

Tema 9

Transmisión catecolaminérgica

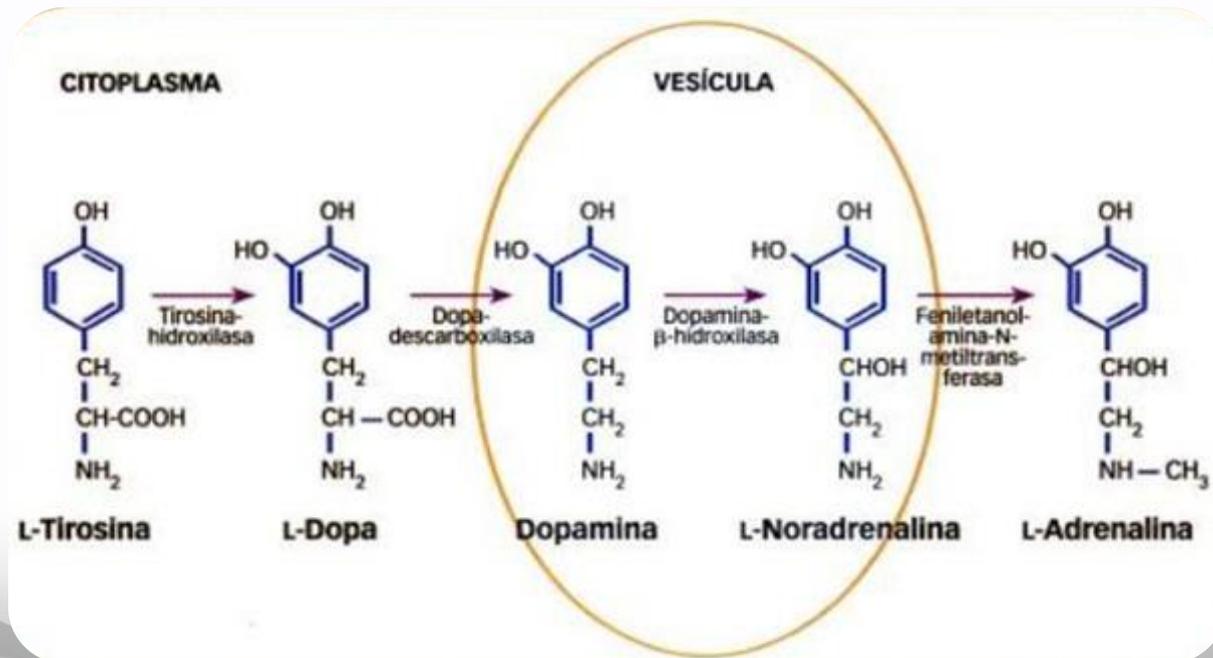
Introducción

- Catecolaminas = A, NA, D
- SNS y médula adrenal → sistema noradrenérgico (adrenérgico)
- Simpaticomimético
 - ✓ Respuesta \approx tras estimulación simpática
- Numerosas f(x) → compromiso integridad (lucha o huída)
 - ✓ NA → principal SNS
 - ✓ A → médula suprarrenal
 - ✓ D → NT ganglios basales SNC + acciones periféricas (CV, renales)
- Mayoría medicamentos SM
 - ✓ \approx estructurales A y NA
 - ✓ Ventajas
 - No metabolizados por MAO o COMT
 - Propiedades fc. + favorables

Síntesis, almacenamiento y liberación

Síntesis

- 4 enzimas



Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica

Síntesis, almacenamiento y liberación

Almacenamiento y liberación

- Almacenamiento

- ✓ En vesículas de núcleo denso en $\uparrow\uparrow$ concentraciones \rightarrow 1 molar

- Liberación

- ✓ Proceso no exocitótico \rightarrow independiente de Ca^{2+}

- Desplazamiento de sus lugares de depósito por aminas simpaticomiméticas indirectas (p.e. anfetamina)

- ✓ **Exocitosis**

- Espacio sináptico \rightarrow uniones neuroefectoras simpáticas
- Torrente circulatorio \rightarrow médula adrenal

