
SECCION II:

CAPITULO 10

DROGAS ADRENERGICAS O SIMPATICOMIMETICAS

Malgor - Valsecia

DROGAS SIMPATICOMIMETICAS O ADRENERGICAS

Como se mencionara anteriormente el sistema simpático regula o modula funciones orgánicas fundamentales para el normal desarrollo de la vida. Se destacan las acciones sobre músculo liso, aparato cardiovascular, respiración, sobre el SNC y metabólicas. Como consecuencia son numerosas las drogas que se han ido produciendo en los últimos 20-30 años, que influyen estas acciones, estimuladoras o inhibitoras, y que tienen una importantísima proyección en terapéutica farmacológica.

Las drogas simpaticomiméticas, son fármacos que imitan o simulan las acciones del sistema simpático o adrenérgico. Algunas actúan directamente activando los receptores adrenérgicos, a veces selectivamente. Otros fármacos actúan indirectamente, de tal manera que sus efectos dependen del estímulo a la liberación de catecolaminas endógenas que producen.

Las drogas simpaticomiméticas pueden clasificarse de acuerdo con el receptor que preferentemente activan. En tal sentido sus efectos dependen de las acciones que se desencadenan como resultado de dicha activación. A modo de ejemplo puede afirmarse que algunos agentes son predominantemente agonistas de los receptores β_1 como la dobutamina y otros agonistas β_2 como el salbutamol o la terbutalina, o que la noradrenalina activa preferentemente los receptores α_1 de muchos músculos lisos y que no tiene efectos significativos sobre los receptores β_2 localizados en músculo liso bronquial. Otros fármacos activan con intensidad similar a los receptores α_1 y β_1 como la adrenalina y la dopamina. Esta última por supuesto, activa además sus propios receptores específicos dopaminérgicos D1 y D2. Finalmente otros agentes como la amfetamina activa receptores centrales y posee acciones

preferentemente estimulantes sobre numerosas funciones del SNC. Periféricamente es además una droga simpaticomimética de acción indirecta.

CLASIFICACION DE DROGAS SIMPATICOMIMETICAS.

1. ESTIMULANTES ADRENERGICOS ALFA: (Predominantemente)

Noradrenalina (Levofed)
Metaraminol (Aramina)
Etilfenadrina (Effortil)
Fenilfedrina (Neosinefrina)
Nafazolina (Dazolin, Privina)
Xilometazolina (Otrivina)
Foledrina (Veritol)
Tiramina
Metoxamina

2. ESTIMULANTES ADRENERGICOS ALFA Y BETA:

Adrenalina
Dopamina (Inotropin)
Efedrina
Anfetamina (Actemina)
Metanfetamina (Metedrine)

3. ESTIMULANTES ADRENERGICOS BETA (predominantemente)

a. Estimulantes β_1 y β_2 :
Isoproterenol (aleudrin)
Isoxuprina (duvadilan)
Bametano (Vasculat)

b. Estimulantes β_1 (Predom.)
Dobutamina (Dobutrex)

c. Estimulantes β_2 (Predom.)
Orciprenalina (Alupent)
Salbutamol (Ventolin)
Fenoterol (Berotec)
Terbutalina (Bicanil)

Clembuterol (Clebural)
Procaterol (Bron novo)

Clorfentermina (Presate)
Dietilpropion (Alipid)
Fenfluramina (Ponderal)
Fenmetrazina (Preludin)
Fendimetrazina (Obehistol)
Mefenorex (Pondinol)
Penproporex (Lineal)
Mazindol (Diminex)

4.SIMPATICOMIMETICOS ADRENERGICOS O PSICOMOTORES (Acción predominante en SNC)

Amfetamina (Benzedrina, Actemin)
Dextroanfetamina (Dexedrina)
Metanfetamina (Metedrine)
Fentermina (Omnibex)

EFFECTOS MEDIADOS POR RECEPTORES ALFA Y BETA ADRENÉRGICOS

ADENOCEPTORES				
$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
vasoconstricción	Inhibición liberación de NA (pre-sináptico)	Taquicardia	Vasodilatación	Lipólisis
Incremento de la resistencia periférica	Vasoconstricción (postsináptico)	Aumento de la lipólisis	Broncodilatación	
Incremento de la presión sanguínea	Disminución secreción insulina (células beta isbtes)	Aumento del inotropismo	Aumento de la glucogénesis hepática y muscular	
Midriasis			Suave disminución de la resistencia periférica	
Contracción esfínter de la vejiga			Relajación músculo uterino	
			Aumento de la liberación de glucagon	

ADRENALINA. NORADRENALINA (Prototipos generales)

Las drogas adrenérgicas o simpaticomiméticas tienen variadas acciones farmacológicas, de acuerdo a la multiplicidad de receptores adrenérgicos que son capaces de activar y los efectos que estos generan al ser estimulados. Las acciones farmacológicas son diferentes si el agente adrenérgico es un estimulante alfa 1 o alfa 2 o si actúa sobre los receptores beta solamente. La complejidad de las acciones depende entonces del tipo de receptor que predominantemente la droga activa o bloquea y de ese conocimiento surgen las aplicaciones terapéuticas. Resulta así conveniente sistema-

tizar una descripción de los efectos simpaticomiméticos en general, que podría hacerse analizando las acciones farmacológicas de la adrenalina, un estimulante alfa y beta adrenérgico y jerarquizar en una segunda etapa las más importantes drogas adrenérgicas actuales de acuerdo a su utilidad terapéutica. La adrenalina (AD) se constituye así en un PROTOTIPO conveniente para la sistematización de las acciones farmacológicas, sobre todo si se comparan sus efectos con los de la noradrenalina (NA). estimulante alfa (predominante) y el isoproterenol (ISO), catecolamina sintética (estimulante beta predominante).

I-EFECTOS VASCULARES: Los receptores adrenérgicos están localizados principalmente en las arteriolas y esfínteres precapilares.

a.En piel y mucosas: existen receptores alfa, principalmente alfa1. Su activación por adrenalina o estimulantes de dichos receptores provoca vasoconstricción y disminución de la circulación en extremidades. En mucosas: acción descongestiva inicial, aunque es de esperar un efecto rebote, sobre todo en aplicaciones locales (gotas nasales usadas repetidamente por ej.) ya que la hipoxia tisular subsiguiente a la disminución del flujo sanguíneo por la intensa vasoconstricción puede cambiar la reactividad vascular debido en parte a la aparición de metabolitos, con un efecto nuevamente congestivo, vasodilatador, posterior.

b.La resistencia periférica: es controlada por los músculos lisos de la arteriolas. La NA produce un claro incremento de la resistencia periférica por su acción alfa predominante, vasoconstrictora. La AD que activa en forma similar los receptores beta (dilatadores) y los alfa (constrictores) causan pocos cambios en la resistencia periférica con una tendencia a la disminución.

