

## TEMA 10

# ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS



# Introducción



- Bloquean los efectos fisiológicos de la estimulación simpática
- 2 maneras
  - ✓ ↓ síntesis o secreción NT
  - ✓ **Antagonizando sus receptores** → 2 tipos
    - $\alpha$  y  $\beta$
- Mayoría → antagonistas competitivos
- Mejor conocimiento localización y  $f(x)$  subtipos receptores
  - ✓ > afinidad
  - ✓ Abolir selectivamente

# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS



- Efectos
    - ✓ Efectos simpático
    - ✓ Catecolaminas exógenas
  - Grupo muy heterogéneo (químico)
    - ✓ Bloquean ambos tipos
    - ✓ Afinidad  $\uparrow\uparrow \alpha_1$
    - ✓ Selectivos  $\alpha_2$
  - Bloqueo poco específico  $\rightarrow$  R de otros tipos
    - ✓ Derivados del cornezuelo (ergóticos)
    - ✓ Neurolépticos (haloperidol)
- receptores D, 5-HT

# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES



- Principales efectos  $\rightarrow$  CV
- Receptores  $\alpha_1$   $\rightarrow$  mantenimiento tono vascular (contracción)
  - ✓ Bloqueo  $\rightarrow$  vasodilatación ( $\downarrow$  resistencia periférica)
  - ✓ Hipotensión y taquicardia refleja ( $\downarrow\downarrow$  antagonista  $\alpha_1$  selectivos)
    - Magnitud efecto hipotensor  $\rightarrow$  actividad SS
      - Bipedestación  $>$  decúbito
      - Hipovolemia
  - ✓ Vasodilatación venosa
    - $\downarrow$  retorno venoso  $\rightarrow$   $\downarrow$  precarga y gasto cardíaco
    - Efecto prolongado  $\rightarrow$  hipotensión postural (no efecto vasoconstrictor compensador)
- Receptores  $\alpha_2$   $\rightarrow$  regulan actividad SNSP y SNC
  - ✓ Bloqueo presináptico  $\rightarrow$   $\uparrow$  liberación NA  $\rightarrow$   $\uparrow$  PA (sólo selectivos)

# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## OTROS EFECTOS



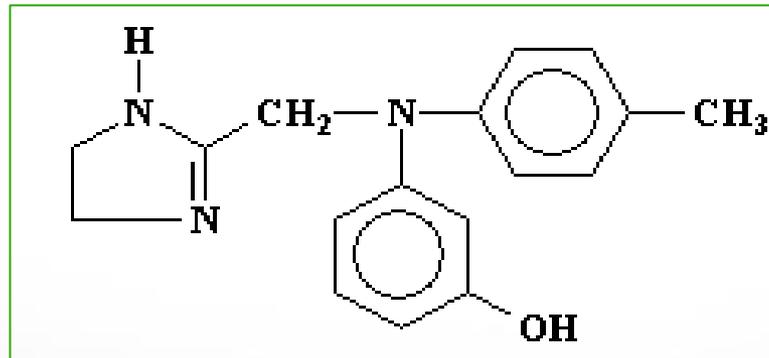
- $\alpha_1$  → contracción músculo liso del trígono y del esfínter vesical, de la uretra proximal y prostática
  - ✓ Antagonistas
    - Relajación → facilita micción HBP
    - Inhiben eyaculación, ↓ sudación, ↑ congestión nasal
- $\alpha_2$  → activación
  - ✓ Facilita agregación plaquetaria
  - ✓ Bloquea secreción insulina
  - ✓ Inhiben lipólisis
  - ✓ ↑ potencial terapéutico → aún no suficientemente evaluados clínicamente

# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## NO SELECTIVOS



- En desuso ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ )
- Actualmente autorizado Fentolamina
  - ✓ Odontología
    - Revertir entumecimiento labios y lengua (anestésicos locales + vasoconstrictor)  
→ limpieza dental, relleno de cavidades, ...
    - $\uparrow$  flujo de sangre en lugar de la inyección → recuperación + rápida y evita babeo



Fentolamina

# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## $\alpha_1$ -ADRENÉRGICOS SELECTIVOS

