



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL COLONIA DE LOS F. F. C. C.  
NACIONALES DE MEXICO

SERVICIO DE ANESTESIA

"DROGAS ADRENERGICAS"  
INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES  
EN ANESTESIA

DR. LUIS LUGO HERNANDEZ  
RESIDENTE EN ANESTESIA 1976-77

PROF. CURSO  
DR. LUIS SPINOLA FLORES A.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A LADISLAD LUGO

MI PADRE

A MA. DEL PILAR Y MARIO

MIS HERMANOS.

A MA. DEL CONSUELO



A MIS MAESTROS Y AMIGOS

## I N T R O D U C C I O N

Las drogas adrenérgicas en estos últimos años— han tomado una importancia singular, debida:

A) A la investigación farmacológica y clínica - de drogas cada día más potentes y activas.

B) Al empleo de estas drogas en padecimientos - cardiovasculares (estados de shock, hipertensión arterial, - insuficiencia coronaria), en patología tiroidea (hipertiroi- -dismo) y en alteraciones suprarrenales (feocromocitoma) con- resultados muy satisfactorios, que antes no se obtenían.

C) En la actualidad se someten a tratamientos - quirúrgicos, con mayor seguridad, a pacientes bajo la acción de estas Drogas Adrenérgicas, ya que antes no era posible — debido a los resultados catastróficos o fatales que se pre- -sentaban.

La finalidad de este trabajo es hacer énfasis - en la farmacología de las Drogas Adrenérgicas, estimulantes- y bloqueadores simpáticos, en sus indicaciones y contraindi- -caciones y por último en el tratamiento quirúrgico en pade- -cimientos tiroideos y de médula suprarrenal.

Lo anterior, fundamentado en la necesidades de --  
la medicina actual que requiere del anestesiólogo un profundo  
conocimiento farmacológico de las drogas Alfa y Beta bloquea-  
doras.

## CAPITULO I

## DROGAS ADRENERGICAS INDICACIONES CONTRAINDICACIONES EN ANESTESIA.

Los impulsos nerviosos del simpático liberan - en las terminaciones nerviosas posganglionares substancias químicas semejantes que pertenecen al grupo de las catecolaminas: DOPAMINA, NORADRENALINA Y ADRENALINA.

Estas substancias una vez liberadas activan a células de diversos organos y tejidos (corazón, riñones, piel, bazo e intestino). A las células así activadas se les llama efectores.

Las catecolaminas o substancias adrenérgicas - son sintetizadas y almacenadas en forma de grupos en las terminaciones nerviosas postsinápticas o postganglionares. Un impulso nervioso las libera y permite su acción en las células afectoras. En estos, se concibe la existencia de pequeños sitios que son ocupados por los gránulos de las substancias adrenérgicas. A tales lugares se les llama receptores. No se conoce ninguna estructura morfológica para dichos receptores porque han sido concebido de maneras diferentes.

Ahlquist consideró en 1948 dos tipos de recep-

tores adrenérgicos denominandoles alfa y beta. Cuyos efectos principales por la estimulación simpática son:

ESTIMULANTES DE LOS RECEPTORES  
ALFA O ALFAMIMETICOS.

ESTIMULANTES DE LOS RECEPTORES  
BETA O BETAMIMETICOS.

SIMPATICOMIMETICOS

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES  
ALFA O ALFALITICOS.

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES  
BETA O BETALITICOS.

SIMPATICOLITICOS

## SIMPATICOMIMETICOS

DEFINICION.- Con la designación de drogas adre-  
néricas o simpaticomiméticas se comprende aquellas subs-  
tancias que, actuando sobre las células efectoras en for-  
ma directa o indirecta, producen efectos similares a los-  
que provoca la estimulación de las fibras simpáticas pos-  
ganglionares o adrenéricas.

CLASIFICACION.- La estructura fundamental, res-  
ponsable de la acción simpaticomimética es una cadena o -  
radical alifático, pero sobre todo aromático, unido a una  
cadena lateral amínica, generalmente alifática con un gru-  
po amino en el segundo carbono o carbono alfa.

En las aminas simpaticomiméticas más potentes-  
y más importantes el radical o núcleo citado es un anillo  
aromático que puede ser benceno hidroxibenceno, fenol o -  
dihidroxibenceno, especialmente cetacol; en la cadena la-  
teral se realizan diversas sustituciones de los hidróge-  
nos por grupos hidroxilos o alquilos, dando origen a la ma  
yor parte de las drogas adrenéricas conocidas.

Por lo tanto las drogas adrenéricas o aminas-  
simpaticomiméticas se clasifican en cuatro grupos:

- a).- Catecolaminas (derivados del dihidroxibenceno) y afines.
- b).- Fenolaminas (derivados del hidroxibenceno)
- c).- Fenilaminas (derivados del benceno)
- d).- Aminas heterocíclicas (derivados de la amidazolidina).

HISTORIA.- En 1895 Oliver y Schafer demostraron por primera vez el efecto presor de los extractos suprarrenales. El principio activo fue llamado Adrenalina por Abel (1899) y sintetizado por Stolez (1904) Darkin (1905) y Hertung (1931) quienes recopilaron la historia del aislamiento e identificación de estas sustancias.

El camino para descubrir el papel de transmisores neurohumorales que desempeña la adrenalina y la noradrenalina es como sigue:

La primera referencia de la posibilidad de que en la transmisión y la excitación de las terminales del nervio motor a las células afectoras intervienen sustancias químicas, fue anunciada por Dubois Raymond en 1877, quien dijo que la transmisión del impulso nervioso puede



producirse eléctricamente mediante corrientes de acción o en forma química por sustancias excitantes como el amoníaco o el ácido láctico que se forma en la superficie de las terminaciones nerviosas.

Al cambio de siglo, Lawandowky (1898) y Langley (1901) observaron por separado la semejanza que hay entre los efectos de la inyección de extractos de glándula suprarrenal y la estimulación de nervios simpáticos.

T. A. Elliot (1904), siendo estudiante de Fisiología de la Universidad de Cambridge, Inglaterra, amplió estas observaciones y postuló que los impulsos nerviosos simpáticos liberan pequeñas cantidades de sustancias semejantes a la adrenalina, en contacto inmediato con las células efectoras. Consideró que esta sustancia era el paso químico en el proceso de la transmisión. También descubrió que mucho después de que los nervios simpáticos habían degenerado, los órganos efectores aún respondían, en forma característica, a la hormona de la glándula suprarrenal.

Langley (1905), postuló que las células efectoras tenían sustancias receptoras excitadoras e inhibitoras y que la respuesta a la adrenalina dependía de cuál de ellas estaría presente.

Las brillantes investigaciones de Oh Loewi, — iniciadas en 1921, establecieron la primera prueba real — de la mediación química de los impulsos nerviosos mediante la liberación periférica de sustancias específicas. — Estos estudios merecen comentar su descripción porque la técnica que empleó fue básica para la investigación de este campo.

Estimuló el nervio vago de un corazón de rana perfundido (donador), e hizo que el líquido de perfusión se pusiera en contacto con un segundo corazón de rana (receptor), el motivo de prueba. Del primer corazón se liberaba una sustancia que disminuía la frecuencia del segundo. Loewi llamó a esta sustancia Vasusstoff (sustancia vagal, parasimpática); Loewi y Navratil (1926) presentaron pruebas que identificaron la sustancia.

Loewi también descubrió que una sustancia — aceleradora, semejante a la adrenalina, se liberaba en el líquido de perfusión cuando la acción de las fibras simpáticas del vago del corazón de la rana predominaba sobre la de las fibras inhibitoras.

Los nervios cardíacos que provienen del vago y van al corazón de la rana, también contienen el componente acelerador simpático, el acelerante.

El nervio es mixto y su estimulación unas veces causa inhibición y otras aceleración. Los descubrimientos de Loewi fueron finalmente confirmados y ahora aceptación universal.

Era necesario demostrar que las observaciones mencionadas era también válidas para los animales de sangre caliente que poseen un sistema nervioso más altamente especializado.

Feldberg y Kraye (1933), extendieron el campo empleando gatos y perros intactos. Estimularon el vago cardíaco y detectaron la liberación de la sustancia vagal por sus efectos en el músculo eserinizado de la sanguijuela y en la presión sanguínea de gatos de ensayo. Presentaron pruebas de que la sustancia vagal es la acetilcolina.

Muchos otros investigadores demostraron que el mediador químico es instrumento que transmite la excitación no solo al corazón, sino también a los órganos inervados, por el parasimpático, entre ellos el iris, las glándulas salivales, el estómago, y el intestino delgado. Ahora hay pruebas abundantes de que la estimulación de los nervios autónomos de la derivación craneosacra, que van a la musculatura lisa y cardíaca y a las glándulas exócrinas, produce la liberación de una sustancia, la acetilcolina, que obra en las células efectoras para despertar sus respuestas típicas.

Además de su papel transmisor neurohumoral de - todas las fibras pos-ganglionares parasimpáticas y algunas - fibras posganglionares parasimpáticas y algunas fibras pos-ganglionares simpáticas, como las que van a las glándulas sudoríparas y las fibras vasodilatadoras simpáticas, la acetilcolina es el transmisor de tres clases más de nervios:

- 1).- Fibras preganglionares de los sistemas simpático y parasimpático.
- 2).- Nervios motores de los músculos esqueléticos.
- 3).- Algunas neuromas del S. N. C .

C A P I T U L O    I I

## ANATOMIA DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS

Entre los animales vertebrados, los mamíferos — son los únicos que poseen la glándula suprarrenal organizada en capas.

La mayor parte de las células cromafines, en — los mamíferos adultos, están confinadas a la médula suprarrenal; ésta compacta está encapsulada por la corteza, la que a su vez posee tres capas concéntricas:

- 1).— La zona glomerular
- 2).— La zona fasciculada
- 3).— La zona reticular.

En los mamíferos y entre los adultos de otros — vertebrados, las glándulas cromafines se encuentran en los — ganglios simpáticos y pueden estar profusamente dispersos en otras partes del cuerpo.

En los mamíferos, la mayor parte de las glándulas cromafines extra-adrenales se atrofian pronto después del nacimiento; por lo tanto la medula suprarrenal es la glándula más grande (¡ tal vez la única) donde circula la mayor can

tividad de epinefrina.

La relación entre la corteza y la médula suprarrenal es muy curiosa ya que ambas tienen origen embrionario distinto y los productos por ellos segregados son de diferente naturaleza química. La corteza suprarrenal deriva del epitelio celómico, y sus hormonas son lípidos insolubles, del tipo de los esteroides. Los niveles circulantes de la principal hormona (hidrocortizona o corticosterona que depende de las especies) guardan estrecha relación con el resto del sistema.

La médula suprarrenal deriva del neuroectodermo, y su hormona la epinefrina o adrenalina, no está independientemente regulada, pero puede llegar a cero en los animales en "stress" y aumentar espectacularmente en los animales en hipoglucemia o en otros estados de agotamiento.

La corteza suprarrenal es una glándula verdadera y su secreción está regulada por un impulso humoral, la ACTH. La médula suprarrenal es una estructura neuroendócrina y segrega sus productos en respuesta a impulsos neuronales, por ejemplo, a través de la acetilcolina liberada en las sinápsis por neuronas preganglionares.

La relación anatómica que distingue la corteza-

de la médula ha dado lugar a una multitud de hipótesis. Una de ellas, es que los glucocorticoides tienen influencia sobre la síntesis de la epinefrina en la médula; esta hipótesis puede ser elevada al estado de un hecho comprobado.

Estudios realizados por diferentes autores en los últimos siete años, han puesto de manifiesto que los glucocorticoides tienen gran importancia en la fisiología de las células cromafines de la médula. Los vasos venosos medulares contienen altas concentraciones de estas hormonas, las cuales son necesarias para el mantenimiento de la enzima medular, la fenil-2 etanol-N-metil-transferasa (PNMT), la cual cataliza la transformación de la norepinefrina en epinefrina.