El ISO, un estimulante beta, al actuar sobre las arteriolas de los músculos y otras estructuras, como lecho vascular renal y mesentérico, provoca un evidente disminución de la resistencia periférica por vasodilatación arteriolar.

c.Presión arterial: Se afecta en forma diferente de acuerdo a las acciones vasculares y cardíacas de la drogas Adrenérgicas.

La presión sistólica: depende fundamentalmente del Volumen minuto, de la resistencia periférica. La NA provoca un aumento de la presión sistólica por incremento de la resistencia periférica vía activación de los receptores alfa. La AD en dosis pequeñas activa solo los receptores beta. El aumento de la presión sistólica, que sin embargo se observa se debe a un aumento del volumen minuto por estímulo beta cardíaco. Con dosis mayores la AD también activa los receptores alfa, provocando vasoconstricción y un mayor incremento de la presión sistólica. El ISO solo activa los receptores beta, sin embargo la presión sistólica se incrementa ligeramente por aumento del volumen minuto por aumento de la frecuencia cardíaca (Efecto beta 1). Con dosis altas de ISO,

la presión sistólica disminuye por la gran disminución de la resistencia periférica.

-La presión diastólica: Sufre cambios subsecuentes a la activación de los receptores. La NA aumenta la presión diastólica por vasoconstricción arteriolar (efecto alfa). La AD causa un efecto dosis-dependiente. Una dosis pequeña de AD disminuye la presión diastólica (efecto beta); dosis grandes de AD activan en forma simultánea tanto receptores alfa como beta adrenérgicos, pudiendo observarse un ligero incremento de la presión diastólica, por predominancia de los efectos alfa-adrenérgicos. El ISO, por activación beta y vasodilatación ocasiona un descenso de la presión diastólica.

La presión media: La NA causa un incremento evidente de la presión media. La AD en pequeñas dosis provoca una disminución de la presión media (efecto beta) mientras que altas dosis pueden incrementar la presión media (efecto alfa). En este caso puede observarse un efecto bifásico, con una caída posterior de la presión media, por persistencia mayor en el tiempo del efecto beta adrenérgico, después de la desaparición del efecto alfa. El ISO provoca una disminución neta de la presión arterial media.

d.Las arteriolas del músculo esquelético: sufren una acción vasodilatadora por acción beta 2 de la AD que puede ser contrarrestada por el efecto vasoconstrictor dosis-dependiente de la activación alfa adrenérgica (Dosis altas de AD). El ISO provoca vasodilatación.

e.La circulación cerebral: acompaña en general a los cambios en la resistencia periférica (efecto alfa), sin embargo mecanismos autorreguladoras centrales tienden a limitar el aumento de la resistencia cerebro-vascular.

f.Los vasos arteriolares renales: Sufren importantes acciones al activarse predominantemente los receptores alfa por la AD. La resistencia vascular renal aumenta, el flujo sanguíneo renal disminuye significativamente, hasta en un 40% y la excreción de Na⁺, K⁺ y CL⁻ disminuye. Paralelamente la AD activa los receptores β_1 del aparato y yuxtaglomerular, incrementando la secreción de renina y pone en marcha el sistema renina-angiotensina II-aldoesterona.

g.La circulación coronaria: aumenta por la estimulación adrenérgica. Ello ocurre por mayor duración de la diástole y aumento de la presión aórtica por AD por ej. Además están los receptores β_2 (dilatadores) y alfa (constrictores), pero tal vez el más importante factor del incremento de la circulación coronaria es la presencia de metabolitos como la adenosina, que se producen localmente por el aumento de la fuerza de contracción miocárdica y la hipoxia relativa que ocurre luego de la estimulación simpática.-

II. EFECTOS CARDIACOS:

a.Frecuencia cardíaca: Todas las catecolaminas incrementan la frecuencia cardíaca, activando los receptores β_1 del marcapaso S-A que son predominantes aunque también existen receptores β_2 y α . La AD produce claramente los efectos aunque el ISO es en tal sentido el de mayor potencia.

b.Reflejos compensatorios: Los agentes adrenérgicos que activan los receptores alfa adrenérgicos, básicamente la NA elevan la presión arterial, vía aumento de la resistencia periférica principalmente. El incremento de la presión arterial estimula los baroreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico, que de esta manera activa el centro vagal en el SNC. Se incrementa el tono vagal y disminuye el tono simpático. Es decir que en forma refleja disminuye el tono cardioacelerador simpático y se incrementa el tono cardiomodador parasimpático como consecuencia se desarrolla una bradicardia buscando compensar el efecto hipertensor. Este reflejo puede ser de valor en el tratamiento de ciertas taquiarritmias y taquicardias paroxísticas.

Por ej. la fenilefrina o metoxamina que son estimulantes alfa (con una acción beta casi nula) pueden ser utilizados con éxito en el tratamiento de taquicardias paroxísticas nodales, a través del mecanismo mencionado.

Estos agentes producen también un aumento de la presión arterial y desencadenan los reflejos compensatorios, bradicardizantes.

Por otro lado, estimulantes beta como el ISO dilatan los vasos sanguíneos producen hipotensión arterial y una disminución de la actividad de los baroreceptores, como resultado se observa: Una activación del tono simpático y disminución del tono vagal. Como consecuencia se desarrolla vasoconstricción en otras

áreas, (tono simpático) y taquicardia (disminución tono vagal) compensatoria, que se suma a la acción directa del ISO sobre el nódulo SA.

c.Volumen minuto: AD y sobre todo ISO, por activación de los receptores beta adrenérgicos, produce aumento de la frecuencia cardíaca y aumento de la fuerza de contracción. Como consecuencia aumenta el volumen minuto. La NA por el desarrollo de los reflejos compensatorios no altera el volumen minuto o este disminuye ligeramente.

d.Propiedades cardíacas fundamentales.

Contractilidad: La estimulación β_1 incrementa la contractilidad. La sístole cardíaca es más corta, la diástole se alarga, el gasto cardíaco, el consumo de O_2 y el trabajo miocárdico aumentan marcadamente. La eficiencia cardíaca (relación trabajo-consumo de O_2) disminuye. No son por ende, agentes cardiotónicos.

Conductibilidad: La velocidad de conducción aumenta en el haz de Hiss, fibras de Purkinje y ventrículos.