- Prazosina, doxazosina, alfuzosina, tamsulosina, terazosina, urapidil
- Prazosina
  - ✓ HTA → comenzar dosis ↓ (1 mg/noche) → evita reacciones sincopales
  - ✓ Enfermedad de Raynaud
  - ✓ HBP
- Doxazosina y terazosina
  - ✓ HTA
  - ✓ HBP
- Alfuzosina y tamsulosina
  - ✓ HBP
- Eficacia todos  $\approx$  → tamsulosina < riesgo hipotensión ortostática (> selectividad receptores prostáticos)
- Urapidil
  - ✓ Crisis hipertensivas (UH) → pre o postoperatorio



# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## DERIVADOS ERGÓTICOS



- Alcaloides naturales derivados del cornezuelo del centeno
- Muchos revocados 2013 → fibrosis y/o ergotismo → mortal
- Autorizados
  - ✓ Dihidroergocristina, nicergolina y metilergometrina
  - ✓ Vértigos, mejora microcirculación cerebral y ↓ hemorragias tras el parto
- Hay mejores alternativas terapéuticas

# Antagonistas $\alpha$ -adrenérgicos

## $\alpha_2$ -ADRENÉRGICOS SELECTIVOS



- Yohimbina
  - ✓ No disponible en España
    - Efecto lipolítico
    - Tratar disfunción sexual masculina
    - Numerosos efectos adversos  $\rightarrow$   $\uparrow$  PA, frecuencia cardíaca, temblor, ...
- Mirtazapina
  - ✓ Antidepresivo
  - ✓ También bloquea receptores 5-HT

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS



- Grupo muy interesante en clínica para tratar enfermedades muy prevalentes
  - ✓ HTA
  - ✓ Cardiopatía isquémica
  - ✓ Insuficiencia cardíaca
- Fijan a R con  $\uparrow$  afinidad y especificidad
- Inhibición competitiva  $\rightarrow$  desplazados si  $\uparrow$  concentración de agonista (actividad simpática o catecolaminas exógenas)
- Tipos
  - ✓ Antagonizan  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (propranolol)
  - ✓ Otros  $>$  afinidad  $\beta_1$  (atenolol)
  - ✓ Agonistas parciales si no hay catecolaminas  $\rightarrow$  actividad simpaticomimética intrínseca (grupo no importante por complicaciones clínicas)
  - ✓ Antagonistas  $\beta + \alpha_1$  (labetalol)
- Mayoría inactivos sobre R  $\beta_3$   $\rightarrow$  no actúan sobre lipólisis

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## EFFECTOS CARDIOVASCULARES



- Principales efectos se producen en este sistema
- Magnitud  $\rightarrow$  del grado de actividad del SS
  - ✓  $\downarrow\downarrow$  efecto corazón sano en reposo
  - ✓  $\uparrow\uparrow$  situaciones máxima actividad SS (ejercicio, estrés)
- Enlentecen frecuencia cardíaca y  $\downarrow$  contractilidad miocárdica y gasto cardíaco
- Efecto antiarrítmico (propranolol, sotalol)
- Útil en angina de pecho  $\rightarrow$   $\downarrow$  trabajo cardíaco y consumo de oxígeno miocárdico
- Atenúan los  $\uparrow$  de frecuencia cardíaca y contractilidad miocárdica (ejercicio)  $\rightarrow$   $\downarrow$  capacidad para realizarlo
  - ✓ Angina  $\rightarrow$  mejoran tolerancia ejercicio
- $\downarrow$  PA en hipertensos pero no en normotensos
- $\uparrow$  efecto presor producido por adrenalina  $\rightarrow$  cuidado en feocromocitoma

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## EFFECTOS RESPIRATORIOS



- Los no selectivos
  - ✓ Bloquean receptores  $\beta_2$  del músculo liso bronquial  $\rightarrow$  broncoconstricción (cuidado asma o EPOC)
  - ✓ No alteran  $f(x)$  pulmonar en individuos sanos
- Riesgo < con
  - ✓ Antagonistas  $\beta_1$  selectivos
  - ✓ Actividad simpaticomimética intrínseca

## EFFECTOS METABÓLICOS

- Alteran HC y lípidos
  - ✓ Cuidado diabético insulino dependiente e hipoglucemia