Síntesis, almacenamiento y liberación

Almacenamiento y liberación

El estímulo secretor → despolarización

Apertura de canales de Calcio sensibles al voltaje

La entrada de Calcio por estos canales

Fusión de la membrana de la vesícula con la membrana celular

Se forma un poro de fusión

Se libera en pocos milisegundos todo el contenido vesicular

Recaptación e inactivación

- Las catecolaminas, una vez liberadas, pueden desaparecer de la hendidura sináptica por:
 - ✓ Sistemas de recaptación tisular. 2 sistemas
 - SR 1 o neuronal (U_1) → transporte: activo, saturable, competitivo, contra gradiente de concentración y requiere Na^+
 - (\neq ADT, cocaína)
 - SR 2 o extraneuronal (U_2) → $<$ afinidad pero $>$ capacidad
 - ✓ Sistemas enzimáticos de inactivación
 - Metabolismo enzimático de la MAO (monoaminoxidasa)
 - Neuronas NA
 - Catecolamina → aldehído \xrightarrow{ADH} ácido carboxílico (NA → AHM)
 - Metabolismo enzimático de la COMT (catecol-O-metiltransferasa)
 - Tejido neuronal y no neuronal
 - Actúa sobre CA o CA desaminadas previamente por la MAO

Receptores adrenérgicos

- Membrana celular → actúa A y NA (SNC y SNP)
- Diana de medicamentos de ↑ importancia
 - ✓ Enf. CV, asma, obesidad, dolor, ...

- Tipos:

✓ 7 α → α_{1a} , α_{1b} , α_{1d}
→ α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , α_{2d}

✓ 4 β → β_1
→ β_2
→ β_3
→ β_4

Receptores adrenérgicos

α -adrenérgicos

- Subtipo α_1
 - ✓ SNC \rightarrow f(x) excitadora y localización post-
 - ✓ SNP \rightarrow f(x) mediar la contracción y localización músculo liso vascular + no vascular
- Subtipo α_2
 - ✓ SNC y SNP \rightarrow pre- y post-
 - ✓ F(x) inhibitoras
 - ✓ Presinápticos \rightarrow activación x liberación NA \rightarrow inhibición de + NT (regulación)
 - ✓ Postsinápticos
 - células hepáticas, plaquetas y músculo liso vascular
 - activación \rightarrow agregación plaquetaria y vasoconstricción

Receptores adrenérgicos

β -adrenérgicos

- Subtipo β_1 (mayoritariamente post-)
 - ✓ **Corazón** → \uparrow fuerza y velocidad contracción
 - ✓ Tracto GI → relaja tubo (excepto esfínteres)
 - ✓ Plaquetas → agregación plaquetaria
 - ✓ Glándulas salivales → secreción amilasa
- Subtipo β_2 (mayoritariamente post-)
 - ✓ Vasos y **bronquios** → dilatación
 - ✓ Aparato GI → relajación tubo
 - ✓ Hígado → glucogenólisis hepática
 - ✓ Músculo esquelético → temblor muscular
 - ✓ Mastocitos → inhibición de liberación de histamina
 - ✓ Presinápticos → facilitan liberación de NA → efecto opuesto a α_2

Receptores adrenérgicos

β -adrenérgicos

- Subtipo β_3
 - ✓ Tejido adiposo
 - ✓ Activación → cambios metabolismo energético inducidos por NA (lipólisis y termogénesis)
- Subtipo β_4
 - ✓ Tejido cardíaco
 - ✓ Activación → ↑ fuerza y velocidad contracción corazón