La médula suprarrenal recibe la mayor parte de su aporte sanguíneo por una circulación portal intraadrenal. Esta sangre no ha sido diluida por el sistema venoso sanguíneo y contiene grandes concentraciones de hidrocortizona, las cuales aparentemente inducen a la síntesis de PNMT y pueden influir en el tamaño de las células cromafines medulares o en su contenido en otras proteínas.

El estudio de las interacciones corticomedulares ha sido problemáticamente retardado por la tendencia de los científicos a asignar el estudio de cada órgano a una disciplina -



académica. Probablemente los anatómicos ingleses formaron el primer grupo de investigación que emitió una hipótesis racional acerca de las consecuencias funcionales de la yuxtaposición corteza-medular en las cápsulas suprarrenales. En 1951 Shepherd y West examinaron las suprarrenales de un grupo de mamíferos y notaron que cualquier fracción de catecolaminas suprarrenales, representada por la epinefrina, puede estar en relación con el espesor de la corteza y de la médula tomando como dato objetivo su radio correspondiente. Un poco más tarde, Coupland notó que en el tiburón o en especies en las cuales las células secretoras de esteroides están situadas muy lejos de las células cromafines; las últimas carecían de epinefrina y solamente contenían norepinefrina. Sobre la base de tales observaciones, algunos investigadores sugieren que la presencia en los mamíferos, de la corteza suprarrenal sobrepuesta a la médula, tendría una influencia muy importante en la metilación de la norepinefrina a nivel de la médula.

Las glándulas suprarrenales son dos pequeñas--formaciones endócrinas que pesan aproximadamente de 3 a 6 --gramos cada una. Cada glándula suprarrenal se relaciona--con la zona superointerna anterior de cada riñón y con el--músculo adyacente. La glándula suprarrenal derecha queda--algo por detrás de la vena cava inferior. Las glándulas--suprarrenales se encuentran rodeadas por una fascia renal a--la cual están firmemente unidas y pueden ser puestas de mani--fiesto radiográficamente por medio de la inyección de oxígeno

o aire en la grasa perirrenal. Las hojas de la fascia perirrenal se fusionan por encima de las glándulas suprarrenales que están adheridas a la misma. Esta fascia se halla a su vez unida al diafragma. Durante la respiración o los cambios posturales las glándulas suprarrenales no descienden — con los riñones. La glándula derecha es de forma ligeramente piramidal; su base descansa sobre el riñón, por detrás se aplica al diafragma, por delante se halla en contacto con el área desnuda del hígado, la vena cava inferior y el peritoneo. La izquierda más aplanada, de forma similitud, se relaciona por detrás con el diafragma; por delante se halla cubierta hacia arriba por el peritoneo de la transcavidad y hacia abajo por el páncreas. La arteria esplénica constituye una importante relación anterior. Cada glándula presenta un hilio, del cual emerge la vena suprarrenal.

Irrigación sanguínea y drenaje linfático. Las glándulas suprarrenales son irrigadas por las arterias suprarrenales originadas en la Arteria Frénica Inferior, por la Arteria Suprarrenal media procedente de la aorta y por Arterias Suprarrenales inferiores provenientes de la Arteria Renal. El número y disposición de las mismas arterias suprarrenales son tan grandes y variables que no se encuentran dos semejantes, ni siquiera comparando ambos lados de un mismo individuo.

El retorno venoso se efectúa por la vena supra

renal, la cual emerge del hilio y por medio de varias venas pequeñas que acompañan a las arterias.

La vena derecha (a veces doble) desemboca en la vena cava inferior; la izquierda, más corta desagua en la vena renal, generalmente en un tronco común como la vena frénica inferior izquierda.

La inervación procede del plexo celiaco y de los nervios esplácnicos, torácicos y lumbares. Las fibras son en su mayor parte, simpáticas preganglionares, algunas establecen sinápsis con células ganglionares en la cápsula y en la médula; las fibras posganglionares inervan los vasos sanguíneos, la mayoría de las fibras preganglionares terminan sin embargo, directamente en las células medulares.

Estas células se desarrollan en la cresta neural y conducto neural y son comparables a las células simpáticas reciben directamente fibras preganglionares. La acción simpática activa a las células medulares y terminan con el peso de adrenalina y noradrenalina así también como de dopamina a la sangre.

## Receptores Adrenérgicos "Alfa y Beta".

Para explicar la diferencia de acción de la adrenalina y noradrenalina que son prototipo de las drogas adrenérgicas sobre diversos órganos efectores simpáticos, se ha postulado la existencia de dos tipos diferentes de sustancias receptoras en las membranas de diversas células efectoras:

Una denominada sustancia receptora ALFA: la otra sustancia receptora denominada BETA: Se supone que la noradrenalina solo puede afectar las células efectoras que contienen al receptor alfa, mientras que la adrenalina puede afectar las dos.

CAPITULO III

## FISIOLOGIA DE LOS RECEPTORES.

La parte del sistema nervioso que rige las funciones viscerales del cuerpo recibe el nombre de Sistema Nervioso Vegetativo o Sistema Autónomo. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la morbilidad y las secreciones digestivas, la emisión urinaria, el sudor, la temperatura corporal y otras actividades de la economía.

El hipotálamo constituye una de las áreas más importantes del encéfalo que controla las funciones del sistema nervioso vegetativo.

### ORGANIZACION DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO.-

El sistema nervioso vegetativo es activado principalmente por centros localizados en la médula espinal, tallo cerebral e hipotálamo.

Los impulsos vegetativos son transmitidos al cuerpo por las dos principales subdivisiones denominadas respectivamente, Sistema Simpático y Sistema Parasimpático, cuyas características y funciones describiremos a continuación.

Anatomofisiología del Sistema Nervioso Simpático.

Las fibras nerviosas simpáticas nacen de la médula espinal, entre los segmentos T-1 y L-2. Empiezan en las neuronas motoras simpáticas de las "astas intermediolaterales" de la substancia gris medular.

Cada vía simpática está formada por una neurona preganglionar y una neurona posganglionar. El cuerpo celular de la neurona preganglionar se localiza en la médula espinal y su fibra pasa por la raíz anterior de la médula a un nervio raquídeo; luego por un ramo blanco del nervio espinal a la cadena simpática. Aquí la fibra hace sinápsis con neuronas posganglionares o bien con ganglios simpáticos más alejados. La fibra simpática de cada neurona posganglionar sigue a un nervio adicional hasta llegar a su destino en un nervio periférico. La distribución segmentaria aproximada de los nervios simpáticos es la siguiente:

T-1 sigue generalmente la cadena simpática hacia la cabeza.

T-2 va hacia el cuello.

T-3, T-4, T-5, y T-6 hacia el tórax

T-7, T-8, T-9, T-10 y T-11 hacia el abdomen.

T-12, L-1 y L-2 a las extremidades inferiores.

## Anatomofisiología del Sistema Nervioso Parasimpá- tico.

Las fibras parasimpáticas abandonan el sistema-nervioso central siguiendo varios nervios craneales y el segundo y el tercer par sacros de la médula espinal y a veces el primero y el cuarto.

Probablemente el 80% o más de todas las fibras-nerviosas parasimpáticas pasan por los nervios vagos hacia - todas las regiones torácicas y abdominales. Sin embargo, - el nervio vago no tiene estrictamente función parasimpática- porque también lleva algunas fibras esqueléticas voluntarias del "nucleo ambiguo" para los músculos laríngeos y faríngeos y algunas fibras nerviosas aferentes, como las de receptores de distensión de los pulmones para el bulbo raquídeo.

Sin embargo, cuando un fisiólogo habla del sistema nervioso parasimpático, en el fondo de su pensamiento - están, principalmente, los dos nervios vagos. Estos propor- cionan fibras parasimpáticas a corazón, pulmones, esófago, - estomago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del- colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de ure- teres.



Características básicas de la función simpática y parasimpática.

Las neuronas preganglionares del sistema simpático y parasimpático secretan acetilcolina. Por lo tanto, dícese que todas estas fibras son colinérgicas porque secretan acetilcolina en sus terminaciones nerviosas. Unas pocas terminaciones posganglionares del sistema nervioso simpático, secretan acetilcolina y las fibras respectivas son colinérgicas, pero la gran mayoría de las terminaciones simpáticas secretan noreadrenalina. Estas fibras se llaman adrenérgicas. Así pues, existe una diferencia funcional básica entre las neuronas posganglionares respectivas de los sistemas simpático y parasimpático; unas secretan adrenalina y acetilcolina respectivamente.

Desde el punto de vista didáctico, podemos considerar en el estudio de la unidad funcional adrenérgica, las siguientes estructuras:

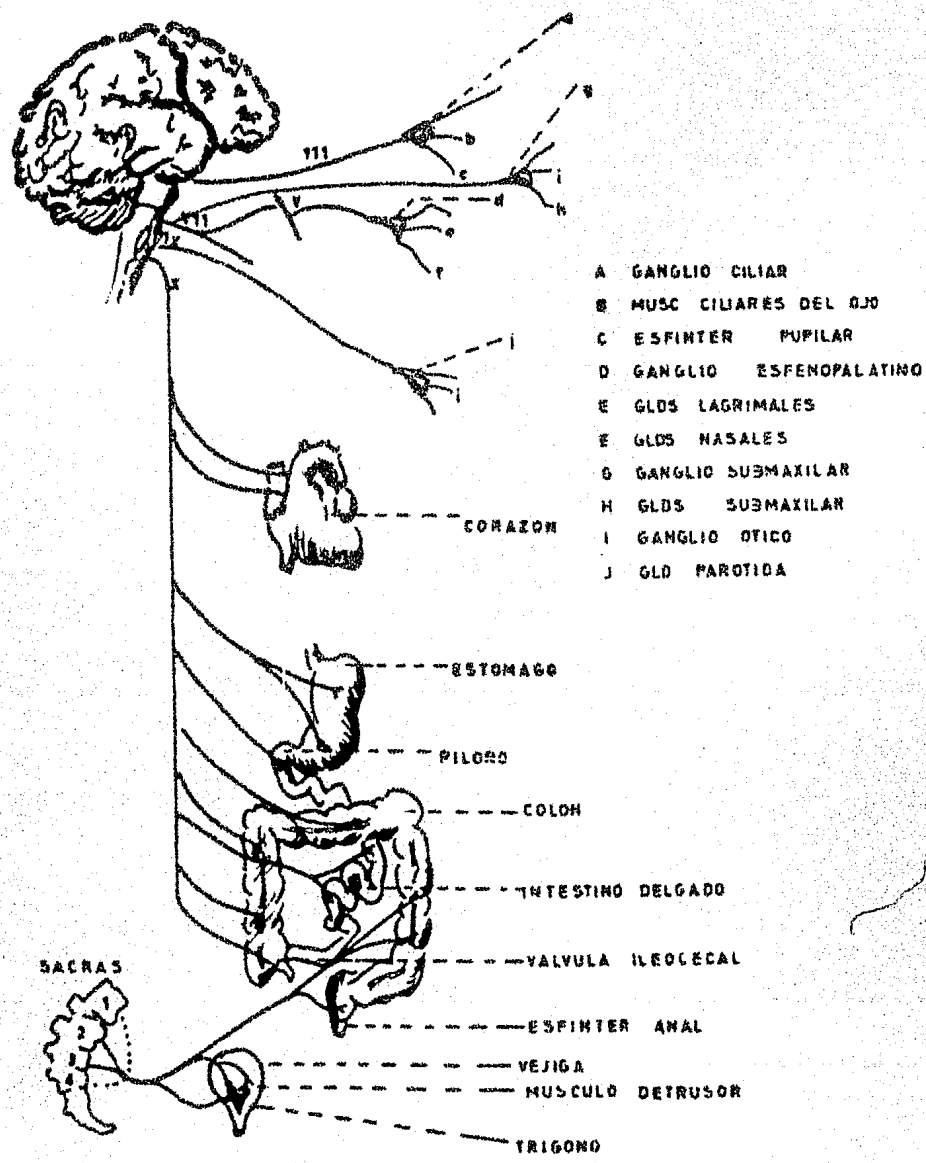
1.- La célula nerviosa. Con todos sus componentes: citoplasma, mitocondrias, ribosomas, núcleo y nucleolo, etc; con la morfología propia de la neurona como tal, igualmente su prolongación cilindro axial que termina en una formación dentrífica que llega hasta la intimidad del tejido inervado. El tejido adrenérgico que se está estudiado, en-

su parte medular está integrado por células que no tienen la prolongación cilindroaxil y vierten su neurohormona al torrente circulatorio. En cambio, la inervación simpática de la piel o vasos sanguíneos somáticos tienen su citoplasma en un ganglio abdominal, su prolongación cilindroaxil puede tener varios centímetros de longitud y sus terminaciones dendríticas inervar simultáneamente a varias glándulas sudoríparas o varios músculos lisos de arteriolas.