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## OTROS EFECTOS



- $\downarrow$  presión intraocular en glaucoma
- $\downarrow$  flujo plasmático renal y velocidad de filtrado glomerular
- Pueden  $\uparrow$  tono uterino
- Eliminan temblor inducido por catecolaminas por bloqueo  $\beta_2$  en músculo esquelético

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## NO SELECTIVOS



### ▪ Propranolol

- ✓ Prototipo de  $\beta$ -bloqueante
- ✓ Interacciona competitivamente y  $\beta_1 = \beta_2$
- ✓ No posee actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea los R  $\alpha$
- ✓ Uso terapéutico (v.o.)

---

- HTA	- Prevención de migraña
- Angina	- Feocromocitoma
- Temblor	- Ansiedad

---

- ✓ En niños  $\rightarrow$  hemangioma infantil proliferativo que precisa tratamiento sistémico
- ✓ Farmacocinética
  - + lipófilo (mayoría  $\beta$ -bloqueantes liposolubles)

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## NO SELECTIVOS



- Sotalol

- ✓  $\downarrow\downarrow$  potente
- ✓ Efecto antiarrítmico independiente de actividad  $\beta$ -bloqueante
- ✓ Uso terapéutico
  - Antiarrítmico v.o.

- Timolol

- ✓ 6 veces + potente que propranolol
- ✓ Colirio o gel oftálmico
- ✓ Uso terapéutico
  - Hipertensión ocular
  - Glaucoma (generalmente en asociación)
  - Hemangioma palpebral

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## AGONISTA PARCIAL



- Prototipo → pindolol (no comercializado)
- Carteolol (colirio)
  - ✓ Uso terapéutico
    - HT intraocular
    - Cierta forma de glaucoma

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## $\beta_1$ - ADRENÉRGICOS SELECTIVOS



- Bloquean  $\beta_1$  cardíacos  $\gg$   $\beta_2$  vasculares  $\rightarrow$  cardioselectivos
- Selectividad relativa  $\rightarrow$   $\uparrow$  dosis desaparece
- Bisoprolol, atenolol, metoprolol (v.o.)
  - ✓ + cardioselectivo  $\rightarrow$  bisoprolol  $>$  atenolol  $>$  metoprolol
  - ✓ Ventajas
    - $\downarrow$  actividad intrínseca cardíaca sin alterar tono vascular, bronquial o uterino
    - $>$  eficacia hipotensora
    - No interfiere metabolismo HC
  - ✓ Uso terapéutico
    - HTA
    - Angina de pecho
    - Insuficiencia cardíaca o alteraciones del ritmo cardíaco
    - Tratamiento tras infarto miocardio

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## $\beta_1$ - ADRENÉRGICOS SELECTIVOS

- Otros:
  - ✓ Nebivolol
  - ✓ Celiprolol → bloqueante de 3<sup>a</sup> generación
  - ✓ Betaxolol → colirio (↑ PIO, glaucoma)
  - ✓ Esmolol → UH