Automatismo: También se incrementa por el estímulo beta, pudiendo desarrollarse ciertas arritmias, extrasístoles (a veces ventriculares) y aparición de marcapasos ectópicos, por acción de agentes simpaticomiméticos a dosis altas. Una estimulación intensa y prolongada de los receptores cardíacos puede resultar peligrosa por los mencionados efectos sobre el automatismo, siendo factible producir una fibrilación ventricular como respuesta máxima.

e.Electro-cardiograma: La AD por ej. causa, con dosis alta, disminución de la onda T, que puede incluso hacerse bifásica, y el segmento S-T se desvía por debajo o encima de la línea isoelectrica(S-T similar a la insuficiencia coronaria). Los cambios ECG se atribuyen a hipoxia miocárdica.

La dobutamina, es un agente que posee una acción directa cardioselectiva, estimulando específicamente los receptores beta 1. Sus acciones cardíacas tienen cierta utilidad terapéutica y serán descriptas mas adelante.

III.EFECTOS SOBRE OTROS MUSCULOS LISOS:

Músculo liso bronquial: La activación de los receptores β_2 del músculo liso bronquial, produce broncodilatación. La adrenalina y el ISO son claramente efectivos en esta acción. La AD produce además una acción descongesti-

va, vasoconstrictora alfa1 en la mucosa bronquial, una disminución de las secreciones bronquiales y una acción analéptica debido a estímulo del centro respiratorio, en la actualidad existen agentes agonistas selectivos de los receptores β_2 como el salbutamol, orciprenalina, terbutalina, fenoterol, clenbuterol y otros, que tienen importantes aplicaciones terapéuticas por sus efectos broncodilatadores y en el tratamiento del asma bronquial.

El músculo liso gastrointestinal, reponsable de la motilidad y el tono GI, posee receptores alfa 2 y beta 2 Ambos producen relajación, por el contrario en los esfínteres del estómago e intestino, la presencia de receptores alfa 1 estimula su contracción.

En el ojo: el músculo radial del iris posee receptores alfa 1 y su activación produce contracción (midriasis). El músculo ciliar, tiene receptores beta cuya estimulación produce relajación para la visión lejana.

En útero: existen receptores alfa que provocan contracción (útero no grávido) y receptores beta 2 cuya activación produce relajación. Los estimulantes selectivos beta 2 como la orciprenalina, terbutalina y otros se utilizan a raíz de esta acción para relajar el útero y disminuir las contracciones en caso de un trabajo de parto prematuro.

En la vejiga: el músculo detrusor posee receptores beta y su activación produce relajación. En cambio en el trigono y esfínter vesical existen receptores alfa que producen contracción luego de su activación. Estos efectos pueden ser útiles para aumentar la retención de orina, en casos de enuresis nocturna.

En cápsula esplénica: la activación de los receptores alfa provoca contracción y la de los beta relajación. En el hombre la función de estos receptores parece ser poco importante.

En la piel: son evidentes los efectos de los receptores alfa en los músculos pilomotores que son contraídos por activación de los mismos.

IV. EFECTOS METABOLICOS Y ENDOCRINOS: La AD, actuando sobre los receptores β_2 de los hepatocitos, incrementa la gluconeólisis y aumenta la gluconeogénesis, la activación de los alfa-receptores de los isletes de Langerhans (α_2) disminuye la secreción de insulina (efecto que predomina con la adminis-

tración de AD, ya que también existen receptores β_2 que estimulan la secreción de insulina). A través de estas acciones disminuye también la captación de glucosa por la célula y como consecuencia de todos los mecanismos se puede desarrollar hiperglucemia.

AD activa además los receptores β_1 del adipocito, estimula la actividad de lipasas específicos (sobre todo la triglicérido lipasa) aumentando la formación de ácidos grasos libres, glicerol y produciendo una hiperlipemia. Al mismo tiempo ocurre una hiperlactacidemia por liberación del ácido láctico del músculo, que a su vez incrementa la gluconeogénesis. Esto ocurre porque en el músculo no hay glucosa-6-fosfatasa, por lo que la degradación del glucógeno termina en la producción de lactato. Paralelamente la AD puede producir una hipotensasia transitoria por incremento de la liberación de potasio desde el hígado. El potasio pasa luego al músculo estriado disminuyendo su concentración plasmática.

Los efectos metabólicos de las catecolaminas se deben a las acciones que estos agentes desarrollan sobre los tejidos adiposo, muscular, hígado y páncreas endocrino. Como resultado final y por el efecto calorigénico que aparece, el metabolismo basal se incrementa en un 20% a 30% con un aumento consecutivo del consumo de O_2 .

Como ya se mencionara en el aparato yuxtaglomerular existen receptores β_2 , cuya activación provoca la liberación de renina y del sistema renina angiotensina II-aldosterona. El bloqueo de estos receptores β_2 puede ser una parte importante en el mecanismo de la acción antihipertensiva de los β bloqueantes, agentes estos de amplísimo uso en la terapéutica de la hipertensión arterial.

En la glándula pineal la activación de receptores β incrementa la síntesis de melanina, y en el hombre la activación de receptores alfa de testículo, conductos y vesícula seminal es el mecanismo necesario para la eyaculación. Además en la neurohipófisis la activación de receptores β_1 que allí existen producen un aumento de la secreción de la hormona anti-diurética.

V.EFECTOS SOBRE GLANDULAS EXOCRINAS: Los efectos sobre glándulas exocrinas no son pronunciados. Sobre glándulas salivales el simpático puede provocar una secreción rica en agua y potasio (efecto alfa), o en ami-

lasa (efecto β). Las glándulas sudoríparas pueden estimularse produciendo una secreción localizada en las palmas, plantas, frente y axila. La secreción del jugo pancreático puede inhibirse ligeramente por efecto alfa. La mayoría de las secreciones exocrinas, se inhiben también escasamente por la acción vasoconstrictora que en general las catecolaminas desarrollan.

