede ocasionar retención de Na^+ y agua y una tendencia a desarrollar edemas. Este efecto, como ocurre con otros agentes antihipertensivos, puede suprimirse con la administración simultánea con diuréticos tiazídicos. En casos de hipertensión moderada o severa refractarias a tratamientos con un solo fármaco, el prazosin también puede combinarse racionalmente con un β bloqueante.

El flujo sanguíneo renal no sufre modificaciones importantes con la administración de prazosin, incluso en casos crónicos. Es interesante destacar que los antagonistas α_1 selectivos, producen un descenso del colesterol plasmático total, del LDL, de los triglicéridos y aumento del colesterol HDL. En este sentido

son los únicos antihipertensivos que producen este efecto.

Aún no existe sin embargo, una evaluación totalmente aceptable acerca de si este efecto produce en el largo plazo una reducción de la aterosclerosis en hipertensión tratada con prazosin.

Otra interesante acción farmacológica es la reducción de la masa ventricular izquierda en pacientes hipertensivos, efecto que no se alcanza fácilmente con otras drogas.

Bloqueadores adrenérgicos

Bloqueadores α_1

prazosin
trimazosin
doxazosin
terazosin

Bloqueadores α_2 : yohimbina

Bloqueadores α_1 y α_2 :

fentolamina
fenoxibenzamina
dihidroergotoxina

Bloqueadores β_1 :

atenolol
metoprolol
acebutolol

Bloqueadores β_2 :

butoxamina
zinterol

Bloqueadores β_1 - β_2 :

propranolol
timolol
nadolol
pindolol
sotalol

Bloqueador α y β :

labetalol

Finalmente el prazosin y los antagonistas α producen un efecto relajante en el trigono y esfínter vesical, efecto que puede ser útil en ancianos, con signos prostáticos disúricos y obstrucción por hiperactividad de esos músculos lisos y adenoma de próstata.

Usos terapéuticos: de acuerdo con sus acciones farmacológicas el prazosin puede estar mejor indicado en pacientes hipertensos con hipercolesterolemia e hiperlipemia, hipertrofia ventricular izquierda y signos de prostatismo. Para el resto de los pacientes hipertensos el prazosin, debe ser considerado como una droga de reserva, útil por sus acciones vasodilatadoras en una terapéutica antihipertensiva combinada con un diurético y un bloqueador beta.

En casos especiales el prazosin puede ser usado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva severa, con digitálicos y diuréticos.

Farmacocinética: el prazosin se absorbe bien por vía oral, la presencia de alimento dificulta la absorción. La concentración plasmática mayor se alcanza en 2-3 horas, tiempo en el que también se desarrolla el efecto hipotensor. El prazosin se distribuye ampliamente. La vida media plasmática es de 34 horas, pero su efecto hipotensor dura 16-20 horas. Se metaboliza en hígado por metilación y conjugación. Se excreta por riñón, en forma inalterada y sus metabolitos. Terazosin y los otros derivados poseen una vida media más prolongada (12 horas aproximadamente).

Efectos adversos el prazosin ocasiona frecuentemente un cuadro llamado "fenómeno de la 1ª dosis" que consiste en una brusca y severa hipotensión postural, taquicardia que puede ser seguida de síncope y pérdida de la conciencia. Parece ser un fenómeno relacionado con la primera dosis, que nunca debe ser alta y aparece con más frecuencia en pacientes hipovolémicos e hiponatrémicos. En consecuencia se aconseja no administrar una dosis mayor de 0,5 o 1 mg y hacerlo por 1ª vez antes de dormir. Después se incrementan progresivamente las dosis hasta llegar a un total de 15 a 20 mg diarios, en 2-3 dosis.

Otros efectos adversos: mareos, palpitaciones, fatiga, náuseas, cefalea, incontinencia urinaria, impotencia, congestión nasal, sequedad de boca, etc.

b. Bloqueadores adrenérgicos

Bloqueadores alfa 1 y alfa2.

Fentolamina (Regitina)

Fenoxibenzamina
Alcaloides dihidrogenados del
Ergot(Dihidroergotoxina)
Otros: Urapidil, indoramin,
ketanserín.

Fentolamina y Fenoxibenzamina

La fentolamina es un derivado imidazólico y la fenoxibenzamina es un haloalkilamina. Ambos son bloqueadores de los receptores adrenérgicos de alfa1 y alfa2. Sus acciones farmacológicas son similares. En Argentina solo existe la fentolamina.

