

Simpaticomiméticos: farmacología e indicaciones terapéuticas en reanimación

M. Leone, F. Michel, C. Martin

Los agentes simpaticomiméticos son potentes medicamentos vasopresores o inótropos positivos. Algunas catecolaminas son de origen natural (adrenalina, noradrenalina, dopamina), mientras que otras son sintéticas (dobutamina, dopexamina, isoproterenol). Otros agentes no tienen la estructura química de las catecolaminas, pero actúan en sus mismos receptores para producir sus mismos efectos farmacológicos (fenilefrina, efedrina, etc.). Los agentes simpaticomiméticos son la piedra angular, junto con la expansión de la volemia, del tratamiento de la insuficiencia cardiocirculatoria. En las formas graves de shock hemorrágico, la adrenalina y la noradrenalina son adyuvantes indispensables para evitar el fallecimiento por neutralización de la bomba cardíaca. En el shock cardiogénico, la dopamina, la dobutamina y la noradrenalina se escogen en función del nivel de presión arterial. En el shock séptico, la noradrenalina asociada o no a la dobutamina es el agente de elección. No existen indicaciones para prescribir la dopamina a dosis dopaminérgicas (<5 µg/kg/min) para obtener un efecto de aumento de la perfusión hepatoesplácnica o renal.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Simpaticomiméticos; Catecolaminas; Receptores adrenérgicos; Estados de shock; Hipotensión

Plan

■ Introducción	1
■ Fisiología de las catecolaminas endógenas y otros simpaticomiméticos	2
Noradrenalina y adrenalina	2
Dopamina	5
■ Medicamentos simpaticomiméticos	6
Adrenalina	6
Noradrenalina	7
Dopamina	8
Isoprenalina	8
Dobutamina	8
Dopexamina	9
Efedrina	9
Fenilefrina	10
Otras catecolaminas	10
■ Utilización clínica de los agentes simpaticomiméticos	10
Simpaticomiméticos y shock hemorrágico	11
Simpaticomiméticos y shock cardiogénico	12
Simpaticomiméticos y shock séptico	12
Papel de la monitorización hemodinámica para el uso de los simpaticomiméticos	13
Dopamina en dosis dopaminérgicas	13
Simpaticomiméticos y shock anafiláctico	15
■ Conclusión	15

■ Introducción

Los simpaticomiméticos son agentes inótropos positivos o vasopresores que se utilizan para tratar los estados de insuficiencia cardiocirculatoria, porque aumentan el volumen de eyección sistólica o la presión arterial sistémica. Los agentes utilizados se enumeran en el **Cuadro I**. Estos medicamentos se administran a los pacientes en estado de shock séptico, alérgico y cardiogénico. En los cuadros de shock por hipovolemia o en las sobredosis farmacológicas, los agentes simpaticomiméticos son útiles como tratamiento adyuvante para mantener la presión arterial, durante el tiempo necesario para reponer la volemia o hasta que los medicamentos se eliminen.

Cuadro I.
Aminas simpaticomiméticas.

Catecolaminas (naturales y sintéticas)	Agentes no catecolaminérgicos
Adrenalina	Efedrina
Noradrenalina	Metaraminol
Isoproterenol	Fenilefrina
Dopamina	Metoxamina
Dobutamina	Mefentermina
Dopexamina	

■ Fisiología de las catecolaminas endógenas y otros simpaticomiméticos

Bajo la denominación de catecolaminas endógenas se agrupa a la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina (Cuadro I). Esta última se ha considerado durante mucho tiempo como la precursora de la noradrenalina, pero en la actualidad se presenta como un neuromediador de pleno derecho. Se han sintetizado otras catecolaminas: isoprenalina, dobutamina, dopexamina. Las catecolaminas tienen una estructura química común, caracterizada por un núcleo pirocatecol en el que se fija una cadena lateral nitrogenada variable según la sustancia. Otras sustancias tienen una estructura química derivada de la de las catecolaminas y poseen efectos fisiológicos similares.

Noradrenalina y adrenalina

La noradrenalina es el neuromediador de los sistemas noradrenérgicos centrales, de las sinapsis periféricas del sistema nervioso simpático donde la segunda neurona es de tipo noradrenérgico y de las interneuronas noradrenérgicas de las sinapsis ganglionares vegetativas. Las células cromafines de la médula suprarrenal comparten el mismo origen embriológico que la segunda neurona simpática. A su nivel, la vía metabólica de síntesis de la noradrenalina se continúa con la formación de adrenalina. Por tanto, las células cromafines liberan a la vez noradrenalina y adrenalina a la circulación sanguínea [1].

Biosíntesis de la noradrenalina y de la adrenalina

Las enzimas de la biosíntesis de la noradrenalina se localizan en las neuronas noradrenérgicas [2, 3]. El precursor de la noradrenalina es la tirosina, aminoácido transportado por la sangre y que se concentra en el tejido nervioso contra un gradiente de concentración por un mecanismo de transporte activo. Una sucesión de reacciones químicas localizadas en la neurona noradrenérgica da lugar a la síntesis de noradrenalina (Fig. 1).