## $\beta$ Y $\alpha$ ADRENÉRGICOS

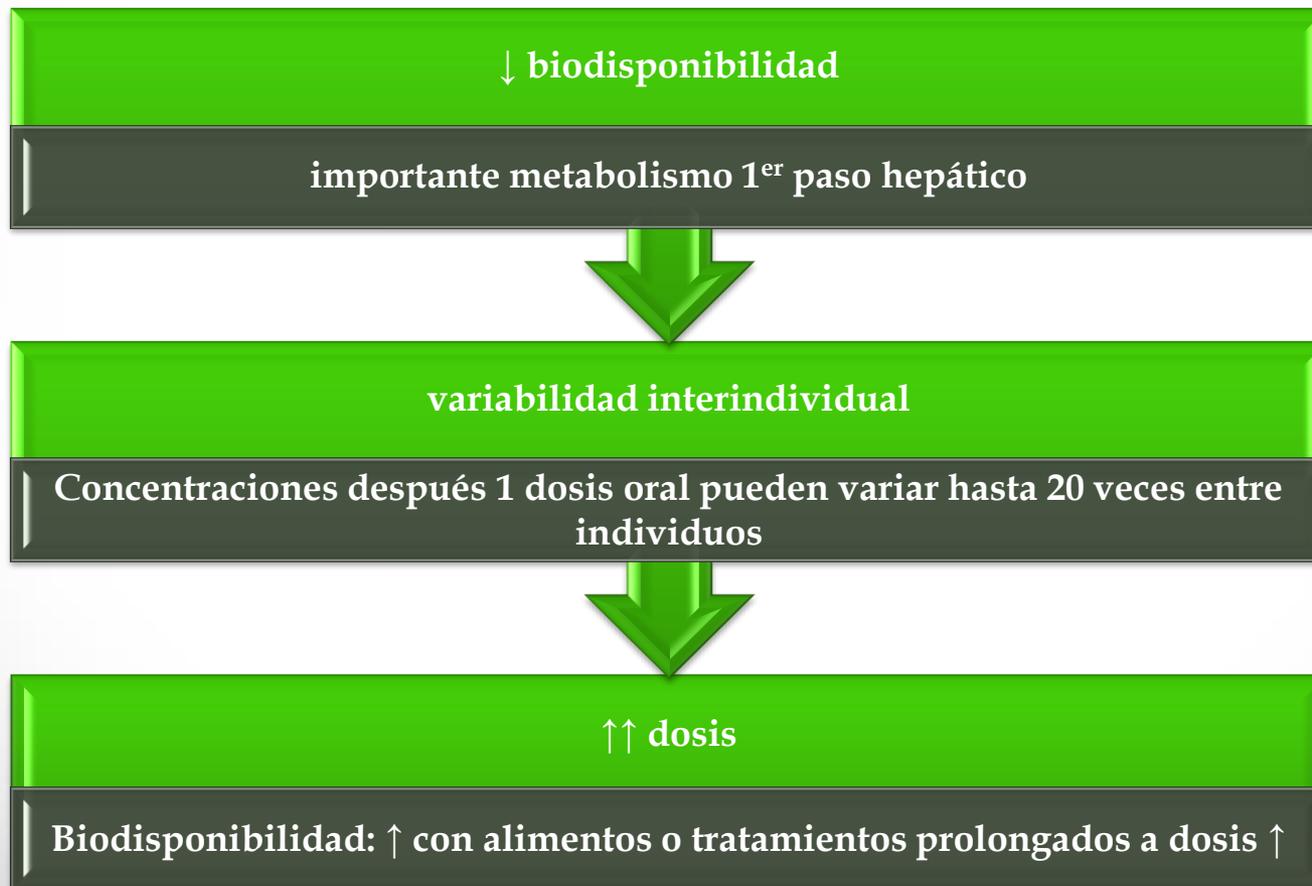
- Labetalol y carvedilol
- Bloqueo  $\alpha_1$  → contribuye efecto hipotensor bloqueantes  $\beta$



# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

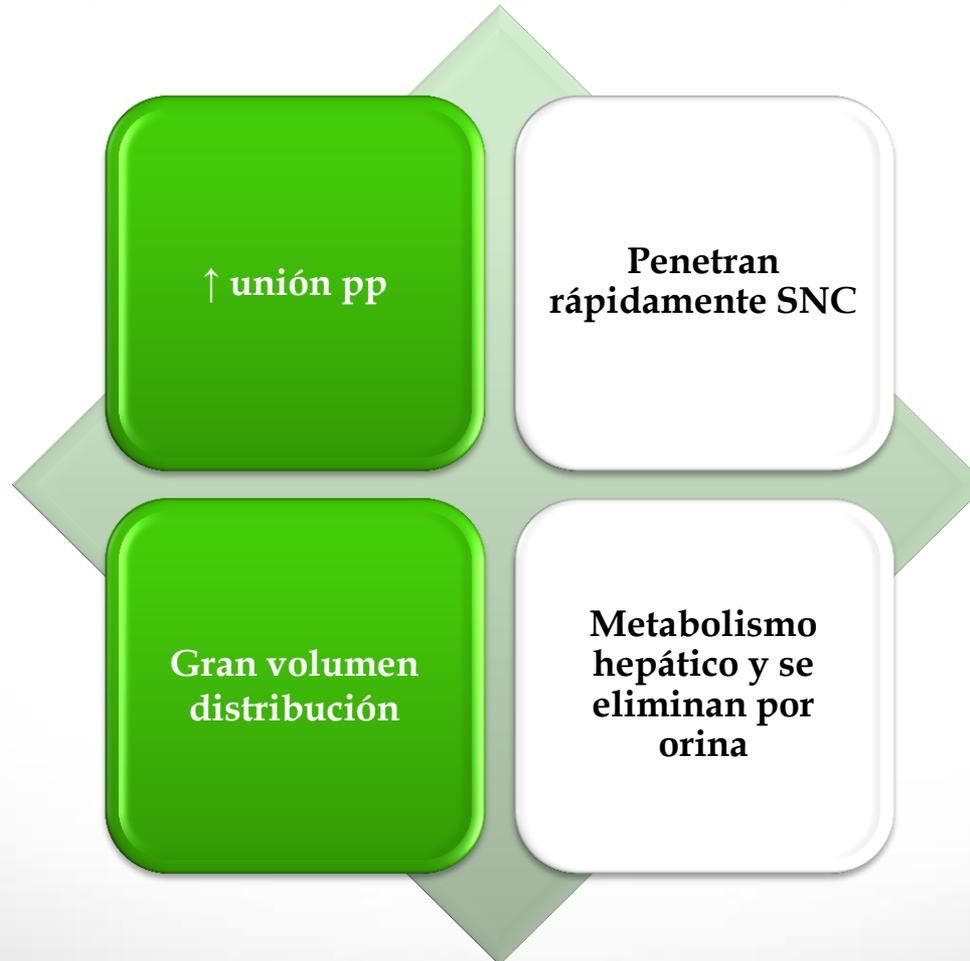
- Mayoría **liposolubles** (propranolol, carvedilol, metoprolol, timolol, bisoprolol)



# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- Mayoría **liposolubles** (propranolol, carvedilol, metoprolol, timolol, bisoprolol)



# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- Los **hidrosolubles** (atenolol, sotalol)

No sufren  
metabolismo 1<sup>er</sup>  
paso  $\rightarrow$  <  
variabilidad  
interindividual

Pasan poco a SNC

Bd puede  $\downarrow$  un  
20% con alimentos

Eliminación casi  
exclusiva v. renal  
sin metabolizar  
(cuidado  $\rightarrow$   
insuficiencia renal)

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## REACCIONES ADVERSAS



### ▪ *Aparato CV*

- ✓ Bradicardia es normal → bradiarritmias graves
- ✓ Inicio → ICC
- ✓ Tratamiento a largo plazo →  $\uparrow$  supervivencia de pacientes con IC
- ✓ Frío en extremidades o fenómeno de Raynaud (se evita → si bloquean  $\alpha_1$ )
- ✓ Interrupción brusca → agrava síntomas de angina y  $\uparrow$  riesgo arritmias y muerte súbita

### ▪ *F(x) pulmonar*

- ✓ Broncoconstricción → asma > EPOC
- ✓ No selectivos >  $\beta_1$  selectivos

### ▪ *SNC*

- ✓ Fatiga, alteraciones del sueño, depresión
- ✓ Menor con - lipófilos

### ▪ *Otras reacciones*

- ✓ Precaución en diabetes → hipoglucemia
- ✓ Crónico →  $\uparrow$  niveles TG y  $\downarrow$  HDL
- ✓ Disfunción eréctil

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos



## PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y SOBREDOSIS

### ▪ *Precaución*

- ✓ Pacientes con hiperreactividad bronquial, claudicación intermitente y DM
- ✓ Ancianos, feocromocitoma, depresión, hepatopatía, insuficiencia renal y tratados con IMAO

### ▪ *Contraindicación*

- ✓ ICC descompensada, shock cardiogénico, bradicardia grave, asma o broncoespasmo moderado

### ▪ *Sobredosis*

- ✓ Intoxicación → hipotensión, bradicardia, alteraciones ECG, convulsiones, depresión, hipoglucemia
- ✓ Si no enfermedad pulmonar → no broncoespasmo
- ✓ Bradicardia
  - Atropina
  - Marcapasos transitorio
- ✓ Hipotensión
  - Adrenalina
- ✓ Broncoespasmo
  - Isoproterenol