Mecanismo de acción: La fentolamina produce un bloqueo de los receptores alfa por antagonismo competitivo con las catecolaminas. Sus efectos son transitorios. La fenoxibenzamina en cambio produce una inhibición irreversible de los receptores α_1 y α_2 , por lo que sus efectos son duraderos. La molécula de fenoxibenzamina sufre una ciclización metabólica en el organismo lo que permite que esta droga se acople por una unión covalente estable con los receptores alfa.

Acciones farmacológicas del prazosin

- +hipotensión sistólica y diastólica (vasodilatación y venodilatación)
- +disminución resistencia periférica
- +bloqueo catecolaminas endógenas (respuesta α)
- +retención de Na⁺ y agua
- +pocos cambios en función renal y FSR
- +descenso del colesterol total, LDL y triglicéridos
- +ascenso del colesterol HDL
- +reducción masa ventricular en hipertensos con hipertrofia ventrículo izquierdo
- +relajación trigono y esfínter vesical
- +en pacientes con ICC:
- +disminución presión sistólica y diastólica.
- +disminución presión venosa pulmonar
- +disminución presión A-derecha
- +aumento del volumen minuto
- +reflejo simpático barorreceptor: taquicardia y aumento del VM.

Acciones farmacológicas: la fentolamina, y su congénere de menor potencia tolazolina, producen un bloqueo de las catecolaminas endógenas, por lo que desencadenan vasodilatación y disminución de la resistencia periférica por una acción directa sobre el músculo

liso arteriolar, la fentolamina también bloquea a los receptores 5-HT.

La presión arterial pulmonar disminuye y el flujo sanguíneo cerebral no sufre cambio significativos. Como consecuencia de estas acciones la fentolamina produce un descenso de la presión arterial. Por reflejo simpático (originado en los barorreceptores y por el bloqueo α_2) también puede producir taquicardia, a veces arritmias cardíacas, angina de pecho y ocasionalmente infarto de miocardio.

La fentolamina también produce un ligero estímulo beta adrenérgico, efecto inotrópico positivo, aumento de la frecuencia cardíaca y leve broncodilatación.

La fenoxibenzamina también bloquea los receptores de 5-HT; histamina y acetilcolina. El efecto bloqueante α es de mas lenta aparición que con fentolamina pero mucho más persistente (dura varios días).

Farmacocinética: La fenoxibenzamina se administra por vía oral. Sus efectos aparecen progresivamente y se acumula. Una dosis produce un efecto bloqueador alfa que dura 3-4 días. Su vida media es de 24 hs. Se metaboliza por dealquilación y se elimina por orina. La fentolamina se administra por vía parenteral, i.v. o i.m. Se elimina en forma inalterada o por sus metabolitos en orina.

Usos terapéuticos: La fentolamina se utiliza para el diagnóstico del feocromocitoma: si la severa hipertensión ocurre por la presencia de este tumor adrenal, la administración i.v. de fentolamina produce un marcado y brusco descenso de la presión arterial. Sin embargo, se han descrito unos falsos positivos o negativos, por lo que la determinación de la concentración de catecolaminas en orina o sangre puede ser necesaria para la ratificación del diagnóstico.

La fentolamina también se usa para el tratamiento de crisis hipertensivas por brusca suspensión de la clonidina y otros agentes o por el efecto de la tiramina o simpaticomiméticos de acción indirecta en pacientes tratados con IMAO. También para prevenir necrosis de piel por extravasación accidental de infusiones i.v. de agonistas α . Este fármaco también ha sido usado para el tratamiento de la impotencia vasculogénica o neurogénica, en inyecciones en el cuerpo cavernoso del pene, en combinación con papaverina, la erección consecutiva

puede durar varios minutos u horas y ocasionalmente puede causar priapismo.

La fenoxibenzamina por su mayor duración de acción, ha sido usada para el tratamiento clínico del feocromocitoma inoperable o para el tratamiento prequirúrgico. Es racional la combinación con propranolol para evitar la excesiva estimulación β adrenérgica, en ambos casos.