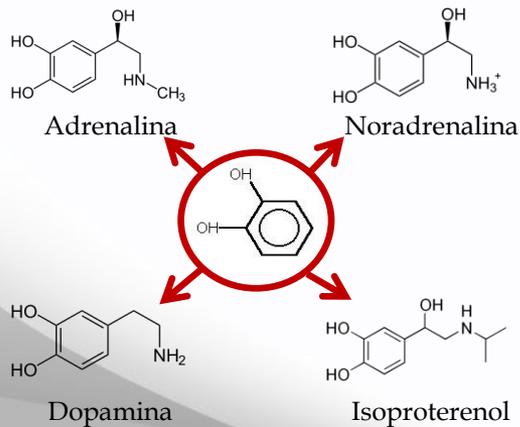
Aminas simpaticomiméticas

Acción directa, indirecta y mixta

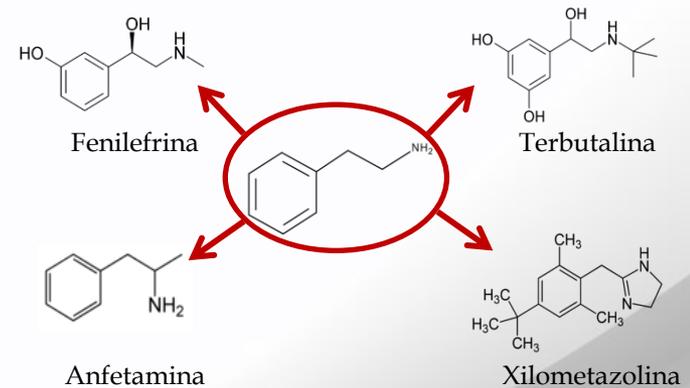
Aminas de acción directa

- Directamente sobre receptor adrenérgico → liberación NT
- Según naturaleza química se clasifican:

Catecolaminas



No catecolaminas



Aminas simpaticomiméticas

Acción directa, indirecta y mixta

Aminas de acción indirecta

- ↑ liberación NT mecanismos indirectos
 - ✓ P.e. ↑ liberación fisiológica del neurotransmisor (Tiramina)