Hidroxilación de la tirosina

La tirosina se hidroxila para formar dihidroxifenilalanina (DOPA) gracias a la acción de una enzima específica, la tirosina hidroxilasa, y de un cofactor, la tetrahidrobiopterina. La tirosina hidroxilasa es una enzima soluble, que no está asociada a las membranas, sino unida a los neurotúbulos que contribuyen a su transporte desde el cuerpo celular hacia las terminaciones axónicas. Durante la reacción, el átomo de oxígeno

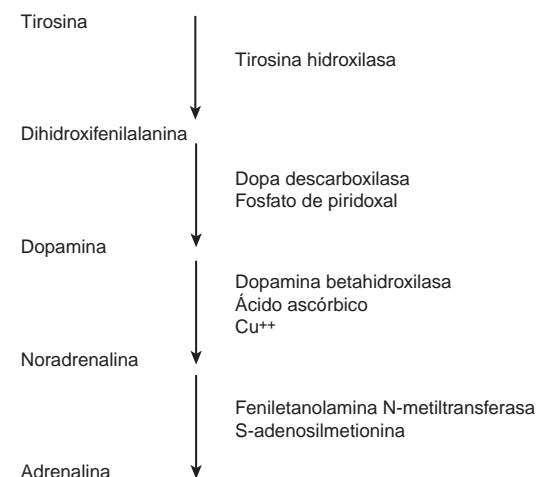


Figura 1. Biosíntesis de la noradrenalina y de la adrenalina.

del radical hidroxilo procede del oxígeno circulante, mientras que el hidrógeno proviene de la tetrahidrobiopterina. Ésta se transforma en dihidrobiopterina. La reacción de hidroxilación está acoplada a otra reacción enzimática catalizada por la dihidrobiopterina reductasa, que regenera de forma permanente la tetrahidrobiopterina. El cofactor de esta enzima es el NADH₂. La hidroxilación de la tirosina es una reacción lenta, que constituye la etapa limitante de la biosíntesis de la noradrenalina.

Descarboxilación de la DOPA

En una segunda etapa, la DOPA se descarboxila para formar dopamina bajo la influencia de la DOPA descarboxilasa, enzima que utiliza el fosfato de piridoxal o vitamina B₆ como cofactor. La especificidad de la DOPA descarboxilasa es muy baja, por lo que descarboxila la mayor parte de los aminoácidos aromáticos, al contrario que la tirosina hidroxilasa, enzima específica de la neurona catecolaminérgica. La DOPA descarboxilasa está ampliamente distribuida por el organismo. La velocidad de la reacción de descarboxilación es muy grande, lo que impide cualquier acumulación de DOPA en las neuronas catecolaminérgicas. En las neuronas dopaminérgicas, la biosíntesis se interrumpe después de esta etapa. En las neuronas noradrenérgicas, se continúa con la hidroxilación de la dopamina.

Hidroxilación de la dopamina

Esta tercera etapa de la biosíntesis se efectúa en las vesículas de almacenamiento, mientras que las reacciones precedentes tienen lugar en el citoplasma. La enzima que cataliza la reacción de hidroxilación es la dopamina betahidroxilasa. La reacción utiliza el oxígeno circulante, un cofactor (el ácido ascórbico) y los iones cúpricos indispensables para la actividad enzimática. Da lugar a la inserción de un radical hidroxilo en el carbono beta de la cadena lateral de la dopamina, formando así la noradrenalina. En las células cromafines de la médula suprarrenal o de las neuronas adrenérgicas, la noradrenalina se transforma en adrenalina por una reacción de metilación. La enzima específica responsable es la feniletanolamina N-metiltransferasa. El cofactor de la reacción es la S-adenosilmetionina, que proporciona el grupo metilo.

Acción sobre los receptores noradrenérgicos

Los receptores noradrenérgicos se agrupan en dos clases: α y β . Cada clase de receptores se subdivide en subgrupos: α -1 y α -2; β -1, β -2 y β -3. Estos últimos no se describen en esta revisión, dado que carecen de implicaciones terapéuticas [4-7].

Antiguamente, los receptores α -1 y α -2 se diferenciaban según su localización: presináptica para los α -2 y postsináptica para los α -1 [8-10]. La existencia de receptores α -1 presinápticos y α -2 postsinápticos ha hecho que esta clasificación caiga en desuso. En la actualidad, se prefiere clasificar estos receptores α en función de las sustancias agonistas y antagonistas (Cuadro II). Cualquier sustancia agonista α ejerce a la vez un efecto α -1 y α -2, de relevancia variable según la sustancia considerada. A cada agonista se le atribuye un coeficiente, que es igual a la relación entre la potencia agonista α -1 y la potencia agonista α -2. De este modo, por ejemplo, la fenilefrina recibe el número 31, que significa un efecto agonista α -1 31 veces más potente que su efecto α -2. Los antagonistas reciben el mismo coeficiente, que corresponde a la relación de las potencias antagonistas α -1 y α -2. Los principales representantes de los agonistas α -1 y α -2 son, respectivamente, la prazosina y la yohimbina. El Cuadro III resume los efectos farmacológicos observados tras la estimulación de los receptores adrenérgicos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756814>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756814>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)