VI. EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los efectos de las drogas simpaticomiméticas sobre el SNC, se observan principalmente con el grupo de las anfetaminas, aunque también estos efectos pueden ser evidentes con cualquier simpaticomimético como vasoconstrictores, descongestivos, broncodilatadores y otros. Estos agentes tienen acciones periféricas alfa y β y marcados efectos estimulantes en el SNC. Producen efectos estimulantes psicomotores, analépticos anorexígenos y pueden desencadenar farmacodependencia o adicción. Son simpaticomiméticos, no catecolaminas, de acción indirecta. Para describir los efectos de las drogas adrenérgicas sobre el SNC se tomará como prototipo a la amfetamina, que es la droga más importante en tal sentido. (ver más adelante)

FARMACOLOGIA DE LOS PRINCIPALES AGENTES SIMPATICOMIMETICOS

DOPAMINA

Acciones farmacológicas La dopamina activa receptores D1 periféricos, produciendo vasodilatación en arteriolas renales, mesentéricas, cerebrales y coronarias. Incrementa los flujos sanguíneos en dichas áreas. En riñones aumenta el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, la excreción de Na^+ y la producción de orina. Administrada en infusión e.v., en dosis terapéuticas moderadas o bajas, también activa receptores β_1 incrementando la contractilidad miocárdica, el volumen sistólico y el volumen minuto, la frecuencia cardíaca solo se incrementa ligeramente. Todos estos efectos hacen que la DA sea útil en el tratamiento del shock cardiogénico e hipovolémico. En dosis altas la dopamina también activa receptores α_1 , con producción de vasoconstricción, aumento de la resistencia periférica y de la presión arterial. Por lo tanto con estas dosis, los efectos farmacológicos representan un balance de efectos α , β_1 y D1. En todos

los casos la administración de DA debe acompañarse de un monitoreo permanente de la función renal, la presión arterial y función cardíaca.

La DA estimula muy escasamente los receptores β_2 . Como otras catecolaminas estimula moderadamente la conductibilidad A-V y el automatismo. Puede inducir la aparición de arritmias o extrasístoles pero considerablemente menos que el isoproterenol.

Farmacocinética: Solo se administra por vía i.v. preferentemente en infusiones continuas. Se distribuye ampliamente pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. La vida media plasmática es de 2 minutos y sus efectos duran 10 minutos. Es metabolizada por la MAO y la COMT, con la producción de los metabolitos HVA (ácido homovanílico) y ácido dihidroxifenilacético. Estos metabolitos y sus conjugados con ácido glucurónico se eliminan por orina.

Usos terapéuticos: Shock cardiogénico, incluso en el shock asociado con infarto de miocardio, la hipovolemia debe ser previamente corregida con la administración de sangre completa, plasma o solución fisiológica. También es útil en otros estados de shock que cursan con oliguria intensa. El uso conjunto de dopamina con hidroclorotiazida puede producir diuresis en casos de falla con el uso individual de cada droga.

Efectos adversos: En general son atribuibles a sobredosis: Taquicardia, dolor anginoso, arritmias, vasoconstricción e hipertensión arterial, son los efectos observados. La extravasación de la infusión de DA puede producir necrosis de la zona. Infusiones de muy larga duración pueden producir necrosis de los dedos de las extremidades, pueden tratarse inmediatamente con infusiones locales de fentolamina.

FENILEFRINA. Es un poderoso estimulante de los receptores α_1 postsinápticos, con pocos efectos sobre los receptores β del corazón y músculos lisos.

Acciones farmacológicas Su principal efecto farmacológico es la vasoconstricción. La resistencia periférica aumenta incrementándose la presión sistólica y diastólica. Los flujos sanguíneos de la piel, músculo esquelético y posiblemente de otros sistemas orgánicos, se reduce marcadamente, en riñones por ejemplo.

Sobre el corazón su principal efecto es la bradicardia, que ocurre por un mecanismo vagal, reflejo que se inicia por la brusca hipertensión y activación de los barorreceptores aórticos y carotídeos. La bradicardia puede ser bloqueada por atropina y solo es evidente con administración parenteral. Estos efectos son útiles para el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular.

La fenilfedrina puede actuar como hemostático en piel y mucosas, suprimiendo la hemorragia de pequeños vasos o capilares por vasoconstricción. Administrada en aerosol puede reducir el edema y la congestión de la mucosa bronquial, por el mismo mecanismo. También reduce la congestión nasal aplicada localmente. Sin embargo frecuentemente se desarrolla una congestión rebote posterior a la vasoconstricción.

La fenilfedrina puede también asociarse a anestésicos locales para prolongar la duración de acción anestésica local por disminución de la absorción vascular del anestésico. Puede ser más conveniente que la adrenalina para evitar una cardioestimulación no deseada.

Este agente también produce vasoconstricción y efecto descongestivo si se aplica localmente en la mucosa conjuntival, en casos de conjuntivitis alérgica aguda y casos similares. El uso indiscriminado puede resultar en una hiperemia reactiva. La fenilfedrina también desarrolla efectos midriáticos por activación de los receptores α_1 de los músculos radiales de la pupila.

Farmacocinética: Administrada por vía oral la fenilfedrina es rápidamente degradada en el tracto GI. Para obtener efectos cardiovasculares debe ser administrada por vía i.v., también puede administrarse por vía s.c. e i.m., en forma tópica en mucosas o por vía inhalatoria. El efecto hipertensor dura 15-20 minutos por v.i.v., 30-60 minutos por v.i.m. y 60 minutos por v.s.c., aproximadamente.

La fenilfedrina es metabolizada por la MAO.

Las acciones predominantes de la fenilfedrina se ejercen sobre las arteriolas periféricas, causa un aumento de la presión sistólica y diastólica con una disminución refleja de la frecuencia cardíaca, lo que permite su uso en taquicardia auricular paroxística. Se utiliza principalmente como descongestivo nasal, como midriático (no modifica la presión intrao-

cular como los anticolinérgicos), como agente presor en estados hipotensivos.

NAFAZOLINA (Privina) (Cicloplegy) (Dazolin) : Es un agonista alfa y corresponde a la familia de las imidazolinas: Clorhidrato de nafazolina, Clorhidrato de xilometazolina, Cl. de tetrahidrozolina, Cl. de oximetazolina. Se utilizan como vasoconstrictores o descongestivos nasales; la xilometazolina también suele utilizarse como descongestivo de conjuntiva. Producen intensa vasoconstricción al actuar sobre receptores alfa de músculo liso vascular. Estos agentes causan vasodilatación rebote o rinitis medicamentosa, como vimos anteriormente.

ISOPROTERENOL:

Acciones farmacológicas El ISO es un agonista β adrenérgico total (β_1 y β_2). Por sus acciones β_1 produce un incremento de la frecuencia cardíaca, efecto inotrópico positivo, incremento del volumen minuto y del consumo de O_2 . Aunque puede producir cierta vasodilatación coronaria, directa e indirecta, el ISO reduce la eficiencia cardíaca (reducción del trabajo cardíaco/consumo de O_2). En pacientes que reciben grandes dosis de ISO, o sobredosis, puede observarse la aparición de arritmias, taquicardia ventricular, extrasístoles ventriculares e incluso fibrilación.