2.- La Hendidura Sináptica. Es el sitio donde se vierte el contenido vesicular de la célula nerviosa que libera sus granulaciones de catecolaminas. Este es muy variable en tamaño ya que puede ser de 200 A, como en la placa motriz del músculo liso de un vaso o del orden de 10.000 A, en músculos lisos de los vasos o bien, como en el caso de la médula suprarrenal que es propiamente todo el sistema circulatorio.

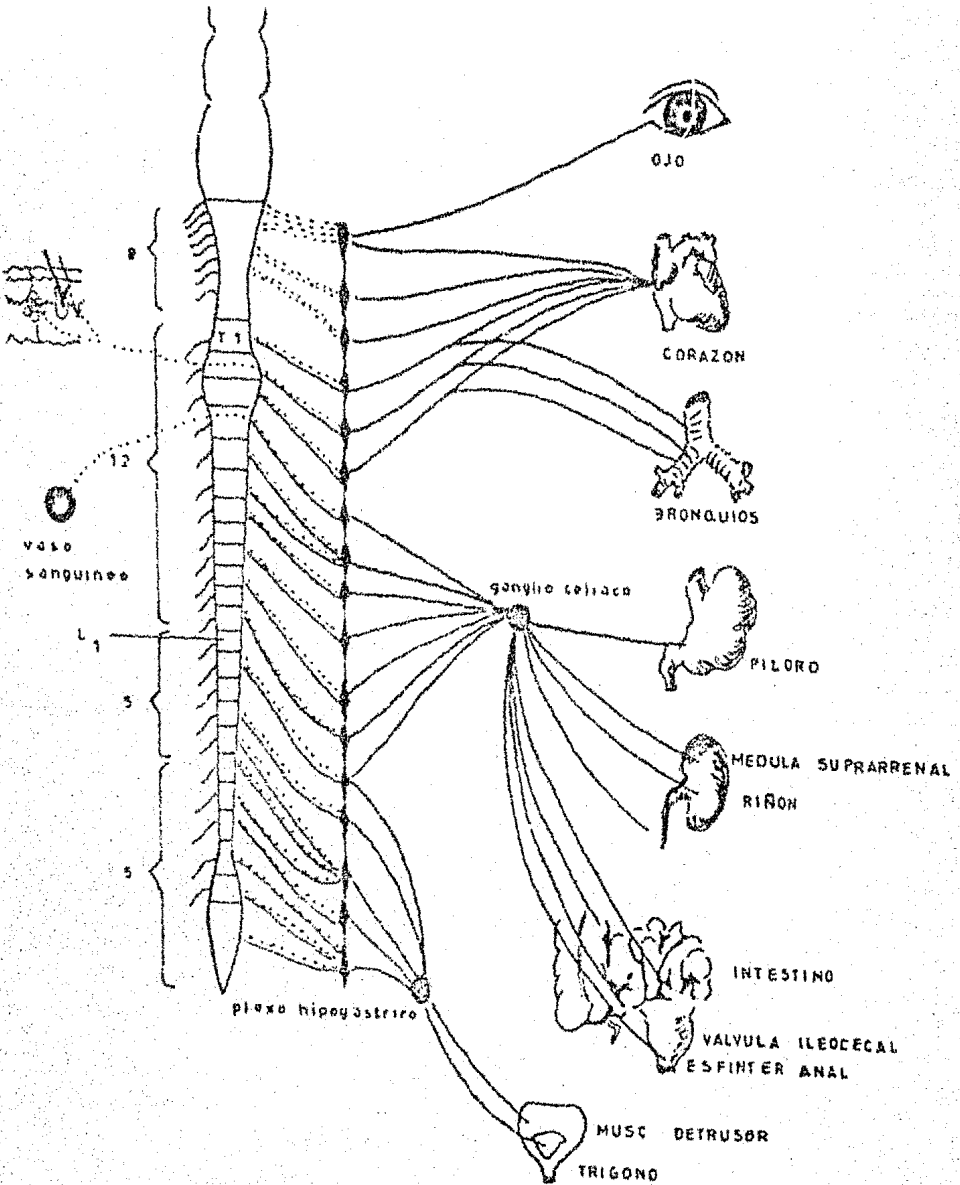
3.- El Receptor. Puede ser una o varias células de un órgano que responde al estímulo adrenérgico, que puede ser una glándula sudorípara, un músculo liso de intestino o vejiga, miocardio, o vasos sanguíneos. Estos constituyen los receptores adrenérgicos que pueden incluso no tener un sitio fijo sino disperso en el organismo, como los sistemas metabólicos.

Las principales propiedades que se atribuyen a-



sistema nervioso simpatico

# sistema nervioso parasimpatico

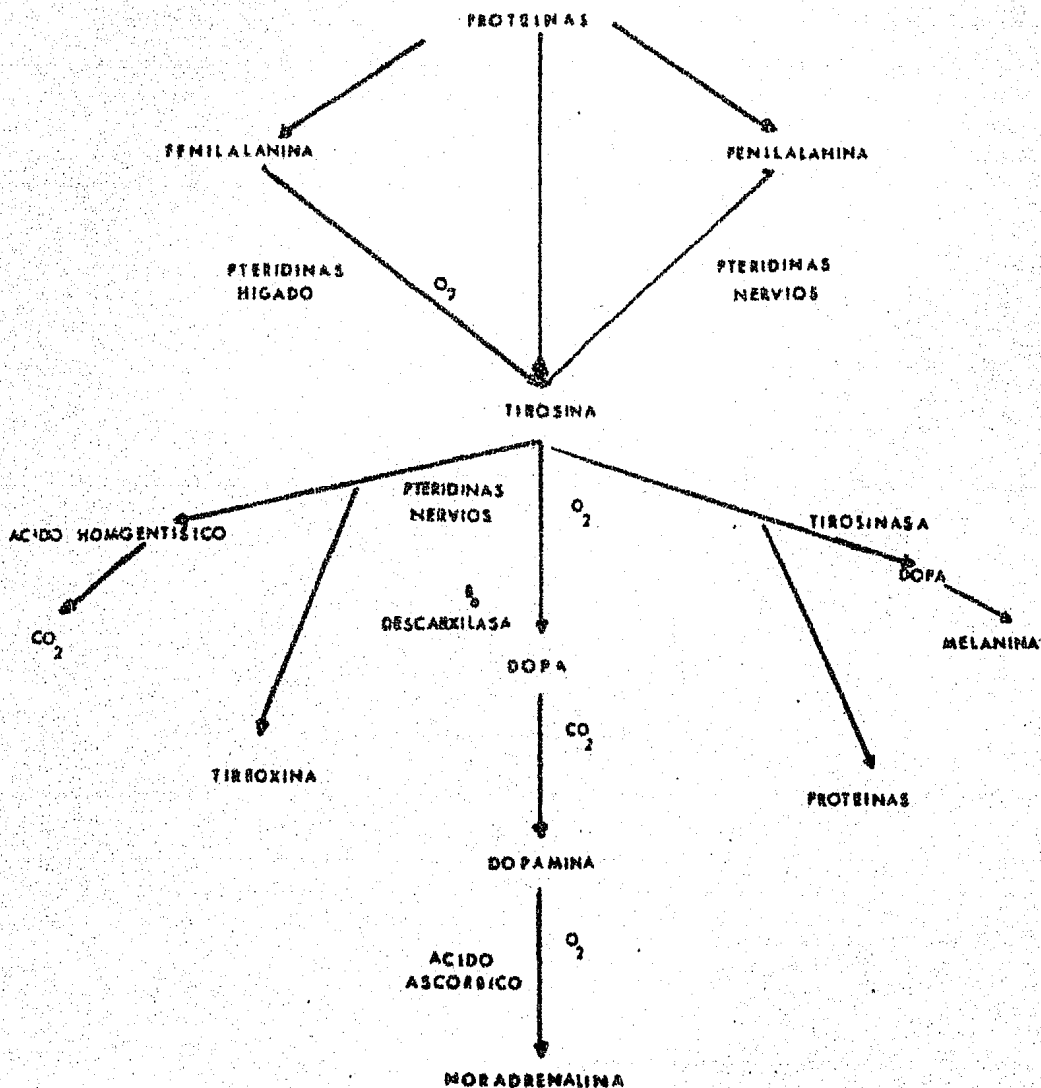


esta unidad funcional adrenérgica son: sintetizar, almacenar, liberar e inactivar su propia secreción o sea sus catecolaminas.

La síntesis.— La neurocélula es capaz de realizar todo el proceso de biosíntesis de catecolaminas, tiene — los elementos enzimáticos necesarios para transformar a la — tirosina en dopa, luego en dopamina, noradrenalina y finalmente adrenalina. Los pasos sucesivos de tirosina a dopamina ocurren en el citoplasma, en cambio de dopamina a noradrenalina se lleva a cabo en las vesículas que se encuentran ordenadas en el cilindroeje y las terminaciones dendríticas — terminales. Las vesículas migran hacia la periferia para — llevar su contenido a la terminación nerviosa. La célula — que integra la médula adrenal no tiene propiamente prolongación cilindroaxil y las vesículas migran dentro de su propio citoplasma. Este tejido es el único que contiene en cantidad importante la enzima que transforma la noradrenalina en adrenalina, esta es la fenetil-etanolamina-N-metiltransferasa, razón por la cual la médula adrenal puede disponer de concentración eficiente y producir adrenalina.

El almacén.— Las catecolaminas son sintetizadas dentro de la célula nerviosa o de la médula adrenal, conglomeradas en granulaciones visibles al microscopio electrónico, integradas en las vesículas contenidas en las varicosidades del citoplasma o exoplasma y de esta manera almacenadas. Se ha postulado la existencia de dos compartimientos que ocupa-

# SINTESIS DE CATECOLAMINAS



rían las catecolaminas, lo cual es más bien farmacológico - que morfológico, esto es: uno superficial o lábil a las substancias llamadas liberadoras y otro profundo o estable a ser modificado por fármacos.

La Liberación.- El estímulo fisiológico del sistema nervioso determina que las catecolaminas contenidas en las vesículas del cilindroeje, o en las varicosidades de las prolongaciones dendríticas de la neurocélula migren hacia la periferia, hasta que su contenido se vierta en el espacio sináptico, por el mecanismo conocido de exocitosis, contribuyendo a su liberación en forma importante, el ión calcio y el ATP, regulados por un mecanismo de contrabalance relacionado a la misma síntesis y captación.