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## INTERACCIONES



### ▪ Farmacocinéticas

- ✓ ↓ absorción con sales de Al
- ✓ Inductores enzimáticos (fenitoína, tabaco) → ↓ concentraciones plasmáticas
- ✓ Inhibidores enzimáticos (fluoxetina) → ↑ Bd
- ✓ Metoprolol y propranolol → inhibir metabolismo BZD → ↑ su efecto

### ▪ Farmacodinámicas

- ✓ ACA → IC o bloqueo a-v
- ✓ Antiarrítmicos → bradicardia e hipotensión
- ✓ Antihipertensivos → potencia efecto hipotensor
- ✓ AINEs → ↓ efecto antihipertensivo

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS



### Enfermedad CV

- Tratamiento de 1ª línea en HTA → eficacia hipotensora similar y efecto prolongado → posología 1 ó 2 veces/día
- Cardiopatía isquémica → ↓ nº de episodios de angina
- Infarto agudo de miocardio → ↓ mortalidad, tamaño infarto y previene reinfarto
- IC → mejora f(x) miocárdica y prolonga supervivencia
  - ✓ Generalmente asociado a digoxina, IECA o diuréticos
  - ✓ Empezar dosis ↓
- Arritmias (sotalol, propranolol)
  - ✓ Supraventriculares y ventriculares producidas:
    - ↑ catecolaminas circulantes
    - Tirotoxicosis (↑ sensibilidad corazón a catecolaminas)

# Antagonistas $\beta$ -adrenérgicos

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS



### Otras indicaciones

- Tratamiento glaucoma  $\rightarrow$   $\downarrow$  PIO (timolol, carteolol, betaxolol)
- $\downarrow$  síntomas hipertiroidismo
  - ✓ Taquicardia, palpitaciones, temblor y nerviosismo
    - Exceso hormonas tiroideas  $\rightarrow$   $\uparrow$  expresión receptores  $\beta$ -adrenérgicos
    - Propranolol  $\rightarrow$  inhibe conversión periférica tiroxina a triyodotironina
- Propranolol y metoprolol
  - ✓ Profilaxis migraña
  - ✓ Temblor esencial
  - ✓ Discinesias  $\rightarrow$  neurolépticos (acatisia)
- Propranolol
  - ✓ Alivia síntomas que aparecen en situaciones de ansiedad (hablar en público)
  - ✓ Síndrome de abstinencia alcohólica
  - ✓ Prevenir sangrado varices esofágicas (HT portal por cirrosis hepática)

# Modulación transmisión noradrenérgica



## INHIBICIÓN SÍNTESIS

- Escasos fármacos
- $\alpha$ -metiltirosina → no comercializado
  - ✓ Inhibe tirosina-hidroxilasa → limita velocidad de síntesis NA
- Carbidopa
  - ✓ Inhibe dopa-descarboxilasa → inhibe síntesis D
- $\alpha$ -metildopa
  - ✓ Antihipertensivo de acción central

## INHIBICIÓN ALMACENAMIENTO

- Reserpina y derivados (guanetidina, 6-hidroxiopamina)
- Ninguno comercializado

# Modulación transmisión noradrenérgica



## INHIBICIÓN LIBERACIÓN

- Bloqueantes de neuronas noradrenérgicas
- Guanetidina, betanidina, debrisoquina y bretilio → no comercializados
- Clonidina
  - ✓ HTA

## FAVORECE LIBERACIÓN

- Aminas simpaticomiméticas de acción indirecta
- Tiramina, anfetamina, efedrina

## INHIBEN RECAPTACIÓN

- Inhibidores de la recaptación tipo 1
  - ✓ Recaptación neuronal → ↑ efectos actividad nervios simpáticos a corto plazo
  - ✓ ADT, cocaína, anfetamina
- Inhibidores de la recaptación tipo 2
  - ✓ Recaptación extraneuronal de catecolaminas
  - ✓ P.e. corticosterona

*«Cuanto más amplia sea su experiencia,  
tantas más sinapsis tendrá. Así, resulta  
cierto que la gente, cuanto más vieja, más  
sabe».*

**Susan Greenfield, neurocirujana.**