Por sus acciones estimulantes β_2 el ISO produce relajación de casi todos los músculos lisos: vasodilatación en arteriolas del músculo esquelético principalmente, y en un grado algo menor arteriolas mesentéricas, intestinales, pulmonares, renales y femorales. La resistencia periférica disminuye. Después de administraciones parenterales la presión sistólica aumenta por incremento del volumen minuto, la presión diastólica disminuye, por vasodilatación y la presión media disminuye ligeramente o permanece inalterada. Con dosis altas la presión media disminuye claramente.

ISO también produce broncodilatación, incremento de la capacidad vital, disminución del volumen residual pulmonar y facilita la eliminación de secreciones bronquiales. Por eso es útil en asmáticos y estados que cursan con broncoespasmo. ISO también produce relajación del músculo uterino y del tracto G-I, estimula la glucogenólisis y posee moderados efectos estimulantes del SNC.

Farmacocinética: Por vía oral es rápidamente degradado en el tracto GI. Por eso se admi-

nistra por vía parenteral o inhalatoria. Por esta última vía el efecto broncodilatador persiste por una hora aproximadamente. Se metaboliza en el hígado y otros tejidos por captación axonal y por la enzima COMT. También sufre glucuroconjugación. Se excreta por orina en forma inalterada o como metabolitos conjugados.

Usos terapéuticos

1. Arritmias cardíacas: Arritmias ventriculares en el síndrome de Stokes-Adams (bloqueo A-V) o en otros casos de bradiardia (resistentes a atropina).

2. Shock: en casos que cursan con volumen minuto bajo y gran vasoconstricción, persistente, luego de un adecuado reemplazo de líquidos. Su utilización debe ser prudente y cuidadosa por el incremento del consumo de O₂ que produce en miocardio y otros tejidos.

ISOXUPRINA (Duvadilan), **RITODRINA** (Ritopar) (Yutopar): Estos agentes son agonistas beta 2 selectivos; son utilizados en obstetricia debido a sus efectos útero-inhibidores o tocolíticos en amenaza de parto prematuro, inhibiendo las contracciones uterinas, en operaciones quirúrgicas durante el embarazo, en operaciones obstétricas etc. Se puede utilizar por vía oral / parenteral.

SALBUTAMOL o ALBUTEROL: La adrenalina ha sido usada desde mucho tiempo para el tratamiento del asma bronquial. Como estimula a los receptores α y β sus efectos son numerosos. La broncodilatación (activación de receptores β_2) se acompaña de broncoconstricción y efecto descongestivo de la mucosa bronquial (activación de receptores α_1). Estos efectos útiles y convenientes se acompañan sin embargo de otra serie de efectos, originados en la activación de otros receptores α y β , que no son necesarios y que dan origen a una serie de efectos adversos o no convenientes. Por eso la adrenalina solo tiene un uso terapéutico aceptado en los ataques agudos de asma, en urgencias y como tratamiento aislado. El isoproterenol activa selectivamente los receptores β , pero en forma no selectiva, tanto β_1 como β_2 . Ello origina efectos cardíacos estimulantes que son adversos en el tratamiento del asma.

En la década del 70 se terminaron de desarrollar unos agentes que activan selectivamente los receptores β_2 . Son drogas con afinidad selectiva sobre estos receptores. Pequeñas modificaciones químicas en la molécula de

adrenalina (introducción de grupos hidroxilos, metilos, en varias posiciones) dieron origen a esa mayor afinidad, además estas modificaciones también determinaron una menor metabolización ya que el salbutamol y la terbutalina, por ejemplo, no son sustratos para la COMT, una mayor duración y una mejor biodisponibilidad oral.

La administración inhalatoria, en dosis pequeñas por aerosolterapia permite una mayor activación de los receptores β_2 directamente, una escasa absorción, niveles plasmáticos pequeños y leve activación de los receptores β_1 . Además utilizando correctamente la técnica de administración inhalatoria el efecto broncodilatador es muy rápido (10-15 minutos) con una duración de 3-4 horas.

Las sustituciones en el grupo amino del salbutamol les confiere cierta resistencia a la desaminación oxidativa que produce MAO, lo que también determina su mayor duración de acción.

Mecanismo de acción: El salbutamol y los agonistas β_2 selectivos (fenoterol, terbutalina, clenbuterol, procaterol, etc) activan la enzima adenilciclase y aumentan la concentración celular de AMPc. Este segundo mensajero produce a su vez la activación de varias proteínas dependientes de AMPc que producen relajación de músculo liso. Los agonistas β_2 también producen una disminución del Ca⁺⁺ intracelular por incremento de los depósitos intracelulares del mismo. También se ha sugerido una inhibición de la fosforilación de la miosina y una inhibición de la liberación de varios mediadores químicos de los mastocitos (leucotrienes, histamina, prostaglandina D₂). Mediante una acción separada el salbutamol también aumenta la actividad mucociliar que se encuentra disminuida en el asma.

Finalmente es importante destacar que el salbutamol y los agonistas β_2 , producen broncodilatación, cualquiera sea la causa de broncoconstricción y que este efecto es de rápida aparición.

Actualmente, existen en desarrollo y sometidos a ensayos clínicos algunos agonistas β_2 de larga duración como el formoterol y salmeterol, cuyos efectos duran alrededor de 12 horas. En casos clínicos seleccionados estos agentes pueden usarse en dos dosis diarias o para el tratamiento del asma nocturno.

Usos terapéuticos: Son agentes especialmente útiles para tratar el asma bronquial en casos agudos y severos. La vía inhalatoria es la de primera elección (es tan efectiva como la vía i.v.). La vía oral no ofrece ventajas.

El salbutamol también es efectivo en el tratamiento de la broncoconstricción producida por el ejercicio físico, la respiración de aire frío y diversos alérgenos.

Usualmente debe administrarse de acuerdo con requerimientos sintomáticos y en casos crónicos con administración antiinflamatoria.

Efectos adversos: En tratamientos prolongados puede observarse la aparición de cierta tolerancia o subsensibilidad, posiblemente por "down regulation" de los receptores β_2 (regulación en descenso). Este efecto puede ser prevenido o anulado por la administración de glucocorticoides.

Los principales efectos adversos se deben a estimulación de receptores β , extrapulmonares. Temblores se observan con cierta frecuencia, por activación de receptores β_2 del músculo esquelético, los efectos cardiovasculares pueden ser los más importantes: taquicardia, palpitaciones, vasodilatación periférica, cambios en el ECG, dolor anginoso y a veces arritmias. Algunos efectos sobre el SNC, nerviosismo, excitación, insomnio, irritabilidad. También puede observarse midriasis, mareos, vértigo, náuseas y cefalea. En casos más raros se han detectado algunos efectos metabólicos, (incremento de ácidos grasos libres, liberación de insulina, de glucosa, de ácido láctico por aumento de glucogenólisis). Un efecto adverso importante es la hipokalemia ya que los agonistas β_2 incrementan la captación de K^+ por el músculo esquelético. Ocasionalmente en pacientes con severos cuadros obstructivos crónicos pueden causar hipoxemia, debido al efecto vasodilatador que puede producir un shunt arteriovenoso en áreas pulmonares mal ventiladas y un descenso de la PO_2 . Es un grave efecto adverso que puede prevenirse adicionando O_2 al aire inspirado en estos pacientes graves.