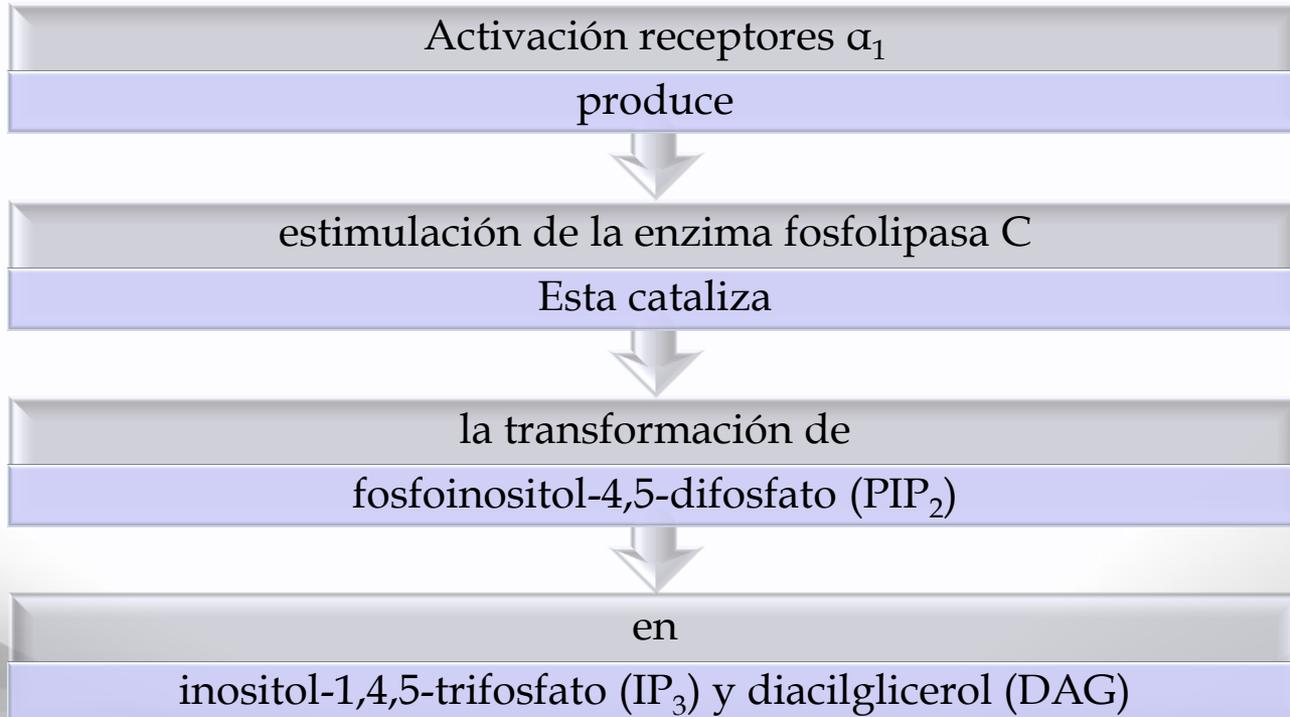
Aminas de acción mixta

- Receptores + terminación nerviosa adrenérgica
 - ✓ P.e. efedrina, anfetamina

Aminas simpaticomiméticas

Mecanismo de acción

Receptores α_1



Aminas simpaticomiméticas

Mecanismo de acción

Receptores α_1

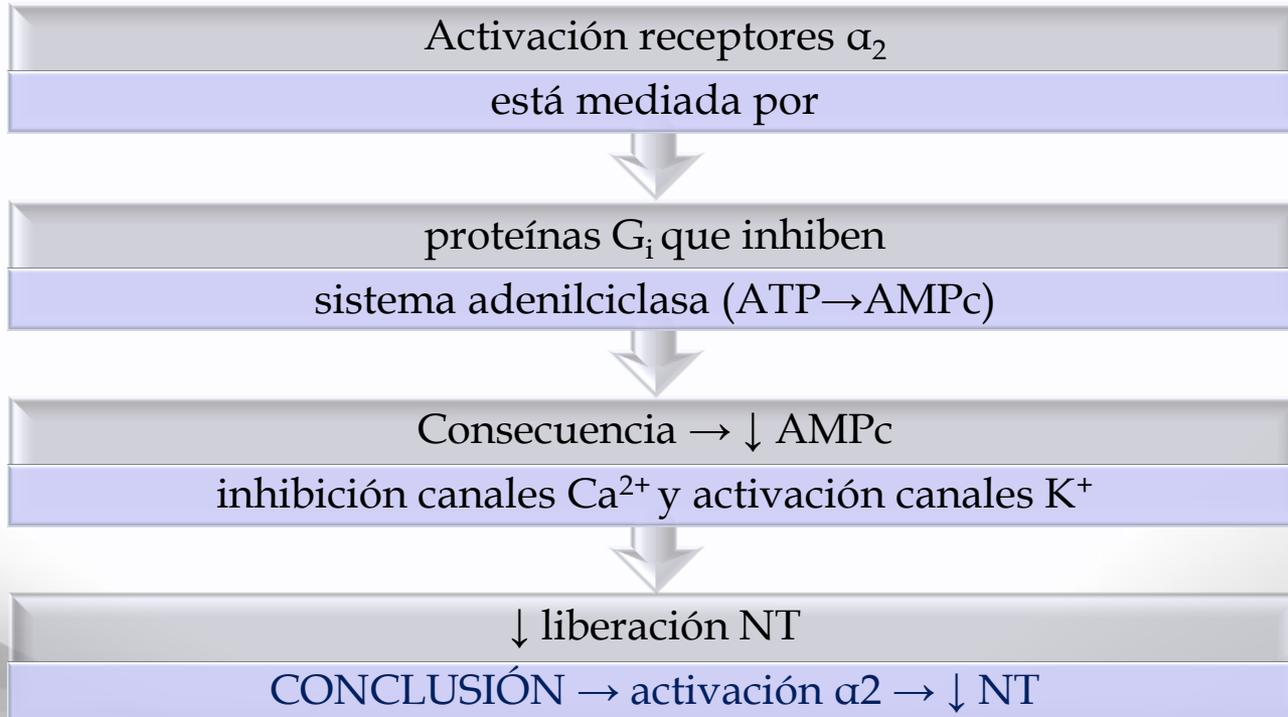


CONCLUSIÓN → activación α_1 → Ca²⁺ (2º mensajero) → media numerosas f(x)

