



T10.- AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

OBJETIVOS DOCENTES

Las catecolaminas endógenas adrenalina, noradrenalina y dopamina regulan una pléyade de funciones fisiológicas que integran respuestas a distintos tipos de estrés (psicológico, físico, hemorrágico, alérgico) para preservar la homeostasia del organismo. Existe una gran variedad de aminas sintéticas que remedan los efectos fisiológicos de las catecolaminas, y que mejoran su biodisponibilidad oral, poseen una mayor duración de acción y selectividad por ciertos subtipos de receptores adrenérgicos, lo que las hace más seguras. Aún así todavía no disponemos de aminas muy selectivas para ciertos subtipos de receptores, cuyos genes y su expresión tisular se conocen ya. El objetivo de este tema es el de familiarizar al alumno con las propiedades farmacológicas de las aminas simpaticomiméticas, tomando como referencia las catecolaminas endógenas. Unas y otras remedan los efectos fisiológicos de la estimulación simpato-adrenal.

1. CLASIFICACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

1.1. RECEPTORES ALFA, BETA₁ Y BETA₂: tipos de respuestas que median

1.2. IDENTIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES: un diseño experimental sobre presión arterial

2. ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN QUÍMICA: RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

La mayoría de las aminas simpaticomiméticas son derivados del núcleo feniletilamina

2.1. AMINAS DE ACCIÓN PURAMENTE O PRINCIPALMENTE INDIRECTA: anfetamina, efedrina, tiramina

2.2. AMINAS DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE RECEPTORES ALFA: fenilefrina, metaraminol, metoxamina

2.3. AMINAS DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE RECEPTORES BETA: isoproterenol (beta₁ y beta₂), salbutamol, terbutalina, orciprenalina (beta₂ específicos).

2.4. ESTEROISÓMEROS: L-isómeros de catecolaminas más potentes que los D-isómeros

2.5. SUSCEPTIBILIDAD A LA INACTIVACIÓN ENZIMÁTICA.

2.5.1. Deaminación por MAO: un grupo CH₃ en posición alfa (como en el caso de efedrina, metaraminol y metoxamina) evita la deaminación oxidativa por MAO, y se prolonga la duración del efecto farmacológico.

2.5.2. Metilación por COMT: la carencia del núcleo catecol (3-OH y 4-OH) impide la metabolización por COMT.

2.6. SUSCEPTIBILIDAD A LA UTILIZACIÓN DEL SISTEMA DE CAPTACIÓN NEURONAL (U_1).

La noradrenalina se capta más rápidamente que la adrenalina. El grupo isopropilo en N (caso del isoproterenol) hace que la amina no se capte en las terminaciones nerviosas adrenérgicas. La metoxamina tampoco se incorpora en las terminaciones nerviosas. Las aminas de acción indirecta acceden a la varicosidad simpática bien utilizando el sistema de transporte U_1 (caso de tiramina) o por difusión pasiva (caso de anfetamina).

3. CLASIFICACIÓN DE LAS AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN

3.1. UN DISEÑO EXPERIMENTAL QUE PERMITE LA DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE ACCIÓN.

3.2. AMINAS DE ACCIÓN DIRECTA: producen respuestas farmacológicas a través de la interacción directa con los adrenoceptores. Estas respuestas no se modifican por reserpina y se potencian por cocaína y denervación quirúrgica o simpatectomía química (6-OH-dopamina). En el caso de metoxamina e isoproterenol, no hay potenciación puesto que no tienen afinidad por el sistema de captación U_1 . Ejemplo: noradrenalina, adrenalina, fenilefrina, isoproterenol, metoxamina.

3.3. AMINAS DE ACCIÓN INDIRECTA: producen sus respuestas farmacológicas mediante el desplazamiento de noradrenalina de sus lugares de almacenamiento en las varicosidad simpática. De esta manera, el bloqueo de la captación neuronal por cocaína reduce las respuestas de una amina de acción indirecta y potencia las de noradrenalina (paradoja cocaínica). Ejemplos: tiramina y anfetamina. Taquifilaxia.

3.4. AMINAS DE ACCIÓN MIXTA: comparten las propiedades de los dos grupos antes señalados. Ejemplos: efedrina y metaraminol.

4. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los efectos farmacológicos de las aminas simpaticomiméticas dependerán del tipo de receptor que posea el órgano afectado y de la potencia relativa de la amina en cuestión. Conociendo estos dos parámetros es posible predecir razonablemente los efectos de cada fármaco sobre un determinado órgano o sistema. Si se trata de aminas de acción indirecta, sus efectos remedarán los de noradrenalina.