En los últimos años se ha postulado que el uso de los agonistas β_2 , crónico e indiscriminado, puede incrementar la mortalidad en pacientes asmáticos crónicos. Aunque dichos trabajos son aún discutidos y las evidencias no son totalmente aceptadas ya que generalmente causan el incremento de casos fatales,

ocurre en pacientes mal diagnosticados y mal medicados, deben ser sin embargo considerados especialmente, como un llamado de atención con el uso de estas drogas.

El uso de agonistas β_2 no suprime el estado crónicamente inflamatorio de las vías aéreas de pacientes asmáticos, no reduce la hiperreactividad bronquial, ni afecta los mecanismos inmunológicos generados por alérgenos. Por eso el uso concomitante de antiinflamatorios esteroides sobre todo por vía inhalatoria es racional en muchos pacientes.

Finalmente debe tenerse en cuenta que la supresión brusca de la administración de salbutamol y agonistas β_2 , puede producir un efecto broncoconstrictor rebote.

DOBUTAMINA (Dobutrex): Es un agonista beta 1 selectivo. Se asemeja químicamente a la dopamina, pero posee un sustituyente aromático en el grupo amino. Es un droga efectiva para aumentar la fuerza de contracción del corazón (aumenta el gasto cardíaco) sin producir aumento significativo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Actúa sobre receptores beta 1 para producir sus efectos inotrópicos. No es efectiva por vía oral. Se administra en infusión endovenosa continua debido a que su vida media en plasma es de 2 minutos. La dobutamina es útil en insuficiencia cardíaca que cursa con hipotensión arterial y que no permite el uso de vasodilatadores. Dentro de los fármacos simpaticomimético la dobutamina es el que aumenta el gasto cardíaco con menor efecto taquicardizante y con menor riesgo de aumentar las demandas miocárdicas de O_2 .

AMFETAMINAS Y FARMACOS DERIVADOS

Acciones farmacológicas Sus acciones centrales se relacionan con la liberación de catecolaminas que producen en la terminación adrenérgica. Desplazan las catecolaminas del depósito móvil extragranular hacia el espacio intersináptico con el desarrollo de una típica acción simpaticomimética. Al mismo tiempo inhiben por competición el proceso de recaptación axonal. El incremento de la liberación ocurre con NA Y DA en el SNC. También estimulan mecanismos serotoninérgicos a través de una estimulación agonística de los receptores a la serotonina. Las amfetaminas también pueden activar directamente los receptores

adrenérgicos, desencadenando una acción simpática directa, con dosis altas.

Las acciones centrales de las amfetaminas se pueden resumir de la siguiente manera:

a. Estímulo del centro respiratorio: acción analéptica directa sobre el centro respiratorio.

b. Estímulo de la corteza cerebral y sistema activador reticular: Lo que provoca inquietud, insomnio, incremento del estado de alerta, agitación psíquica, aumento de la actividad motora. El EEG muestra un típico trazado de alerta.

c. Efectos psicomotores: las amfetaminas producen un estímulo a la actividad psíquica e intelectual, sin incrementar el rendimiento de la actividad intelectual. Aumento del ánimo y la iniciativa. Disminución de la fatiga por el trabajo intelectual. Una prolongada estimulación psíquica por las amfetaminas ocasiona siempre un efecto depresivo "rebote" posterior. Dependiendo de la personalidad del paciente puede desarrollarse euforia. Otros pueden desarrollar disforia. La pacientes por el contrario, performance personal de un individuo, tanto desde el punto de vista físico como psíquico se incrementa significativamente, con una tardía aparición de la fatiga. Incluso en casos en que la fatiga ha aparecido recientemente, la misma puede ser revertida. Con respecto al trabajo intelectual debe especificarse que la inteligencia, medida a través de distintos test, no mejora. Puede realizarse un trabajo por más tiempo pero cometiendo los mismos errores o con las mismas dificultades. El trabajo físico también puede incrementarse por el retardo en la aparición de la fatiga y por eso las amfetaminas son utilizadas por atletas para mejorar su performance. Debe tenerse en cuenta el desarrollo de tolerancia a estos efectos. La persistencia de las acciones cardiovasculares puede ocasionar graves problemas al paciente que ha desarrollado tolerancia para los otros efectos. Así, puede ocurrir taquicardia, arritmias, extrasístoles ventriculares y ocasionalmente fibrilación ventricular por el uso indiscriminado de amfetaminas.

d. Efecto anorexígeno: Un efecto anorexígeno ocurre claramente en el hombre y en animales por administración de amfetaminas. Es notable por su intensidad en el perro, que puede llegar a morir por inanición luego de una administración prolongada. El efecto se debe una pérdida del apetito por inhibición del centro

hipotalámico del hambre (o del apetito, o de la alimentación).

No se ha demostrado claramente que estimulen el centro de la saciedad de los núcleos ventromediales del hipotálamo, aunque axones originados en este centro liberan NA en el centro del apetito y suprimen la ingesta de alimentos. La serotonina o 5HT, estimula el centro de la saciedad a través de los receptores específicos 5-HT-1 ubicados en hipotálamo, las amfetaminas son agonistas parciales de estos receptores.

Algunos antagonistas de la serotonina como la ciproheptadina son estimulantes del apetito.

Drogas anorexígenas: La amfetamina es la fenilisopropilamina. La forma dextrógira (dextroamfetamina) es 4 veces más activa que la forma levógira. A fin de incrementar su uso terapéutico y conociendo la estructura química de la amfetamina se ha tratado de disociar la acción anorexígena de las otras acciones farmacológicas psicomotores a través de diversas modificaciones químicas a la estructura original.

La metamfetamina: tiene un grupo metilo (CH₃) en la función amina, reemplazando a un H.

La fentermina: Posee un 2do. grupo metilo en el mismo C de la cadena lateral de la amfetamina.

La clorfentermina: tiene sobre la estructura de la fentermina un CL en el anillo bencénico.

La amfepramona: Tiene el agregado de dos grupos C₂H₅ en el N de la función amina de la amfetamina.

La fenfluramina: es un derivado fluorado de la amfetamina y el dietilpropión, un derivado disustituido en el N del grupo amínico de la amfetamina.