Aminas simpaticomiméticas

Mecanismo de acción

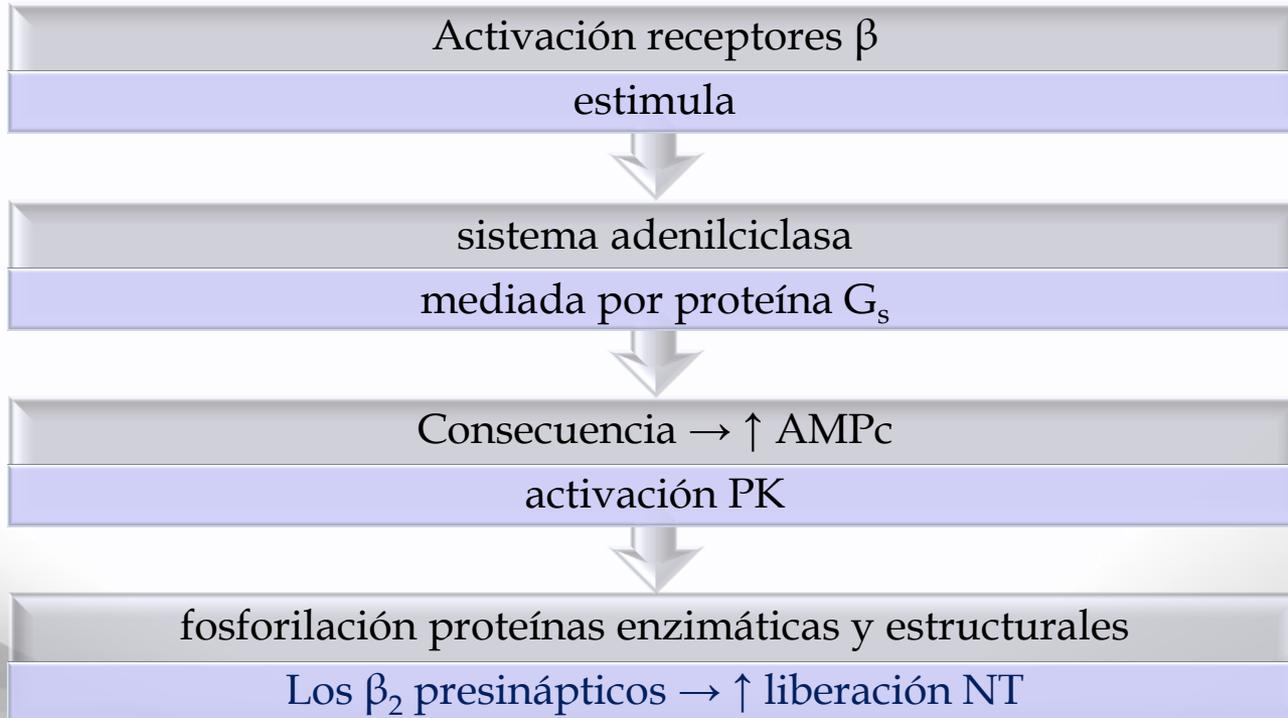
Receptores α_2



Aminas simpaticomiméticas

Mecanismo de acción

Receptores β

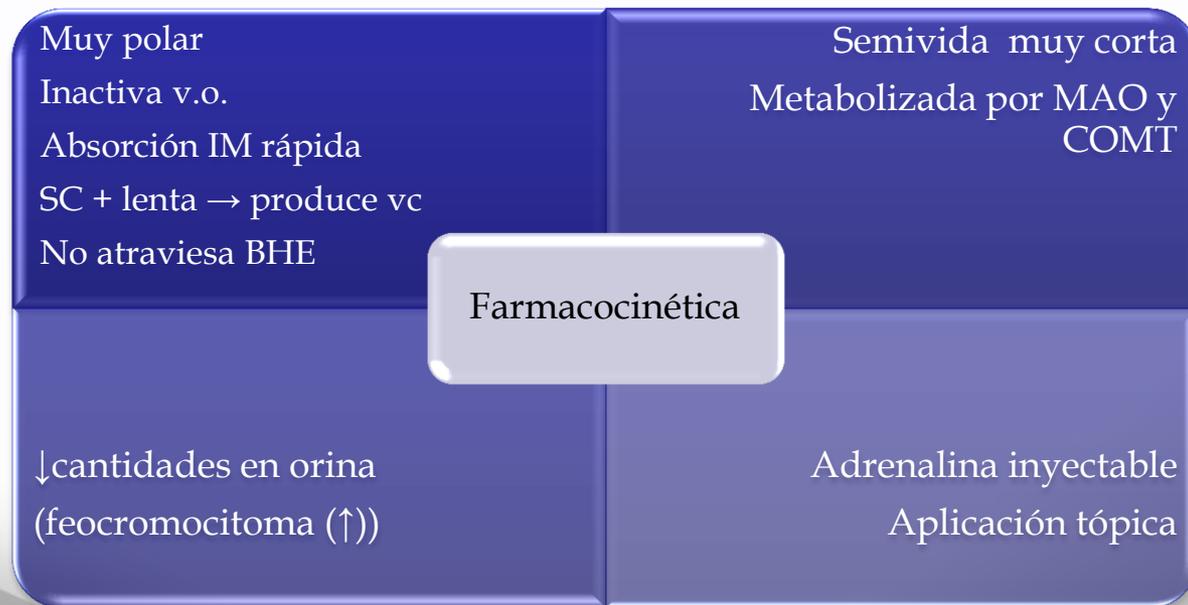


Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Adrenalina

- Epinefrina
- Potente agonista de receptores α y β



Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Adrenalina

Acciones farmacológicas

Aparato CV

- Depende densidad receptores α y β en cada tejido
- Afinidad $\beta > \alpha$
 - ✓ dosis \downarrow \rightarrow predomine β
 - ✓ dosis \uparrow \rightarrow predomine α
- Acción β
 - ✓ Vasodilatación \rightarrow \uparrow y redistribución flujo sanguíneo + \downarrow presión diastólica \rightarrow taquicardia (mecanismo reflejo)
- Administración rápida adrenalina i.v. \rightarrow \uparrow p.a.

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Adrenalina

Acciones farmacológicas

Músculo liso → depende subtipo receptor

▪ *Bronquios*

✓ Intensa dilatación → asma

▪ *Aparato GI*

✓ Generalmente relaja

✓ Esfínteres pilórico e ileocecal → depende del tono preexistente

▪ *Músculo uterino*

✓ Depende: especie, fase ciclo sexual, estado de gestación y dosis administrada

✓ Durante el último mes de embarazo y en el parto → inhibe el tono y las contracciones uterinas → retrasar parto prematuro (eficacia limitada)