La inactivación.- Una vez que se vierte el neurotransmisor en el espacio sináptico y ejerce su papel, se inicia el mecanismo de inactivar la acción biológica; tal efecto se realiza por medio de la captación de la propia neurocélula que es capaz de incorporar a estas granulaciones dentro de sus citoplasma en forma libre, aún en contra de un gradiente de concentración de 1: 10.000. Este parece ser el mecanismo de inactivación ya que le proporciona un medio de mantener una recirculación de las mismas catecolaminas. Otro mecanismo que parece actuar para la inactivación es la enzima catacol-O-metiltransferasa que se encuentra principalmente fuera de la célula. Otra es la monoamino-oxidasa que se encuentra dentro de la célula nerviosa y que regula ade -

más el almacenamiento de las catecolaminas.



## CAPITULO IV

## FARMACOLOGIA DE LAS DROGAS ADRENERGICAS.

Catecolaminas y afines. Son sin duda las drogas adrenérgicas más activas y más importantes. Entre ellas tenemos:

### ADRENALINA O EPINEFRINA.

La adrenalina o epinefrina es la principal hormona de la médula suprarrenal, también se encuentra en la secreción de las glándulas de la piel de diversos sapos como - el Bufo Arenarum. La adrenalina se extrae de la glándula - suprarrenal de bovino o por síntesis.

A continuación se describen las principales acciones farmacológicas de esta droga, en los animales y en el hombre.

Presión sanguínea.- La adrenalina es uno de los más potentes vasopresores. Si se administra rápidamente a - un animal por vía venosa provoca una respuesta característica en la presión sanguínea. Esta aumenta con rapidez hasta un máximo que guarda proporción con la dosis.

El aumento de la presión sistólica es mayor que

el de la diastólica, de modo que aumenta la presión del pulso. La presión sanguínea después desciende por debajo del nivel normal para retornar a un nivel control. Dosis repetidas sigue produciendo el mismo efecto presor lo cual contrasta con los efectos presores de la efedrina y la tiramina.

Este aumento de la presión se debe a tres factores: estimulación directa del miocardio, que aumenta la fuerza de contracción ventricular, aumento de la frecuencia cardíaca y lo más importante, constricción de las arteriolas en muchos lechos vasculares, principalmente la piel, las mucosas y los riñones, acompañada de notable constricción de las venas. En estas condiciones las acciones cardíacas de la adrenalina no desempeñan papel de importancia en el aumento de la presión sanguínea pues la frecuencia del pulso, al principio aumentada, puede disminuir notablemente, cuando la presión ha llegado al máximo, por una descarga vagal compensadora. Esta bradicardia no ocurre si se han cortado los vagos o se ha bloqueado su efecto con atropina.

La adrenalina a dosis mínimas (0.1 mcg/kg) puede producir que la presión disminuya por debajo del nivel sin que ocurra el aumento primario. El efecto depresor de esta pequeña dosis y la respuesta bifásica a las dosis mayores se debe a que los receptores beta de los lechos vasculares dilatados por adrenalina tienen mayor sensibilidad a es-

ta substancia que los receptores alfa de los lechos vasculares que ha disminuído de calibre a causa de la droga..

Efectos vasculares.- La principal acción vascular de la adrenalina se ejerce en las arteriolas más pequeñas y en los esfínteres precapilares, pero las grandes arterias y venas también responden a la substancia. Los diversos lechos vasculares reaccionan en forma diferente. Los vasos sanguíneos de la piel, mucosas y riñón se estrechan por la acción de la adrenalina en los receptores alfa, mientras que los vasos y los músculos esqueléticos se dilatan porque la adrenalina actúa en los receptores beta que son más sensibles a concentraciones menores que los receptores alfa. Por ello, las dosis pequeñas de adrenalina actúan en los receptores beta que disminuyen la presión sanguínea; las dosis mayores activan también los receptores alfa y el efecto de la activación de ambas clases de receptores es un aumento de la resistencia periférica y en consecuencia un aumento en la presión sanguínea. Cuando se ha eliminado suficiente adrenalina para que se termine su efecto en los receptores alfa, menos sensibles, pero predominantes, el efecto en los receptores beta persiste durante un tiempo y produce la hipotensión secundaria a la respuesta bifásica. Los componentes alfa y beta de la acción vascular de la adrenalina se pueden separar administrando un agente de bloqueo selectivo de los receptores alfa y beta.

Efectos cardiacos.- La adrenalina es un estimulante potente cardiaco. Obra directamente en los receptores beta del miocardio, de las células del marcapaso y de los tejidos de conducción. La frecuencia cardiaca aumenta y el ritmo a menudo se altera. Las sístoles se acortan y es más-intensa, el gasto cardiaco aumenta y el trabajo del corazón- y su consumo de oxígeno crece notablemente.

Al acelerar el corazón, dentro de límite normales y fisiológicos, la adrenalina acorta la sístole más que la diástole, de modo que la duración de ésta por minuto aumenta. La adrenalina acelera el corazón precipitando la lenta despolarización de las células S-A que tiene lugar durante la diástole. Así, el potencial transmembrana de las células de marcapaso caen más rápidamente al nivel de umbral - en que la conductancia del sodio aumenta de súbito y precipita el potencial de acción.

En las fibras de Purkinge, la adrenalina acelera de modo semejante la despolarización diastólica y facilita más la activación de las células en estado latente elevando el potencial de umbral. La actividad espontánea de marcapaso, inducida por la adrenalina en el ventrículo, es debido a la estimulación de las ramas periféricas del sistema de Purkinge. Durante la anestesia, algunas arritmias, como la taquicardia ventricular, puede no deberse a la aparición de marcapasos ventriculares, sino al efecto de la adrenalina en la conducción de los impulsos en las áreas del tejido cardia

co en las que la conducción ha quedado deprimida por el agente anestésico, y así permite la reentrada irregular de impulsos diferidos a áreas no afectadas del sistema de conducción y del tejido contractil.

Normalmente la adrenalina acorta el período refractario del nodo A-V en el hombre, pero puede ser prolongado por dosis que lentifican el corazón por descarga vagal refleja, efecto que es invertido por la atropina.

Acciones en la musculatura lisa. El músculo liso del conducto digestivo se relaja con la adrenalina. Disminuye el tono intestinal y la frecuencia y la amplitud de las contracciones espontáneas.

El estómago suele relajarse y los esfínteres pilórico e iliocecal se contraen, pero estos efectos dependen del preexistente estado de actividad de estos músculos. La adrenalina hace contraerse a la capsula esplénica y disminuye el tamaño del bazo.

La respuesta del músculo uterino. La acción de la adrenalina en el útero humano tiene importancia porque a menudo se administra el fármaco durante el embarazo o el trabajo de parto. La adrenalina produce contracción de ti -

ras de útero humano en gestación o ingrávido y en cualquier concentración es eficaz. La adrenalina en sus efectos en el útero humano in situ, son diferentes. Durante el último -- mes de la gestación y en el parto, la adrenalina inhibe el -- tono uterino y las contracciones; sin embargo este efecto no tiene importancia porque es breve y se acompaña de cambios -- cardiovasculares. La isoxuprina es estimulante de acción -- más duradera y más selectiva en los receptores beta, se ha -- usado para prevención e impedir el parto prematuro.

Efectos respiratorios.-- Este fármaco no tiene -- utilidad clínica como estimulante respiratorio. Tiene una -- potente acción broncodilatadora que se hace más manifiesta -- cuando el músculo se encuentra contraído por enfermedad, co -- mo en el asma bronquial, o por la administración de histami -- na, ésteres de la colina o pilocarpina o por estimulación va -- gal. En tales casos la adrenalina es un antagonista fisio -- lógico de los efectos que producen constricción bronquial, -- pero carece de especificidad en su acción de los antagonis -- tas competitivos en el caso de la broncoconstricción produci -- da por histamina en el hombre y en los animales. La adrena -- lina altera la respiración por su acción en los receptores -- alfa en las personas normales y en las asmáticas; aumenta -- la capacidad vital porque alivia la congestión de la mucosa -- bronquial y, su acción se limita, lo más posible al lecho -- vascular pulmonar mediante la administración de aerosol, -- por constricción de los vasos pulmonares. Así, esta subs -- tancia aumenta la frecuencia respiratoria y el volumen de -- ventilación y en esta forma disminuye el volumen de bioxi -- do-

de carbono alveolar en los sujetos normales. Dosis letales causan la muerte por edema pulmonar que entorpece el intercambio gaseoso. La Administración de un agente de bloque alfa que tenga acción rápida o la aplicación de respiración artificial a presión positiva intermitente (para aumentar la presión intraalveolar) puede salvar la vida de la persona en estos casos.

Sistema nervioso central. La adrenalina, en dosis terapéuticas usuales no produce efectos estimulantes intensos en el SNC y por lo tanto, al contrario de algunos congéneres no catecólicos no es útil como analéptico o estimulante respiratorio de acción central.

Efectos metabólicos.- Los efectos en el metabolismo de los carbohidratos no encajan fácilmente en los tipos de actividad alfa o beta. La adrenalina también eleva la concentración sanguínea de los ácidos grasos libres. La acción calorígena de la adrenalina (aumento de metabolismo), se manifiesta en el hombre por un aumento de 20 a 30% en el consumo de oxígeno cuando se administra dosis ordinarias.

Absorción.- La absorción se verifica en el tejido subcutáneo y puede acelerarse con masaje en el sitio de la inyección o demorarse si se administra la substancia en suspensión oleosa.



Destino y excreción.- La adrenalina se inactiva rápidamente en el organismo a pesar de su estabilidad en la sangre. El hígado es tejido importante, aunque no esencial para el proceso de degradación; la inyección de la adrenalina en la vena yugular es mucho más eficaz que en la portal, y en experimentos "in vivo" se ha visto que el tejido hepático abunda en las dos enzimas que destruyen la adrenalina circulante.

La mayor parte de una dosis de adrenalina se excreta en metabolitos por la orina, en el ser humano. La mayor parte de la substancia inyectada es metabolizada primero por la COMT y la MAO. Y se excreta en forma de compuestos inactivados: Metanefrina (44%) y ácido-3-metoxi-4-hidroximadélico (44%). El resto de la dosis se excreta en parte sin alteración o conjugada y en parte como 3-metoxi-4-hidroxifenoglicol.

## LEVARTERENOL (NORADRENALINA)

El levarterenol o noradrenalina es el mediador químico que se libera en los nervios adrenérgicos postganglionares. Difiere de la adrenalina solo por carecer del grupo metilo en el radical amino.

El levarterenol forma del 10 al 18% de las catecolaminas de la médula suprarrenal de ser humano y el 97% en algunos feocromocitomas.

Acciones farmacológicas.- El levarterenol actúa principalmente en los receptores alfa y tiene efecto menor en los receptores beta, excepto en el corazón.

Efectos cardiovasculares.- Los efectos cardiovasculares de la infusión intravenosa de 10 microgramos de levarterenol por minuto en el hombre, son los siguientes: la presión sistólica y la diastólica así como la presión del pulso, aumentan. El gasto cardiaco no se altera; aumentan las resistencias periféricas totales. La actividad vagal refleja compensadora, lentifica el corazón, superando la actividad cardio aceleradora directa, y así aumenta el volumen sistólico. La resistencia vascular periférica aumenta en la mayor parte de los lechos vasculares y el gasto sanguíneo

disminuye en el riñón, el cerebro, el hígado y el músculo esquelético. La filtración glomerular se mantiene si la disminución del riego renal no es muy considerable. Al reducirse el gasto sanguíneo cerebral hay disminución concomitante del consumo de oxígeno en el cerebro. El levarterenol constriñe los vasos mesentéricos y reduce el gasto sanguíneo esplácnico y hepático en el ser humano. El gasto coronario aumenta substancialmente, quizá por la vasodilatación coronaria y el aumento de presión sanguínea.