Alcaloides dihidrogenados del Ergot: Dihidroergotoxina (Hydergina)

El ergot es el producto de un hongo que parasita y contamina el centeno y otros granos (cornezuelo del centeno). Los alcaloides del ergot son derivados del ácido diisérgico, los alcaloides más importantes son la ergotamina, la ergonovina y la ergotoxina (que en realidad es una mezcla de 4 alcaloides: ergocornina, ergocristina y alfa y beta ergocristina), estos alcaloides han dado origen a numerosos derivados semisintéticos: algunos son dihidrogenados, otros combinados como la bromocristina o metilados (metisergida), la lisurida y el lergotril son ergolinas relacionadas.

La dihidrogenación de la ergotoxina produjo un agente con acciones bloqueadoras alfa mayores que sus congéneres.

Acciones farmacológicas: La dihidroergotoxina bloquea los receptores adrenérgicos por antagonismo competitivo también bloquea los receptores 5-HT. Sus efectos bloqueantes son persistentes aunque no tan duraderos como la fenoxibenzamina. Puede ser precedidos por un efecto α agonista transitorio.

La dihidroergotoxina también causa una depresión del centro vasomotor en el SNC. Ambos efectos producen vasodilatación y un descenso leve de la presión arterial.

Se sugirió que la dihidroergotoxina incrementa la circulación cerebral y la utilización de oxígeno por el cerebro por estabilización del metabolismo neuronal. Estos estudios son discutidos sobre todo en lo referente a su proyección terapéutica.

Farmacocinética: Se absorben bien por vía oral. Sufren intenso metabolismo de primer paso (50% se biotransforma en el primer paso), se distribuyen ampliamente, su vida media es de 23 horas, en la primera fase del tratamiento y se prolonga después. Se eliminan por orina y bilis.

Usos terapéuticos: En enfermedades vasculares periféricas: enfermedad de Raynaud, arterioesclerosis, claudicación intermitente. Sus efectos vasodilatadores pueden ser útiles pero los resultados son variables.

En geriatría los alcaloides dehidrogenados han sido utilizados para tratar la decadencia mental y otros síntomas de senilidad (confusión, coma, depresión psíquica, alteraciones de la memoria, trastornos de conducta, etc). Estos síntomas han sido asociados a una insuficiencia cerebrovascular. Los resultados no son concluyentes.

Otros agentes bloqueadores alfa: En los últimos años se han sintetizados algunos agentes con interesantes propiedades farmacológicas aunque sus usos terapéuticos son aún limitados.

El urapidil es un antagonista α_1 que produce por este mecanismo un efecto hipotensor evidente. También ejerce acciones simpaticolíticas centrales.

El indoramin es también un antagonista selectivo α_1 , que tiene además la propiedad de bloquear los receptores H1 y 5-HT. Tiene acciones antihipertensivas con poca respuesta refleja cardíaca (taquicardia) ya que no afecta receptores alfa 2.

El ketanserín es en realidad un bloqueador de los receptores 5HT₂ de la serotonina. También posee importantes acciones antagonistas α_1 . Sus efectos hipotensores parecen originarse en el bloqueo de ambos tipos de receptores.

c. Bloqueadores adrenérgicos α_2 :

Yohimbina

Es un antagonista selectivo de los receptores alfa. También es capaz de bloquear los receptores de 5HT. No tiene aplicaciones terapéuticas aceptadas.

Al producir un bloqueo α induce una mayor liberación de catecolaminas y un efecto simpático general. Se ha postulado que puede ser útil en casos de una insuficiencia autonómica simpática para regular la tensión arterial descendida.

La yohimbina atraviesa la barrera HE. En el SNC puede producir efectos simpáticos que elevan la presión arterial, produce taquicardia, induce aumento de la actividad motora y temblores. Por sus efectos adrenérgicos centrales excitatorios se la usa para el tratamiento de la impotencia y otras disfunciones sexuales. Sus resultados son discutidos.

a bloqueadores

DROGA RECEPTOR USOS

Fenoxibenzamina	α_1 - α_2	Hiperreflexia autonómica hipertrofia prostática, tratamiento de la HTA por feocromocitoma
Fentolamina	α_1 - α_2	Diagnóstico de feocromocitoma
Prazosin	α_1	Hipertensión
Terazosin	α_1	Hipertensión

Los bloqueadores β son fármacos de gran importancia en terapéutica clínica. Poseen múltiples acciones farmacológicas de tipo simpaticolítico y contraindicaciones absolutas o relativas que justifican su tratamiento en un apartado especial.