▪ *Iris*

✓ Contrae músculo radial → midriasis

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Adrenalina

Acciones farmacológicas

Músculo estriado

- Generalmente temblor muscular

Efectos metabólicos

- \uparrow glucosa y ácido láctico en sangre
- *Páncreas*: efecto dual
 - ✓ Predomina inhibición secreción insulina \rightarrow favorece hiperglucemia
- *Metabolismo lipídico*
 - ✓ Lipólisis \rightarrow \uparrow consumo de O_2 y la producción de calor
- *SNC*
 - ✓ ¿Cefalea, desasosiego y temblor?

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Adrenalina

Aplicaciones terapéuticas

- Parada cardíaca y reanimación cardiopulmonar (1º medidas físicas)
 - Reacciones anafilácticas agudas (alimentos, picaduras, fármacos,...)
 - ✓ Asfixia por edema de glotis
 - Asociado a anestésicos para prolongar su efecto
 - Parar hemorragias asociada a otros p.a. (Epistaxol[®]) → vía tópica (vasoconstricción local)
- s.c., i.m., i.v.

Reacciones adversas e interacciones

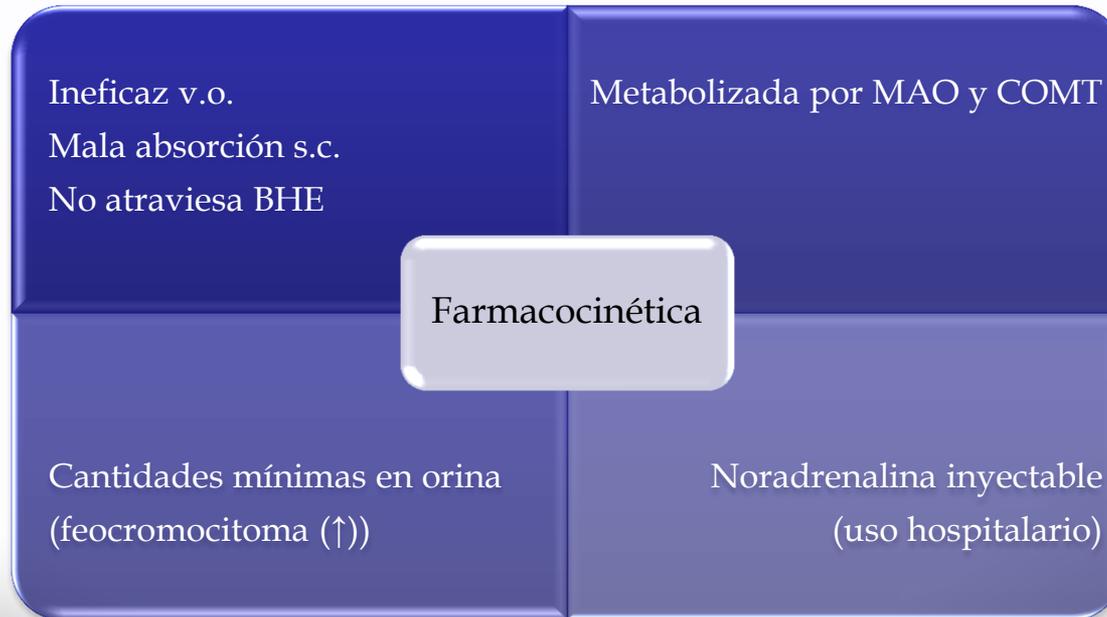
- Tensión, cefalea, palpitaciones, ... → pueden desaparecer si ambiente tranquilo y reposo
- + graves → hemorragia cerebral y arritmias
- Precaución
 - ✓ Pacientes hipertensos
 - ✓ Asociación de fármacos que puedan ↑ disponibilidad de adrenalina (p.e. ADT)