Absorción, destino y excreción.- El levarterenol es ineficaz cuando se administra por vía bucal y se absorbe mal en los sitios de la inyección subcutánea. Se inactiva rápidamente en el organismo por los mismos mecanismos enzimáticos que oxidan y metilan a la adrenalina.

Menos del 5% de una dosis administrada se excreta en forma inalterada en la orina.

### DOPAMINA.

La dopamina es un importante precursor de la biosíntesis de la noradrenalina y adrenalina. Fué aislada en 1951 por Goodall de la glándula adrenal y dos años más tarde por Shepherd y West.

La concentración más alta de la dopamina se presenta en tejido cerebral. El corazón, el bazo y el riñón- - también tienen cantidades altas de dopamina, especialmente - en algunas especies, como en la tortuga. Normalmente ha si do encontrada en la orina de distintos animales y del hombre. En condiciones normales, la concentración urinaria de dopami na es 10 veces más alta que la noradrenalina. Su principal metabolito en la orina es el ácido homovainílico (AHV).

#### Acciones sobre el aparato cardiovascular.

La dopamina tiene algunas acciones cardiovascu- lares similares a las de otras aminas. Muchas de ellas son menos intensas que las producidas por la noradrenalina, pero tiene algunas características que la hacen principalmente im portante. Black (1966) describió el efecto inotrópico de la- dopamina. En cuanto al cronotropismo aparentemente éste no está presente a dosis moderadas y sólo es ligero cuando se - emplea a dosis elevadas. Esta separación entre su acción - inotrópica y la ausencia de acción cronotrópica diferencia - característicamente a la dopamina de otras aminas adrenérgi- cas.

Varios autores parecen coincidir en que la dopa mi na aumenta la eficiencia de contracción miocárdica. - - - Horwitz (1962) demostró el aumento del volumen sistólico, - con la administración de dopamina, en el gasto cardiaco. Es

to confirma lo observado por Fowler (1960), que la administración intravenosa de dopamina disminuye la presión intraauricular en los perros. Goldberg, comunicó que en el ser humano hay disminución del edema agudo de pulmón mediante la administración de dopamina; este informe es uno de los primeros ensayos clínicos de administración de dopamina en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En el sistema circulatorio puede decirse que produce vasodilatación en varios territorios, tal como ha sido demostrada la vasodilatación renal en perros, por McNay y en el hombre, por McDonald.

También produce aumento en el flujo mesentérico como lo demostró Carbalho en el animal de experimentación. En el ser humano, aumenta el flujo sanguíneo del antebrazo sin producir palidez cutánea.

Los autores de esta observación, Alwood y cols; descartan la posibilidad de que éste efecto se deba a conversión de dopamina en noradrenalina a adrenalina, en vista de que muchos efectos corresponden a los característicos de la dopamina.

Algunos autores como Brook, comunican que la dopamina produce aumento en el flujo coronario, pero no se sabe hasta el momento si éste es un efecto directo o indirecto. También se ha demostrado acción vasoconstrictora en -

la mano cuando se administra por vía intraarterial. En los territorios carotídeo y femoral en el perro, se ha observado una acción vasoconstrictora que aparentemente no está descrita para otras aminas.

A estos efectos cardiovasculares, deben agregarse los cambios que produce la administración de dopamina en las resistencias periféricas y en la presión arterial. Por un lado su acción sobre la presión arterial que aparentemente depende de dos factores:

- 1).- De la dosis Administrada.
- 2).- De la especie animal en que se pruebe.

Hornykiewicz (1958), comunicó que disminuye característicamente, la presión arterial media en los conejos; Goldberg afirmó que aumenta inicialmente la presión arterial del perro, produciendo después una caída tensional más prolongada.

Horwitz, encontró las resistencias periféricas abatidas después de la administración de dopamina, en tanto que Allwood afirmó que aumenta la presión arterial sistólica sin aumentar la diastólica. Parece evidente, por los informes de diferentes autores, que la acción de la dopamina sobre

la presión arterial, consisten a abatir la presión diastólica cuando se emplea a dosis bajas, en tanto que au-menta ésta presión cuando sus dosis son excesivas.

Por sus distintas acciones sistémicas y te-rritoriales sobre la presión arterial, el inotropismo, — las resistencias periféricas, el flujo mesentérico, el coronario y el flujo y la función renal, se ha sugerido que la dopamina puede tener una actividad de tipo beta por un lado, y acciones de tipo alfa, por otro.

Esto significa que su actividad es en realidad distinta a la de otras aminas, quizá a la existencia de receptores dopaminérgicos específicos.

La dopamina, administrada a grandes dosis tie-ne efecto similar a otras aminas simpáticas. Sus principales manifestaciones clínicas son de hiperactividad adrenérgica y han sido descritas la aparición de disnea, palpitaciones, cefalalgia y náuseas.

LAS DROGAS QUE A CONTINUACION SE EXPONEN SON -  
SUBSTANCIAS SINTETICAS QUE TIENEN EFECTOS ALFA  
MIMETICOS:



## EFEDRINA

Es una sustancia natural de varias plantas. - Fue preparada sintéticamente en 1927 y desde entonces se ha usado para numerosos estados patológicos en los que se necesitan las acciones periféricas o centrales de los fármacos simpaticomiméticos.

La efedrina estimula a los receptores alfa y a los receptores beta y tiene usos clínicos relacionados con ambos tipos de acción.

Acciones farmacológicas.- La efedrina difiere de la adrenalina principalmente en su eficacia por vía bucal, tiene más larga duración, sus acciones centrales más acentuadas y es de menor potencia. Los efectos cardiovasculares de la efedrina son semejantes a los de la adrenalina, pero persisten de siete a diez veces más tiempo. Este fármaco eleva la presión sistólica y por lo general la diastólica también, y aumenta la presión del pulso. La respuesta presora se debe en parte a la vasoconstricción, pero principalmente, a la estimulación cardíaca si el retorno venoso es suficiente. Aumenta la fuerza de contracción del miocardio y el gasto cardíaco; el flujo sanguíneo coronario, cerebral y muscular también aumentan. La relajación de la musculatura bronquial es menor pero más sostenida que con la adrenalina, en consecuencia

la efedrina es útil solo en casos de asma leve, de asma aguda y en los casos crónicos en los que es necesaria una medicación constante. La efedrina disminuye la actividad del útero humano por lo que suele emplearse para aliviar el dolor de la dismenorrea.

#### MEFENTERMINA.

La mefentermina es uno de los fármacos que hoy se usan en los estados de hipotensión, ya que aumenta la presión sanguínea por estimulación cardiaca. La contracción cardiaca es intensificada y el gasto cardiaco aumenta. La alteración en la frecuencia cardiaca es variable según el tono vagal. El medicamento tiene suficiente actividad para ser útil en inhalación como descongestionante de la mucosa nasal.

#### METOXAMINA.

Sus efectos farmacológicos son casi exclusivamente los característicos de la estimulación de los receptores alfa.

Acciones Farmacológicas.— La metoxamina administrada por vía venosa o intramuscular en el hombre, produce aumento de las presiones sistólica y diastólica que persiste durante 60 a 90 minutos. Este efecto presor se debe

a un aumento de las resistencias periféricas.

El flujo sanguíneo renal disminuye en el hombre en grado importante más que cuando se administra dosis equipresoras de noradrenalina o metaraminol. La metoxamina no tiene efecto estimulante de importancia en el corazón y no aumenta la frecuencia ventricular en pacientes con bloqueo cardiaco. La bradicardia refleja es considerable, y por ello el fármaco se usa para aliviar ataques de taquicardia auricular paroxística. La metoxamina no precipita arritmias cardiacas y aún puede mejorar el ritmo cardiaco en pacientes con arritmias ventriculares debidas a infarto del miocardio o toxicidad digitálica. En contraste con la adrenalina, la metoxamina prolonga los potenciales de acción del músculo ventricular y el período refractario y retarda la conducción A-V. No se ha descrito taquifilaxia en el hombre.

#### DROGAS SIMPATICOLITICAS.

Definición.- Con el nombre de bloqueadores adrenérgicos o simpaticolíticos se designan las drogas que actúan sobre las células efectoras simpáticas inhibiendo las respuestas de las catecolaminas a la estimulación en las fibras adrenérgicas postganglionares y cuya liberación no suprimen.

Los agentes bloqueadores adrenérgicos pueden actuar a nivel de receptores alfa, denominándoseles bloqueadores alfa adrenérgicos (alfalíticos) o bien los bloqueadores adrenérgicos pueden actuar a nivel de los receptores beta denominándoseles bloqueadores beta adrenérgicos (betalíticos).

Clasificación.- En la actualidad pueden considerarse dos tipos de drogas bloqueadoras adrenérgicas o simpaticolíticas:

1.- Una primera clase se refiere a las drogas que actúan sobre los receptores alfa e impiden los efectos alfa de las catecolaminas y de los impulsos nerviosos simpáticos correspondientes a dichos receptores.

Existen cinco grupos de esas drogas:

- a).- Alcaloides del cornezuelo de centeno
- b).- Derivados de la Imidazolidina
- c).- Betahaloalquilaminas y derivados
- d).- Derivados del benzodioxano
- e).- Yohimbina.

2.- Una segunda clase actúa sobre los receptores adrenérgicos beta e impiden los efectos beta de las -

catecolaminas y de los impulsos simpáticos correspondientes a dicho receptor. Se trata de drogas con estructura química semejante a la del isoproterenol (catecolamina — esencialmente con efecto beta) y que pueden actuar por — competición sobre los mismos receptores.

Por consiguiente la clasificación aceptada en forma general es la siguiente:

1).- Agentes bloqueadores adrenérgicos alfa:

- a) derivados de la Imidazolidina;
- b) alcaloides del cornezuelo de centeno

2).- Agentes bloqueadores adrenérgicos beta:

Derivados análogos del isoproterenol.

Agentes bloqueadores alfa adrenérgicos (Alfa-líticos).

Derivados de la Imidazolidina.

A).- Origen y química.- Se ha visto que algunos de los derivados de la Imidazolidina son simpaticomiméticos, ya que existen otros que poseen acciones simpaticolíticas o bloqueadores alfa adrenérgicos; de ellas la más conocida

cida es la fentolamina (Regitina), pero existe otro compuesto sintético de menor potencia y muy poco utilizado, denominado tolazolina.

B).- Acción farmacológica.- Los derivados de la imidazolidina poseen acciones simpaticolíticas, bloqueo res alfa adrenérgicas y acción histamínica.

#### 1.- Sistema cardiovascular.

a).- Corazón.- Tanto en el corazón aislado como "in situ", los derivados de la imidazolidina aumentan la frecuencia y amplitud de las contracciones cardiacas, mientras que a dosis altas producen depresión del corazón.

b).- Vasos.- La inyección intravenosa de estas drogas, en el perro provoca una elevación de la presión arterial, por vasoconstricción esplácnica; acción simpaticomimética; a veces se produce descenso de la presión, sobre todo con la fentolamina con acción bloqueadora alfa adrenérgica.

c).- Efectos cardiovasculares en el hombre.- En personas normales y en los pacientes hipertensos, la fentolamina produce un ligero descenso inconstante de la presión arterial, especialmente con dosis ligeramente eleva --

das; dada la inconstancia de esta acción, dicha droga -- es ineficáz para el tratamiento de la hipertensión arte rial.

La acción bloqueadora alfa adrenérgica de la -- fentolamina se demuestra especialmente por el hecho de -- que en los pacientes afectados de feocromocitoma, en don-- de existe un exceso de catecolaminas circulantes, dicha -- droga a pequeña dosis provoca la caída de la presión arte rial.