4.1. CORAZÓN (efectos mediados por receptores β_1).

4.1.1. Frecuencia. Aumenta por efecto directo a nivel de las células del marcapasos auricular (nodo seno-auricular).

4.1.2. Fuerza de contracción: Aumenta. La potencia relativa de distintas aminas es ISO >> Ad >> NA >> FE.

4.1.3. Conducción. Aumenta la velocidad de conducción, pero disminuye el periodo refractario del nodo A.V.

4.1.4. Facilitan la producción de arritmias (extrasístoles, taquicardia ventricular).

4.2. LECHOS VASCULARES (receptores alfa y beta). En general, se produce vasoconstricción o vasodilatación, dependiendo de si la amina posee un efecto predominante alfa o beta₂. La NA produce siempre un efecto presor (alfa); la adrenalina posee un efecto bifásico (alfa y beta); y el isoproterenol produce un efecto vasodepresor (beta). Efectos vasodilatador de dopamina (aumento de flujo renal y diuresis)

4.3. EFECTOS CARDIOVASCULARES GLOBALES

4.3.1. Resistencias periféricas totales

4.3.2. Presión arterial y gasto cardíaco

4.3.3. Frecuencia cardíaca

4.4. MÚSCULO LISO NO VASCULAR

4.4.1. Bronquios (beta₂): broncodilatación. Beta₂ específicos: orciprenalina, salbutamol y terbutalina

4.4.2. Músculo radial del iris (alfa): contracción y midriasis

4.4.3. Tracto gastro-intestinal (alfa y beta₁). Relajación. Contracción de esfínteres

4.4.4. Vejiga urinaria (alfa y beta): en músculo detrusor dominan los beta, y en el trigono, los alfa.

4.4.5. Utero (alfa y beta). Depende de la especie y del balance hormonal. Los alfa-estimulantes aumentan la contractilidad uterina y los beta la disminuyen en la especie humana (amenaza de aborto)

4.4.6. Cápsula esplénica (alfa): contracción

4.4.7. Conducto deferente y vesícula seminal (alfa): contracción

4.5. EFECTOS METABÓLICOS

4.5.1. Glicogenolisis hepática (beta): la estimulan

4.5.2. Glicogenolisis cardíaca (receptores beta₁)

4.5.3. Glicogenolisis músculo esquelético (¿beta₂?): hiperlactacidemia

4.5.4. Lipólisis en tejido adiposo (beta₁): aumento de ácidos grasos en sangre.

4.5.5. Aumento global del metabolismo basal (¿efecto calorigénico mediado por beta₁?)

4.5.6. Secreción de insulina en páncreas (beta estimula, alfa la inhibe)

4.6. EFECTOS SOBRE S.N.C. Las catecolaminas no cruzan la barrera hematoencefálica. Sus efectos centrales pueden reflejar las acciones periféricas (intranquilidad, estimulación respiratoria, ansiedad).

Las aminas de acción indirecta, tipo anfetamina, carecen de grupos fenólicos en el anillo bencénico, por lo que cruzan la barrera hematoencefálica y producen una estimulación central muy característica.

5. FARMACOCINÉTICA

5.1. CATECOLAMINAS. Absorción oral mala; subcutánea, lenta; intramuscular, más rápida. Vasoconstricción local. Metabolismo por MAO y COMT

- 5.2. No CATECOLAMINAS.** Absorción oral buena. Efectos prolongados al no ser atacadas por MAO y COMT. Muchas llegan a cerebro. Eliminación renal en gran parte sin metabolizar (anfetamina)

6. TOXICIDAD

- 6.1. ELEVACIÓN DE P.A. A NIVELES PELIGROSOS.**
- 6.2. ARRITMIAS** (peligro en anestesia general con halotano).
- 6.3. EXTRAVASACIÓN:** necrosis tisular
- 6.4. CRISIS ANGOROIDE; INFARTOS**
- 6.5. CUADROS PSICÓTICOS** (anfetaminas)
- 6.6. CONTRAINDICADAS EN HIPERTIROIDISMO, HIPERTENSIÓN, INSUFICIENCIA CARDIACA, INSUFICIENCIA CARONARIA**

7. ALGUNOS COMENTARIOS SOBRE EL USO CLÍNICO RACIONAL DE LAS AMINAS SIM-PATICOMIMÉTICAS

7.1. POR SUS ACCIONES VASCULARES.

- 7.1.1. En anestesia local** (adrenalina)
- 7.1.2. Como descongestivos de mucosas** (metoxamina, nafazolina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina)
- 7.1.3. Control de hemorragias capilares** (adrenalina)
- 7.1.4. Enfermedades vasoespásticas**
- 7.1.5. Hipotensión** (durante anestesia espinal)
- 7.1.6. Shock** (dopamina, dobutamina)

7.2. POR SUS ACCIONES CARDIACAS

- 7.2.1. Síndrome de Stokes-Adams**
- 7.2.2. Paro cardíaco** (adrenalina)
- 7.2.3. Taquicardia sinusal o nodal** (efecto vagal reflejo secundario a hipertensión (fenilefrina))

7.3. ENFERMEDADES ALÉRGICAS

- 7.3.1. Asma bronquial** (terbutalina, salbutamol)
- 7.3.2. Shock anafiláctico** (adrenalina)
- 7.3.3. Reacciones de hipersensibilidad a los fármacos** (penicilina)

7.4. S.N.C.

- 7.4.1. Anorexia** (en obesidad) (anfetaminas, fenilpropanolamina)
- 7.4.2. Disminución de la sensación de fatiga** (anfetamina)
- 7.4.3. Síndrome del niño hiperactivo** (déficit de atención) (dextroanfetamina, metilfenidato)

7.5. APARATO GENITOURINARIO

- 7.5.1. Enuresis nocturna** (efedrina)
- 7.5.2. Relajación uterina en amenaza de aborto** (orciprenalina)