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Noradrenalina

- Norepinefrina



Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Noradrenalina

Acciones farmacológicas

- Más potente sobre α que sobre β_2 → difiere adrenalina en < eficacia para estimular estos receptores
 - ✓ Intensa vasoconstricción (piel, mucosas,...)
 - ✓ ↑ resistencia periférica y presión diastólica
 - ✓ ↑ frecuencia cardíaca, contractilidad, volumen minuto y presión sistólica
 - ✓ Puede causar hiperglucemia (dosis > que adrenalina)

Aplicaciones terapéuticas

- Vasopresor → hipotensión aguda

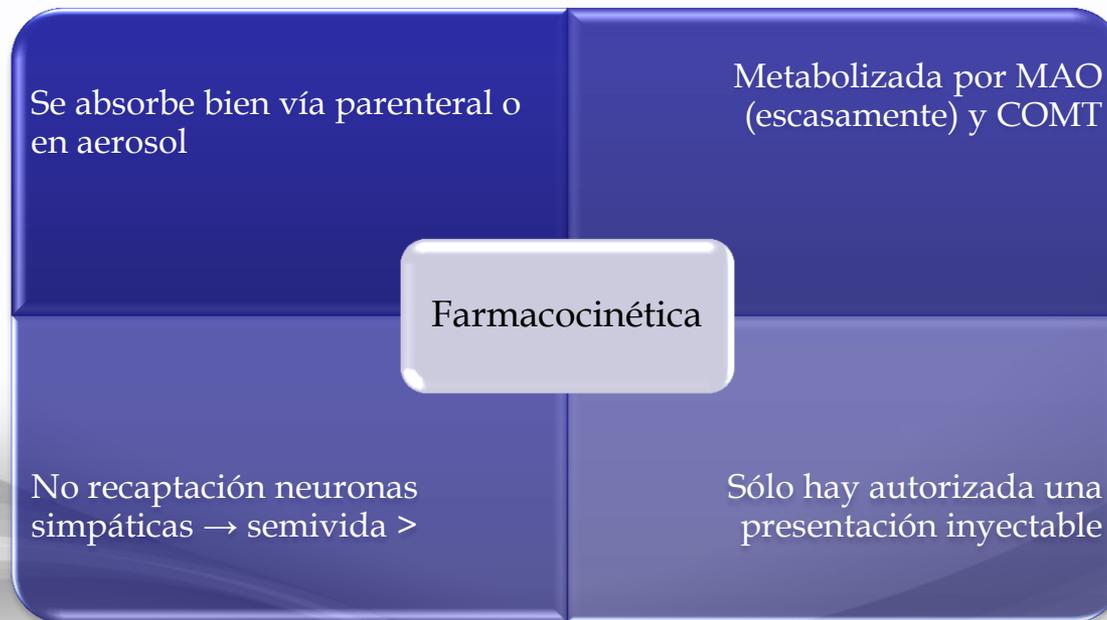
Reacciones adversas e interacciones

- Similares a adrenalina pero - frecuentes e intensos

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas Isoproterenol

- Isoprenalina
- Agente de síntesis
- Agonista β -adrenérgico no selectivo
- Prácticamente carece de efectos α



Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Isoproterenol

Acciones farmacológicas

- β cardíacos \rightarrow taquicardia, \uparrow contractilidad
- Relaja casi todos los tipos de músculo liso, sobre todo si el tono está elevado (asma)