El feocromocitoma es un tumor constituido por-- tejido cromafín, generalmente de la médula suprarrenal y-- que produce un exceso de catecolaminas especialmente la -- adrenalina y noradrenalina, de manera que existe hiperten sión arte rial muchas veces con elevaciones tensionales pa roxísticas, pudiendo confundirse con hipertensión esencial de tipo benigna o maligna y se cura con la extirpación del tumor. Ahora bien, las drogas bloqueadoras alfa adrenérgicas, como la fentolamina, al suprimir la acción de la -- adrenalina y noradrenalina, provoca caída transitoria de -- la presión arterial en esos casos.

## 2.- Efectos en el tracto gastrointestinal.

Los derivados de la imidazolidina tienen la pro-- piedad de estimular la secreción gástrica, ácido clorhídrico.

co y pepsina en los animales y en el hombre, lo que puede ser inconveniente en los pacientes con úlcera gastroduodenal.

### Absorción, Destino y Excreción.

Los derivados de la imidazolidina se absorben en el tracto gastrointestinal, pero por esta vía su absorción es menor que por la vía parenteral, lo que indica una absorción no muy completa en aquél. La fentolamina se metaboliza casi totalmente en el organismo, de manera que se recupere en la orina sólo una fracción de la dosis administrada.

### Indicaciones terapéuticas y plan de administración.

1.- Feocromocitoma.- Para el diagnóstico de este tumor funcionante de tejido cromafín, es útil el empleo de la fentolamina, a dosis de 5 mgs. por vía intravenosa preferiblemente, o por vía intramuscular, produciendo evidentes descensos de la presión arterial.

Esta presión debe registrarse cada 5 a 10 minutos, una caída tensional mayor de 35 mm Hg para la presión



sistólica y de 25 mm Hg para la diastólica, se considera como prueba positiva, ya que en los pacientes con hipertensión esencial este descenso, si se produce, es menor que dichos valores.

Esta prueba es cómoda y puede utilizarse en pacientes ambulatorios ya que la droga puede producir pocas manifestaciones adversas, pero pueden producirse falsos resultados positivos en hipertensos esenciales, especialmente en pacientes urémicos o muy sedados; así también en algunas ocasiones hay falsas reacciones negativas. Por consiguiente, se trata de una prueba de ensayo que debe de controlarse con las determinaciones de las catecolaminas sanguíneas circulantes o de los compuestos metabólicos como son la metanefrina y el ácido vanilmandélico en la orina, que se encuentran en concentraciones elevadas en el caso del feocromocitoma.

El tratamiento del feocromocitoma es quirúrgico con extirpación del tumor, pero puede emplearse la fentolamina en el preoperatorio con una o dos horas de anticipación, para prevenir la hipertensión paroxística durante la manipulación del tumor, y también durante la operación, si aquélla se produce. En ambos casos la dosis es de 5 mg—pro vía intramuscular en el preoperatorio, e intravenosa—en el transoperatorio; siendo los resultados favorables—y en general las crisis hipertensivas se pueden controlar.

2.- Antagonismo de las aminas vasoconstrictoras. En los casos de extravasación de una solución de levarte-renol administrada por flebotomía, es muy útil, para la prevención de necrosis y escaras, la inyección local de 5 a 10 mgs. de fentolamina dá resultados favorables, sobre todo si se administra dentro de las primeras 12 horas.

En el síndrome hipertensivo agudo, producido por la ingestión de quesos (Síndrome del queso), y debido a la presencia de tiramina (amina-simpaticomimética) que dichos alimentos contienen, se provoca la liberación de noradrenalina; en este caso debe de efectuarse la inyección intravenosa de 5 mgs. de fentolamina, dando buenos resultados que terminan con el cuadro hipertensivo.

## ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

## A).- Origen y Química.

El cornezuelo de centeno es el micelio desecado del hongo *Claviceps purpurea*, parásito que crece en las espigas del centeno y otros cereales.

Dichos alcaloides naturales comprenden dos clases, que incluyen dos grupos:

- a) Alcaloides polipeptídicos:
  - 1) Grupo de la ergotamina, y ergosina;
  - 2) Grupo de la ergotoxina; ergocristina, ergocriptina y ergocornina.
- b) Alcaloides no polipeptídicos: grupo de la ergobasina: ergobasina o ergonovina.

Estos alcaloides poseen dos acciones farmacológicas fundamentales:

- a) Estimulante del músculo liso, común a todos los alcaloides del cornezuelo de centeno.
- b) Acción bloqueadora alfa adrenérgica, patri-

monio de los alcaloides polipeptídicos. -- Por hidrogenación de estos últimos se pierde de casi totalmente la primera de esas acciones, quedando reforzada la acción bloqueadora alfa adrenérgica; de ellos se utilizan, por una parte, la dihidroergotamina y por otra parte la dihidroergocristina, -- dihidroergocornina así también como la dihidroergocriptina, constituyendo la asociación de éstas tres últimas partes iguales, la dihidroergo toxina empleada como mesilato (Hydergina).

Acción Farmacológica. -- Son bloqueadores alfa-adrenérgicos los cuáles corresónden a los alcaloides polipeptídicos naturales y a sus derivados dihidrogenados, -- que se ejercen principalmente sobre el sistema cardiovascular y el tracta gastrointestinal, agregando la acción -- sobre el sistema nervioso central.

1.- Sistema cardiovascular. -- A) Corazón. En los animales de experimentación, los alcaloides de cornezuelo de centeno producen, a una pequeña dosis, una elevación de la presión arterial debido a una vasoconstricción periférica con disminución del volumen de los órganos demostrada por pletismografía.

Al inyectar una dosis alta de alcaloides poli-

peptídicos y enseguida se estimulan los nervios espláncnicos que liberan adrenalina de la médula suprarrenal o se inyecta adrenalina, se produce caída de la presión arterial con inversión de acción o fenómeno de Dale; por este motivo se dice que los alcaloides son simpaticolíticos y-adrenalíticos.

b) Alcaloides dihidrogenados.- Son muy poco o nada vasoconstrictores; la dihidroergotamina provoca un ligero ascenso de la presión arterial, no así, la dihidroertoxina que es asociación de alcaloides dihidrogenados del grupo de la ergotoxina que produce caída de la presión arterial.

c) Acciones cardiovasculares en el hombre.- Aquí sólo se demuestra que su acción bloqueadora alfa es vasoconstrictora periférica y para producirla es necesario su empleo a dosis tóxicas.

2.- Tracto gastrointestinal.- Los alcaloides naturales y los dihidrogenados antagonizan la respuesta inhibitoria del intestino a la adrenalina, sea en el intestino aislado, como en el animal intacto, Los cuales es difícil de explicar ya que la inhibición intestinal corresponde a efectos alfa y beta. Además, por su acción estimulante, sobre la fibra muscular lisa, los alcaloides naturales aumentaron la actividad motora del tracto gastrointestinal, hasta provocar acentuada espasticidad. Es

tos efectos son poco manifiestos en el hombre a dosis usuales.

3.- Metabolismo.- Los alcaloides naturales y los dihidrogenados inhiben la hiperglucemia producida por la adrenalina, los que es difícil de explicar ya que se trata de un efecto beta.

Mientras que los alcaloides naturales a dosis alta producen hipertermia, los alcaloides dihidrogenados producen hipotermia: en este caso último interviene tanto la depresión central como la vasodilatación periférica — con aumento de la pérdida de calor. Esta hipertermia — lleva al descenso de la actividad metabólica.

4.- Los alcaloides naturales y los dihidrogenados tienen una acción depresora sobre el sistema nervioso central, produciendo sedación y a veces sueño. Estos efectos son más acentuados con los alcaloides dihidrogenados, especialmente con la dihidroergotoxina, y estos fármacos tienen la propiedad de reforzar la acción de las drogas depresoras centrales, como los barbitúricos en los animales de experimentación.

Por otra parte, en el hombre los alcaloides dihidrogenados producen efectos tranquilizantes, con poca tendencia al sueño.

## Indicaciones Terapéuticas .

Enfermedades vasculares periféricas. Se emplea la dihidroergotoxina en la enfermedad de Reynaud, tromboflebitis obliterante, arteriosclerosis obliterante, embolia arterial, en los efectos vasodilatadores periféricos, pueden ser útiles aunque existan lesiones orgánicas obliterantes para combatir el elemento espasmódico existente y mejorar la circulación colateral.

Afecciones cerebrovasculares. Se utiliza la dihidroergotoxina en las enfermedades vasculares cerebrales, como la arteriosclerosis cerebral, con insuficiencia cerebrovascular, trombosis de las arterias encefálicas, con el fin de producir una vasodilatación y mejorar los trastornos vasculares.

## DROGAS BLOQUEADORAS

Beta Adrenérgicas: Derivados o análogos del - Isoproterenol.

En los últimos años se han introducido una serie de compuestos que tiene la propiedad de bloquear los efectos beta de las catecolaminas y los impulsos simpáticos respectivos; se trata de derivados o análogos del isoproterenol, el cuál es un beta bloqueador exclusivo, y actúa por competición a nivel de los receptores beta.

## Origen y Química.

1.- Los bloqueadores beta adrenérgicos son drogas de origen sintético y derivados o análogos del isoproterenol. Los principales son:

- a).-El propranolol, derivado del naftaleno y empleado como clorhidrato (in~~deral~~); el alprenol, clorhidrato (aptin; gubernal) derivado del benceno con un grupo alilo y - de potencia bloqueante adrenérgica algo - menor que el anterior; c) el pindolol - -



(Visken) derivado del indol que es la dro  
ga más potente del grupo.

## 2.- Relaciones entre estructura química y ac - ción farmacológica.

a).- Para que una droga produzca o posea poten -  
te afinidad para los receptores adrenérgi -  
cos beta, es necesario que sean aromáti -  
cos con núcleo bencénico o neftaleno y -  
que posea una cadena lateral amínica en -  
cuyo nivel, un átomo de hidrógeno del gru -  
po amino esté constituido por un radico -  
isopropilo.

b).- Para que una droga produzca efectos blo -  
queadores beta adrenérgicos es necesaria -  
la presencia de hidroxilos en el núcleo -  
aromático; si los poseé y sobre todo en -  
posición orto será una potente droga blo -  
queadora beta, como lo es el isoprotere -  
nol.

c).- Si estos tres casos, se aumenta la distan -  
cia entre el radical amino y el núcleo -  
aromático por intermedio de un grupo meto -  
xilo, como el propanolol, el alprenolol,-

pindolol, entonces aumenta la acción bloqueante adrenérgica, perdiendo totalmente las propiedades adrenérgicas si se trata del núcleo naftaleno como en el propanolol e indol y pindolol no así cuando se trata del anillo bencénico semejante al isoprote<sub>u</sub>renol.

Acción Farmacológica.- La acción fundamental de las drogas bloqueadoras beta adrenérgicas, como su nombre lo indica el bloque de las respuestas de las catcolaminas y del sistema simpático que corresponde a los receptores adrenérgicos beta.

1.- Sistema cardiovascular.- En el hombre la administración del propanolol, alprenol y pindolol producen:

a).- Disminución de la frecuencia cardiaca en reposo pero sobre todo después del ejercicio, hiperactividad simpática en personas normales y con afecciones cardiacas.

b).- Disminución significativa del volumen sistólico, del volumen minuto y del trabajo cardiaco en reposo, pero especialmente después del esfuerzo.

c).- Ligero descenso de la presión arterial --  
 pro disminución del gasto cardíaco. Debe señalarse que --  
 el alprenolol y el pindolol son menos depresores cardia --  
 cos que el propranolol y aquellos dos, reducen menos la --  
 frecuencia cardíaca, en reposo que el último, los que --  
 puede explicarse porque el alprenolol posee una cierta --  
 acción adrenérgica, mientras que para el pindolol no po --  
 see dicha acción ya que no tiene una acción depresora --  
 cardíaca directa que poseen los otros fármacos.