El Mazindol: es un derivado clorado con una estructura cíclica adicional agregada. Es más potente que la amfetamina como anorexígeno que provoca los mismos efectos centrales y colaterales de la amfetamina.

El efecto anorexígeno no parece ser disociable del efecto estimulante psicomotor, des-

arrollándose las acciones colaterales de las amfetaminas con diversas variantes. La tolerancia se desarrolla más rápidamente para los efectos anorexígenos de las amfetaminas (6 semanas) que para los otros efectos centrales, por lo que al incrementar las dosis para mantener esta acción aumenta significativamente las acciones psicomotoras y simpaticomiméticas periféricas. Esto puede ocasionar hipertensión arterial, arritmias, taquicardia, angina de pecho y otros graves efectos colaterales.

Farmacocinética de las amfetaminas: Los anorexígenos son drogas que se absorben bien por vía oral, atraviesan la barrera hematoencefálica y se metabolizan por hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico con participación de enzimas microsomales. Las amfetaminas tienen un elevado pKa y se reabsorben intensamente en el túbulo proximal luego de sufrir la filtración glomerular sobre todo con orinas alcalinas. La acidificación de la orina favorece su eliminación por aumento de la ionización.

Adicción a las amfetaminas: Es común porque provocan euforia y elación. La drogadicción se desarrolla con todas sus características: hay desarrollo progresivo de tolerancia. Uso compulsivo, farmacodependencia psíquica y física y síndrome de abstinencia, ante la supresión.

El uso habitual de grandes dosis conduce a un estado de psicosis tóxica indistinguible de una paranoia esquizofrénica, que tiende a mejorar con el retiro de la droga.

Efectos colaterales y contraindicaciones: Las amfetaminas y anorexígenos relacionados pueden causar los siguientes efectos adversos: Estimulación del SNC: irritabilidad, ansiedad, insomnio pertinaz, psicosis amfetaminica; efectos simpaticomiméticos periféricos: trastornos visuales, hipertensión, taquicardia, arritmias, sequedad de boca, mareos, trastornos de la micción; tolerancia, dependencia, adicción.

Por lo expuesto están contraindicadas en los insuficientes coronarios, en hipertensos, en neurosis o en psicosis ansiosas, en arteriosclerosis. Su utilización con IMAO está contraindicado debido al desarrollo de una interacción farmacológica intensa.

Indicaciones de las amfetaminas: En el tratamiento de la obesidad solo puede justificarse su uso en cortos períodos (no más de 4-

6 semanas), a dosis decrecientes y como apoyo al régimen hipocalórico que constituye el tratamiento de fondo. La psicoterapia de apoyo es indispensable en el obeso para tomar real conciencia de su enfermedad, obtener su participación activa en el tratamiento dietético y para reacomodar definitivamente su comportamiento alimentario.

La amfetaminas también pueden indicarse en el síndrome hiperkinético (disfunción cerebral mínima), enfermedad de la infancia caracterizada por hiperactividad, conducta impulsiva y dificultad para concentrarse entre otros síntomas. Paradojalmente las amfetaminas calman, tranquilizan a estos pacientes. En la narcolepsia (sueño intenso, pérdida del tono muscular o cataplexia, pesadillas visuales y auditivas), también están indicadas las amfetaminas. En la enuresis nocturna, incrementando el estado de alerta, son también indicadas frecuentemente. Además de superficializar el sueño, incrementan el tono y contracción del esfínter vesical, con lo que se oponen a la incontinencia urinaria.

USOS TERAPEUTICOS DE LOS AGENTES SIMPATICOMIMETICOS:

I. Aplicaciones cardiovasculares de las drogas adrenérgicas:

1. Hipotensión arterial: Se puede presentar en numerosas situaciones. Solo se podrían usar catecolaminas presoras (metaraminol, efedrina, etc) si la hipotensión compromete la perfusión o flujo sanguíneo de órganos importantes como en el caso de reacciones adversas o agentes antihipertensivos, en infecciones graves, o graves cuadros alérgicos, o como una consecuencia de la anestesia raquídea, en hipotensión ortostática severa. En general la hipotensión se corrige sola o colocando el paciente en decúbito dorsal y elevando sus miembros inferiores.

2. Shock: en el *shock hipovolémico* hay un escape de líquido del compartimiento vascular e extravascular (hipovolemia) que se acompaña casi siempre de insuficiencia cardíaca y resistencia vascular alterada. La reposición de los líquidos circulantes e intersticial es la medida terapéutica primaria pero la administración muy prudente de aminas presoras puede ser necesaria para mantener una adecuada perfusión líquida. El *shock cardiogénico* es

diferente (por infarto de miocardio por ej.) en el que puede ser necesario restablecer el volumen circulatorio y mantener la presión arterial como para asegurar la perfusión de órganos vitales, incluido el corazón. En este caso puede estar indicada la *dopamina* que es un agonista alfa-beta y dopaminérgico; que produce vasoconstricción y aumento de los flujos sanguíneos renales y mesentéricos. La *dobutamina* puede ser también indicada por sus efectos inotrópicos con escasos efectos vasoconstrictores periféricos. El isoproterenol también puede ser útil por sus acciones cardioestimulantes y vasodilatadoras periféricas.

3. Descongestión en mucosas y piel: En rinitis alérgicas o corizas, resfriados que cursan con gran congestión. En el asma bronquial es importante la acción descongestiva de las mucosas y de inhibición de secreciones bronquiales (efecto alfa 1) y broncodilatación (efecto beta 2) de la adrenalina. El uso abusivo e irracional de simpaticomimético en mucosa nasal puede conducir a una hiperemia rebote, nuevamente congestiva por vasodilatación reactiva. Los descongestivos nasales más usados son la nafazolina, xilometazolina.

4. La combinación de agonistas *alfa 1 con anestésicos locales*: prolonga la infiltración anestésica de los nervios bloqueados.

5. En episodios de *taquicardia paroxística auricular* pueden ser útiles la fenilfedrina, etilfedrina o metoxamina. La vasoconstricción intensa por efecto alfa 1 determina una elevación de la tensión arterial y vía barorreceptores una descarga vagal compensatoria bradicardizante.

6. Ocasionalmente la adrenalina o el isoproterenol pueden ser utilizados en el manejo temporal de *bloqueos A-V parciales o totales*, síndrome de Stoke-Adams o paro cardíaco, o en algunos casos excepcionales de I.C.C. (insuficiencia cardíaca congestiva), dopamina o dobutamina. En el caso de los bloqueos de la conducción, la farmacoterapia debe ser siempre transitoria hasta la colocación de un marcapaso eléctrico.