Aplicaciones terapéuticas

- Síndrome Morgagni-Stokes-Adams (mareos, convulsiones, \downarrow súbita flujo sanguíneo cerebral)
- Situaciones que cursen con gasto cardíaco insuficiente
- Aerosoles asma ya no en mercado

Reacciones adversas

- Palpitaciones, taquicardia
- Cefaleas y sofocos

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

Catecolaminas

Otras

- *Dobutamina*
 - ✓ Catecolamina sintética
 - Facilita bombeo de sangre
 - Diagnóstico → prueba de esfuerzo (UH)

- *Dopamina*
 - ✓ Catecolamina más abundante en el cerebro



Aminas simpaticomiméticas de acción directa

No catecolaminas

Agonistas de acción preferente α_1

- Efecto clínico más evidente → del músculo liso vascular → ↑ resistencias periféricas y PA
- *Fenilefrina*
 - ✓ Vía sistémica o tópica
 - ✓ V.o. → mayoría de antigripales como descongestivo
 - ✓ Vía nasal → descongestivo nasal tópico
 - ✓ Vía oftálmica → descongestivo ocular (irritación) y midriático
- *Etilefrina*
 - ✓ Hipotensión ortostática [si medidas dietéticas (sal y líquidos falla)] → ↑ fuerza contracción cardíaca

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

No catecolaminas

Agonistas de acción preferente α_2

- Antihipertensivo
- Principalmente 2:
 - ✓ *Clonidina*
 - v.o.
 - No de primera elección
 - R.A. → xerostomía, sedación, disfunción sexual y bradicardia
 - ✓ *Guanfacina*
 - TDAH → área cerebral que controla atención e impulsos

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

No catecolaminas Agonistas β -adrenérgicos

- Acción preferente β_1
 - ✓ \uparrow contractilidad y frecuencia cardíaca
- Acción preferente β_2
 - ✓ Mejor pacientes asmáticos (no efecto secundarios cardíacos)
 - ✓ Dosis \uparrow \rightarrow pierden selectividad (también β_1). Vía oral e inhalatoria (permite dosis \downarrow)
 - ✓ Fundamentales
 - *Salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, ...*
 - v.o., inhalatoria, inyectable (s.c., i.m.)
 - Broncodilatador \rightarrow broncoespasmo, asma, ... Facilita la respiración y alivia la tos
 - *Ritodrina*
 - Relajante uterino \rightarrow inhibe contracciones
 - Sólo vía parenteral si hay riesgo de parto prematuro o sufrimiento fetal agudo

Aminas simpaticomiméticas de acción directa

No catecolaminas **Agonistas β -adrenérgicos**

- ✓ Efectos secundarios
 - Dependen de dosis y vía de administración → parenteral > tópica (aerosol)
 - Vasodilatación → hipotensión y arritmias
 - Taquicardia refleja (vasodilatación o β_1)

Aminas simpaticomiméticas de acción indirecta y mixta

- Tiramina, anfetamina, efedrina, metilfenidato, atomoxetina
- Aminas parecidas a NA → transportadas al interior de la terminación adrenérgica mediante el mecanismo de recaptación → sustituye a NA que pasa al citosol
 - ✓ Degradación por la MAO
 - ✓ Intercambio con monoamina externa (SR1) → interacción ® postsinápticos
- Fármacos no muy específicos → acción debida a varios factores
 - ✓ Efectos sobre receptores adrenérgicos
 - ✓ Inhibición de la MAO y del sistema de recaptación 1 (ADT)
- Acción indirecta → se modifica por la presencia de otros fármacos
- Acción tiramina potenciada por IMAO
 - ✓ Impiden metabolización de NA
 - ✓ Precaución toma conjunta de IMAO con alimentos ricos en tiramina (queso fermentado)

Aminas simpaticomiméticas de acción indirecta y mixta

- Desarrollan tolerancia
- Utilidad clínica
 - ✓ Obesidad efecto anorexígeno (anfetaminas). No actualmente en el mercado
 - ✓ Efedrina → broncodilatador, vasopresor
 - ✓ Metilfenidato , atomoxetina, lisdexanfetamina → TDAH
 - ✓ Depresión → nortriptilina, amitriptilina (también 5-HT)

*“Ninguna de tus neuronas sabe quién
eres...ni le importa”*

Eduardo Punset