La disminución de la actividad cardíaca que --  
 producen dichas drogas, es capaz de precipitar o exsacer --  
 bar un cuadro de insuficiencia cardíaca sobre todo el pro --  
 panolol. Finalmente debe hacerse constar que todos es --  
 tos fármacos son capaces de inhibir la acción hipotensora --  
 del isoproterenol.

Los bloqueadores adrenérgicos beta pueden bene --  
 ficiar a los pacientes con angina de pecho, con disminu --  
 ción de los ataques y aumento de la tolerancia del ejerci --  
 cio, es decir, necesidad de mayor esfuerzo para producir --  
 dolor anginoso, así como para provocar alteraciones elec --  
 trocardiográficas de isquemia que también son menos inten --  
 sas.

La explicación de este efecto reside en la dis --  
 minución del trabajo y frecuencia cardíaca que ocasiona --

dichas drogas, y por ende del consumo de oxígeno, como consecuencia del bloqueo adrenérgico sobre todo al esfuerzo, con lo que se evita la anoxia relativa, que origina el ataque anginoso; en esta forma también puede disminuirse la frecuencia de los ataques producidos por los esfuerzos por la emoción que se acompañan de liberación de catecolaminas.

Otras acciones Farmacológicas.- Bronquios; En el hombre la acción bronco constrictora es poco evidente en los sujetos normales, pero puede dar lugar a accesos disnéicos en pacientes asmáticos.

Metabolismo.- Debido al bloqueo adrenérgico beta, las drogas aquí descritas son capaces de producir hipoglucemia por inhibición de la glucogenólisis, especialmente en pacientes diabéticos que reciben insulina; dichos fármacos impiden la hiperglucemia producida por la adrenalina; así también como la lipólisis con aumento de los ácidos grasos en la sangre que producen las catecolaminas.

Indicaciones Terapéuticas.- Se utilizan dichas drogas en el tratamiento continuado de la angina de pecho y para prevenir la aparición de los accesos.

En el feocromocitoma.- El propranolol junto con la fentolamina puede ser útil durante la operación de la extirpación del tumor, para impedir o tratar la taquicardia y arritmias cardiacas secundarias a la descarga de adrenalina que puede producirse. La dosis es de 5 mgs por vía intravenosa y los resultados son satisfactorios.

## CAPITULO V

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LAS DROGAS ADRENERGICAS EN ANESTESIOLOGIA.

Desde el punto de vista anestésico, se presentan una serie de entidades patológicas de origen endócrino en las cuales el tratamiento es quirúrgico y está involucrado el empleo de drogas con características farmacológicas específicas. Estas drogas deben ser conocidas ampliamente por el médico anesthesiologo, ya que sus indicaciones y contraindicaciones son precisas.

Las entidades patológicas más importantes las enumeraremos en la siguiente forma:

## PATOLOGIA DE LA HIPOFISIS.

- I.- Anomalías congénitas
- II.- Lesiones que producen insuficiencia hipofisiaria
  - a) Inflamaciones
  - b) Infiltraciones
  - c) Lesiones vasculares (Síndrome de Sheehan)
- III.- Tumores
  - a) Benignos
    - 1.- Adenomas
    - 2.- Craneofaringioma (Tumor de la bolsa de --  
Rathke, Adamantinoma)
    - 3.- Diversos
  - b) Malignos
    - 1.- Primarios
    - 2.- Secundarios
- IV.- Cambios primarios concomitantes con disfunción -  
suprarrenal.
  - a) Hiperfunción corticosuprarrenal
  - b) Hipofunción corticosuprarrenal
- V.- Cambios primarios concomitantes con disfunción ti  
roidea.
  - a) Hiperfunción tiroidea
  - b) Hipofunción tiroidea



## VI.- Cambios concomitantes con disfunción gonadal

- a) Hipergonadismo
- b) Hipogonadismo

## VII.- Síndromes clínicos adenohipofisarios

a) Hiperpituitarismo

- 1.- Acromegalia
- 2.- Gigantismo

b) Hipopituitarismo

- 1.- Caquexia hipofisaria (Enfermedad de Simmonds).
- c) Enanismo hipofisario tipo Lorain Levi
- d) Síndrome de Froehlich (distrofia adiposo - - genital.

## PATOLOGIA DE TIROIDES

- I.- Hipertiroidismo
- II.- Hipotiroidismo:
  - a) Cretinismo
  - b) Mixedema
- III.- Anomalías congénitas
  - a) Conducto o quiste tiroglosos
  - b) Hipoplasia o aplasia
- IV.- Cambios regresivos:
  - a) Atrofia
  - b) Amiloidosis
  - c) Pigmentación
- V.- Tiroiditis:
  - a) Infecciosa (Aguda o crónica)
  - b) Secundaria a traumatismo o radiación
  - c) Subaguda (de De Quervain, Granulomatosis)
  - d) Fibrosa invasora (Struma de Riedel)
  - e) Enfermedad de Hashimoto (Struma linfomatoso)
  - f) Linfocítica
- VI.- Bocio originado en trastornos funcionales:
  - a) Bocio coloide (Simple)
  - b) Bocio nodular o bocio coloide adenomatoso múltiple.
  - c) Bocio familiar

- d) Bocio yatrógeno
- e) Enfermedad de Graves-Basedow (Hipertiroidismo primario, Hiperplasia tiroidea primaria difusa).

#### VII.- Tumores.

##### a) Benignos:

- 1.- Adenoma folicular
- 2.- Teratoma

##### b) Malignos:

- 1.- Carcinoma papilar
- 2.- Carcinoma folicular
- 3.- Carcinoma medular con estroma amiloideo
- 4.- Carcinoma anaplástico

##### c) Diversos

- 1.- Sarcoma.

## PATOLOGIA SUPRARRENAL.

## CORTEZA SUPRARRENAL.

## I.- Anomalías congénitas:

- a) Hipoplasia suprarrenal congénita
- b) Suprarrenales ectópicas

II.- Hiperadrenalismo:

- a) Síndrome suprarrenogenital
- b) Síndrome de Cushing
- c) Hiperaldosteronismo primario: Síndrome de Conn
- d) Lesiones cortisuprarrenales que causan hiper--corticalismo.

## III.- Hipoadrenalismo (Enfermedad de Addison)

- a) Hemorragia, inflamación y necrosis
- b) Síndrome de Waterhouse-Frederichsen
- c) Atrofia
- d) Tumores corticales que no elaboran esteroides:
  - 1.- Adenomas suprarrenales
  - 2.- Tumores primarios diversos
  - 3.- Tumores secundarios

## MEDULA SUPRARRENAL

I.- Tumores:

- a) Feocromocitoma

- b) Neuroblastoma
- c) Ganglioneuroma

II.-Tumores del sistema quimiorreceptor.

## A) HIPERPITUITARISMO.

El hiperpituitarismo aparece en los adultos en forma de acromegalia. Esta enfermedad, como su nombre lo indica, se caracteriza por aumento de tamaño de las extremidades, engrosamientos de la piel y mucosas, hipertrofia ósea generalizada, diabetes mellitus y hemianopsia homónima.

Es frecuente así mismo la macroglosia, dato que el anestesiólogo deberá tener presente como causa posible de obstrucción respiratoria en el curso de la anestesia.

Los niños con hiperpituitarismo desarrollan gigantismo a consecuencia del incremento en el ritmo de crecimiento de la totalidad de los tejidos.

## ANESTESIA PARA INTERVENCIONES SOBRE HIPOFISIS.

Las intervenciones en la región hipofisaria suelen llevarse a cabo para extirpar tumores de la adenohipofisis, en tanto que la ablación de la hipófisis se efectúa en casos de carcinoma metastásico de mama y, aunque solo raras veces, para el tratamiento de la retinopa-

tía diabética grave. Los pacientes con tumor de la deno-hipófisis desarrollan, en grado variable, alteraciones de la función hipofisaria, afectación del quiasma y nervios-ópticos, que provocan trastornos de la visión y, con menor frecuencia, hipertensión intracraneal.

La anestesia para las intervenciones intracraneales en la glándula hipofisaria es la misma que para cualquier otra operación intracraneal que afecte la base del cerebro. Uno de los métodos habituales consiste en la administración de óxido nítrico y oxígeno por vía endotraqueal, suplementándola algunas veces con tricloroetileno o halotano. La intervención resulta algo más fácil, si la presión arterial desciende un poco, con lo cual disminuye la hemorragia, y, lo que es más importante, se reduce el volumen cerebral. En la actualidad esto se consigue muchas veces con el empleo de la respiración controlada. La reducción del tamaño cerebral se lleva a cabo mediante el empleo de soluciones hipertónicas administradas por vía intravenosa, como es el caso del manitol.

En la actualidad va siendo menos frecuente el empleo de fármacos gangliopléjicos en estas circunstancias, pero en caso de decidir su utilización hay que tener presente el peligro de lesiones cerebrales graves por la combinación de la isquemia debida al fármaco y la debida a la presión que ejercen los retractores (Aserman, -1953).

Algunas veces se ha recurrido a un grado moderado de hipotermia ( $32^{\circ}$ ) lo que no solo disminuye en forma ligera, sino que también reduce el peligro de anemia — por retractoros cuando se utiliza el bloqueo ganglionar.

La ablación de la hipófisis como tratamiento— del carcinoma metastásico de mama se lleva a cabo mediante la implantación de Litrio radiactivo.

La técnica consiste en la inserción de pequeñas cápsulas de litrio en la hipófisis a través de la pared nasofaríngea posterior y bajo control radiográfico. — También cabe la extirpación de la glándula hipofisaria — mediante el abordaje transetmoidal.

Además de la complejidad de la técnica anestésica, comunes a la intervención neuroquirúrgica en general, exigen la atención del anestesiólogo las características especiales que presentan este tipo de pacientes. Siempre que se vaya a anestesiarse en estas condiciones, la conducta que se deberá tomar es la vigilancia estrecha y exhaustiva que redundará en los resultados finales del tratamiento anestésico-quirúrgico.



## B) HIPERTIROIDISMO.

Las alteraciones en la actividad tiroidea -- traen como consecuencia cambios profundos en la función -- cardiovascular como son: aumento de la frecuencia cardia- -- ca, aumento del débito cardíaco, aumento de las ci- -- fras de eyección sistólica. Estos signos también los en- -- contramos cuando hay un exceso de la actividad simpática; por esta razón, se ha afirmado por muchos años, que el -- aumento en la circulación de las hormonas tiroideas, po- -- tencializa las acciones de las catecolaminas.

Brewter, Osgoog y King sugirieron que los cam- -- bios metabólicos y cardiovasculares en la tirotoxicosis -- no son el resultado de las hormonas tiroideas "per se" -- sino que son debidos a los efectos fisiológicos de la -- adrenalina y noradrenalina aumentados por las hormonas -- tiroideas.

Sin embargo los trabajos de Zaimis, Metaxas, -- etc; han puesto en duda estas aseveraciones al encontrar -- que las grandes respuestas presoras ocurren principalmen- -- te por la vasoconstricción periférica y no como un resul- -- tado de la sensibilidad aumentada de los casos a la adre- -- nalina y noradrenalina.

Otros autores estudiaron los músculos papilares removidos de animales hipertiroideos, llegando a la conclusión de que no había hipersensibilidad a la norepinefrina y que los cambios observados en el índice cardíaco, las cifras de eyección cardíaca y el grado de acortamiento de la fibra miocardiaca, resultan en última instancia de los efectos de la hormona tiroidea en las propiedades contráctiles intrínsecas del miocardio.

En 1968 Zaimis llegó a la conclusión de que los animales tratados con tiroxina presentan una alteración en el corazón y en la membrana celular del músculo esquelético, posiblemente como resultado de la inhibición del transporte activo.