II. APLICACIONES respiratorias de los simpaticomiméticos:

ASMA: Los estimulantes de los receptores beta 2 como el salbutamol o la orciprenalina constituyen la base del tratamiento sintomático del asma o broncoespasmo; el efecto terapéutico se obtiene rápidamente. Se utilizan

comúnmente por aerosolterapia. Su utilización irracional puede ser peligrosa, si es muy repetitiva por la activación de los receptores beta 1, que finalmente puede también ocurrir. La consecuencia puede ser la aparición de taquicardia, extrasístoles (por aumento del automatismo) que si son ventriculares y se insiste en la administración puede llevar al aleteo o fibrilación. La AD, por sus efectos alfa y beta 2 simultáneo resulta de especial utilidad en el acceso asmático agudo.

III. Aplicaciones en enfermedades alérgicas:

Los simpaticomiméticos, en particular la adrenalina son útiles para paliar los síntomas y signos de la hipersensibilidad aguda. El edema de glotis, el broncoespasmo, el prurito y la urticaria pueden ser rápidamente aliviados por los efectos de la AD parenteral.

IV. Aplicaciones oftalmológicas: El efecto midriático de la efedrina o fenilfedrina en colirios es útil para examen de fondo de ojo y en otras patologías como en la prevención de sinequias post-uveítis.

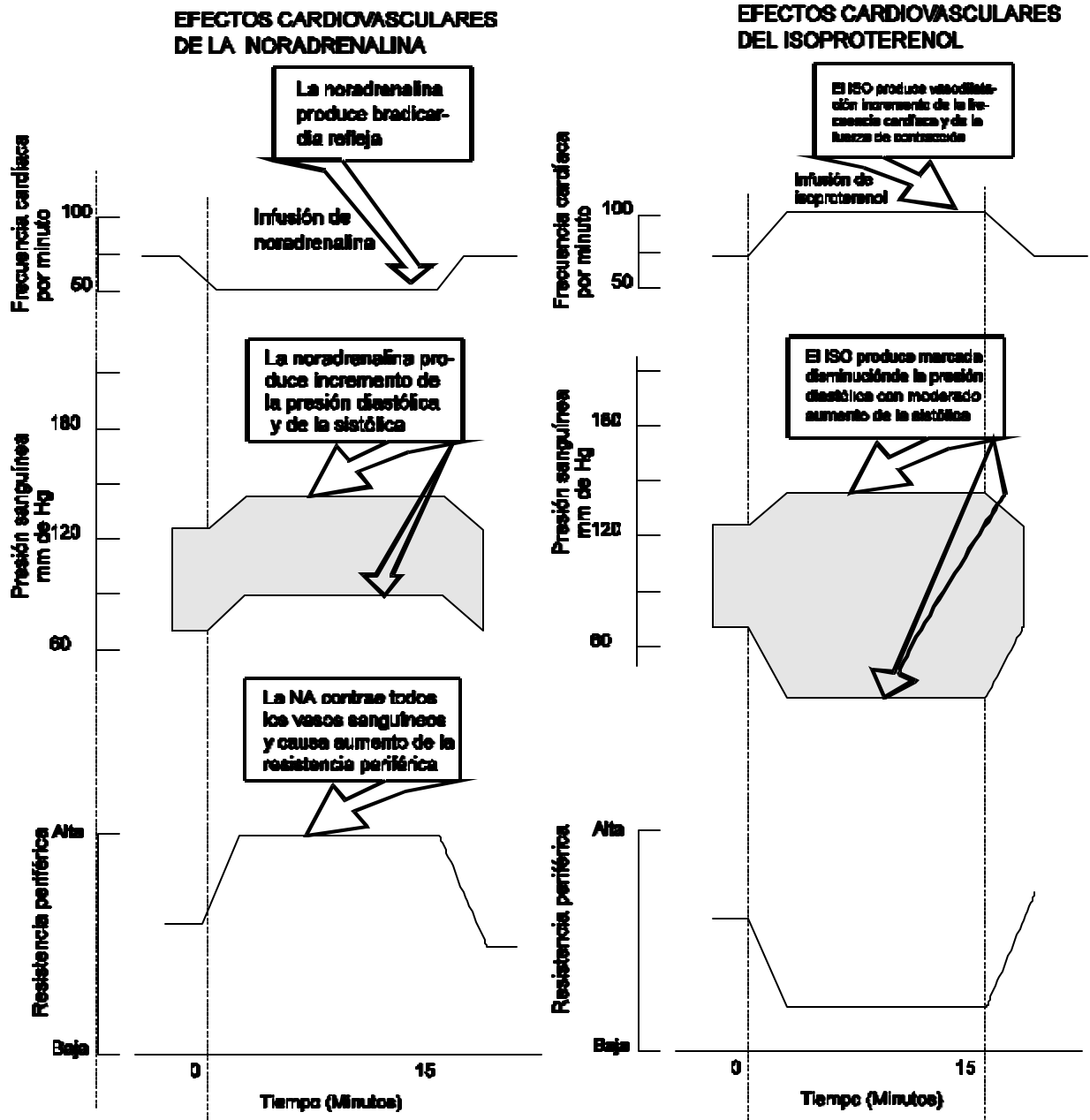
V. Usos obstétricos: Los agonistas beta 2 como ritodrina o isoxuprina pueden ser utilizados para demorar un trabajo de parto prematuro o muy acelerado.

VI. Aplicaciones en urología: La efedrina o algunos derivados amfetaminicos (agonistas alfa y beta) pueden ser útiles en el tratamiento de las enuresis nocturna o incontinencia urinaria. La activación de los receptores beta 2 del detrusor o músculo del cuerpo vesical que ocurre con estos simpaticomiméticos, produce relajación y mayor continencia. Además se activan los receptores alfa 1 del trigono y esfínter aumentando su contractilidad que también favorece la continencia. Por último, los efectos de los simpaticomiméticos sobre el SNC, incrementando el estado de alerta impiden la instalación de un sueño profundo y cierta facilidad para despertarse y evacuar la vejiga.

VII. Aplicaciones por sus efectos sobre el SNC:

Como vimos los simpaticomiméticos, principalmente las amfetaminas, pueden ser utilizados por sus acciones en SNC para el tratamiento de la obesidad (anorexígenos); para incrementar el estado de alerta e impedir el sueño, para evitar la fatiga intelectual o física (acción psicomotora) y en el síndrome de déficit de atención en niños hiperkinéticos: la in-

quietud intensa, la falta de atención, la hiperactividad anormal y la conducta impulsiva se reducen marcadamente.



EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA ADRENALINA