Después de analizar toda la extensa literatura que existe sobre el hipertiroidismo, llegaron a la conclusión de que en última instancia el corazón es afectado en mayor o menor grado y que para el pre, trans y postoperatorio de nuestros pacientes, el control de este factor es decisivo.

Una de las complicaciones mas serias, pero afortunadamente poco comunes, son las crisis hipertiroideas que se presentan en asociación con enfermedad de Graves Basedow, bocio multinodular tóxico, y adenoma tóxi

co, siendo su aparición brusca en pacientes de cualquier -- edad, de uno u otro sexo en quienes la tirototoxicosis ha sido mal e insuficientemente tratada.

El factor principal suele ser la infección, el -- trauma, la emergencia quirúrgica, la cirugía, la acidosis dia -- bética, la toxemia del embarazo o el postpartum.

El cuadro clínico está dominado por manifesta -- ciones de hipermetabolismo severo, fiebre en ocasiones extre -- ma, sudoración profusa, taquicardia de origen sinusal e octó -- pica, con tensión arterial alta que puede llevar a la insufi -- ciencia cardíaca y edema agudo pulmonar, temblor e intranqui -- lidad, delirio o un estado psicótico franco, náuseas, vómito, dolor abdominal y a medida que progresa la crisis se presenta apatía estupor y coma.

Nosotros pensamos que si los receptores beta -- adrenérgicos confinados a los vasos sanguíneos de los múscu -- los esqueléticos y miocardio son afectados también por la hor -- mona tiroidea, por lo tanto los bloqueadores beta serían de -- gran utilidad en el manejo pre, trans y postoperatorio de los enfermos hipertiroideos, así como para combatir el factor car -- diaco en la crisis hipertiroidea que es capaz de ocasionar -- la muerte en última instancia.

El propanolol que es el clorhidrato de Ispro-pi-lamino-3-propan-2 ol es una aftil análogo del pronethalol, -- diez veces más potente que aquel y con pocos efectos colatera- les; no tiene acción carcinogenética.

Soluble en agua y en etanol, pero insoluble en -- disolventes no polares como el éter, benceno o acetato de eti- lo. Es sólido cristalino estable incoloro y funde a los -- -- 163-140 grados centígrados.

Es un bloqueador específico de los receptores be- ta adrenérgicos por lo que una de sus principales acciones -- farmacológicas es inhibir los efectos inotrópicos de las cate- colaminas y la estimulación simpática sobre el corazón.

El propanolol ha sido extensamente estudiado en- tre otros por Wallace y otros, quienes investigaron su efecto ele-fisiológico, concluyendo que un importante efecto del blo- queo beta adrenérgico puede juzgarse como una acción antia- -- rritmica, por la disminución de la automatacidad en el siste- ma de Purkinje.

Hay una disminución en la descarga espontánea de las células automáticas lo cuál es atribuirle a una reducción en la frecuencia de la fase espontánea de repolarización.

No hay una depresión de la conducción atrioven -  
tricular, período refractario ventricular o excitabilidad del  
músculo auricular o ventricular.

## TUMORES DE LA MEDULA SUPRARRENAL.

FEOCROMOCITOMA.- Este es un tumor hormonalmente activo. Se trata de un tumor poco frecuente y que en la mayoría de los casos su diagnóstico pasa inadvertido. En el 70% de los casos el feocromocitoma sólo se diagnostica en la necropsia.

Estos tumores secretan hacia la circulación una cantidad excesiva de adrenalina y noradrenalina, en proporción variable según los casos y las características clínicas de cada caso en particular dependen del grado de predominio de una u otra de las dos sustancias.

Los signos clínicos para establecer la diferencia entre el feocromocitoma y la hipertensión esencial son:

- A).- Exceso de sudoración.
- B).- Fenómenos vasomotores periféricos (sobre todo vasoconstricción).
- C).- Hipertemia.
- D).- Hiperglucemia en ayunas.
- E).- Metabolismo basal de + 20 o más.
- F).- Taquicardia e hipotensión postural.
- G).- Glucosurias.
- H).- Hipertensión paroxística.

En el feocromocitoma los ataques de hipertensión se intensifican cada vez hasta llegar a la hemorragia cerebral o a la insuficiencia cardiaca. Los más frecuentes es que el tumor sea unilateral, aunque se ha podido comprobar que en uno de cada 14 casos es bilateral.

El diagnostico del feocromocitoma se establece no solamente mediante la exploración clínica y las diversas técnicas radiológicas, sino también con determinadas pruebas farmacológicas, de tres tipos diferentes:

El primero es provocativo y peligroso excepto en pacientes normotensos y consiste en la inyección de fármacos que causan una mayor descarga substancias presoras. La más utilizada para estos fines es la histamina. Cuando la prueba es positiva se produce una rápida elevación de la presión arterial despues de escasos minutos de la inyección.

El segundo tipo de prueba consiste en la administración de un bloqueador adrenérgico que inhiba la acción de la adrenalina. El fármaco utilizado para este fin es la fenotolamina. Cuando la prueba es positiva se produce un acentuado descenso de la presión arterial.

En la tercera prueba se efectúa la determinación

del nivel sanguíneo de catecolaminas o un ensayo biológico -- de las sustancias urinarias que sean producto de desintegración de la adrenalina. Los resultados de estas determinaciones pueden ser útiles cuando las demás hallan fallado.



## PREPARACION Y TRATAMIENTO GENERAL PREOPERATORIO

Una vez hecho el diagnostico, es necesario proceder a una preparaci3n preoperatoria correcta de estos enfermos, con el fin de llevar una estabilidad cardiovascular en el transoperatorio. Para conseguir estos objetivos se deber3n seguir las siguientes normas.

A).- Administraci3n de alfa-metiltirosina, sustancia que posee acci3n inhibitora sobre la formaci3n de adrenalina de la m3dula suprarrenal.

Con esta medida, la presi3n arterial suele des-ender. Pero cuando el nivel tensional se considera a un alto, se administrar3 fenoxibenzamina por v3a oral o bien fentolamina, ergotamina, o talazolina. Pero de estos bloqueadores alfa, la fenoxibenzamina posee una acci3n m3s duradera que la fentolamina. Al parecer, una d3sis 3nica de 50 miligramos de fenoxibenzamina es eficaz incluso hasta 24 horas, en tanto que el efecto de 5 miligramos de fentolamina se desbanece ya al cabo de una hora y en ocasiones hasta en un perri3do de 5' a 10'. En caso de la posible aparici3n de arritmias cardiacas, cabe la posibilidad de ensayar la administraci3n de d3sis reducidas de propranolol, que es bloqueador beta.

B).- Un control eficaz de la hipertensi3n duran-

te algun tiempo antes de que el enfermo sea intervenido permitirá la expansión adecuada del volumen circulatorio. Disminuyendo con ello la presentación de hipo tensiones severas durante el transoperatorio.

C).- Los elementos niveles circulantes de adrenalina provocan en algunos casos hiperglucemias, que si se acompañan de glucosuria nos obligará en ocasiones a administrar insulina.

D).- La sedación con los fármacos habituales y los cuidados de enfermería en un ambiente tranquilo son, por supuesto dos medidas obligadas.

La fenoxibezamina se suspenderá 24 horas antes de la intervención, para que su efecto desaparezca inmediatamente antes de esta. En caso necesario se reemplaza la fentolamina, de acción mucho más breve, que en consecuencia, permite un mejor control de la presión arterial en el momento de la operación.

Dos horas antes de la operación se administrará una inyección intramuscular de fentolamina y se conduce al paciente al quirófano en el estado más tranquilo que sea posible, procurando con especial cuidado que el manejo y transporte del enfermo se realice sin ejercer presión sobre las fosas

lumbares. No procederá en este caso la administración de atropina.\*

## INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA.

La inducción será lo más suave posible, utilizando para este fin un barbitúrico intravenoso, y luego se instaurará la forma hoy habitual de anestesia con intubación endotraqueal, un relajante y ventilación controlada.

En estos casos pocas de las sustancias usualmente empleadas en anestesia dejan de presentar serios inconvenientes. El óxido nitroso implica el peligro de hipoxia, la cual es un poderoso estimulante de la médula suprarrenal. El ciclopropano, el cloroformo y el tricloetileno han sido descartados por afectar al corazón y la circulación periférica sobre todo cuando hay adrenalina circulante. El éter estimula la secreción refleja de adrenalina. La tubocurarina agrava la hipertensión ya que provoca la liberación de histamina. La galamina también produce los mismo efectos através de una taquicardia acentuada. El halothano origina arritmias en presencia de adrenalina, aunque en estos casos cabe prevenir tal inconveniente mediante la administración previa de un bloqueador beta como el propanolol.

La combinación de óxido nitroso con un relajante

con la adición de analgésico o un gas como el halothaco nos dá satisfactorios resultados.

Los peligros que se originan no se deben al empleo de una u otra substancia sino por la hipertensión consecutiva al manejo de la glándula y por la hipotensión debida a la ligadura de los vasos.

Durante la cirugía del feocromocitoma el paciente está expuesto a varios peligros, que es posible reducir considerablemente mediante una preparación preoperatoria adecuada.

Las secreciones de la glándula tienden a experimentar un aumento notable no sólo por el estímulo que supone la inervación o la anestesia, sino también por la manipulación de la propia glándula. Así pues, en breve tiempo puede producirse el paso de una cantidad excesiva a la circulación de adrenalina y noradrenalina que provoque graves e inesperados ascensos de la presión arterial hasta el punto de originar a veces una muerte súbita. Una vez extirpado el tumor y ligados los vasos, es frecuente comprobar un descenso brusco de la presión arterial capaz de originar una muerte inmediata o desencadenar lesiones cerebrales y renales irreparables. También en el período postoperatorio se presenta a veces una hipotensión de graves consecuencias.

Además de conocer estos dos peligros fundamentales, el anestesiólogo deberá tomar en cuenta los siguientes puntos: la relajación muscular completa es esencial para el buen acceso y exposición de las zonas dificultosas; en el curso de estas intervenciones es posible que se produzca un neumotórax ya que, para un mejor acceso, suele researse la XII costilla; la hipoxia y la hipercapnea constituyen un poderoso estímulo para la secreción medular, por lo cuál deberá de evitarse al máximo.

La fentolamina debe estar siempre al alcance de la mano, a fin de contrarrestar cualquier elevación brusca de la presión arterial. Por otra parte es indispensable en estos pacientes un control continuo de la presión venosa central (PVC), que permita corregir cualquier hipotensión asociada a una PVC baja o en descenso mediante la perfusión de líquidos por vía intravenosa. Se ha comprobado (Cooperman, Engelman y Mann, 1967) que al final de la intervención, la mayoría de estos enfermos han precisado un exceso de dos litros de líquidos intravenosos sobre las pérdidas de líquidos calculadas. Si este detalle está presente en mente del anestesiólogo, sólo en raras ocasiones tendrá que recurrir a los vasopresores para controlar la hipotensión.

El anestesiólogo, por otra parte, no debe extremar su celo en sus intentos de controlar la presión arterial para evitar entablar una batalla con dominio alterno. Mientras se mantenga bajo observación continua el estado del pa-

ciente, puede tolerarse con escaso riesgo un margen bastante amplio de fluctuación.

Si se utiliza noradrenalina hay que recordar determinados aspectos clínicos inherentes a su uso. Se han descrito algunos casos de necrosis hística debida a la intensa vasoconstricción que sigue al escape de la solución de noradrenalina alrededor del punto de inyección venosa o a la difusión de la misma substancia a lo largo de la pared de la vena.

Es preciso evitar con todo cuidado que se produzcan estos escapes y que la concentración de noradrenalina sea demasiado elevada. Puede lograrse una concentración aceptable, añadiendo 4 ml de la solución existente en el comercio (1.1:000) por litro de dextrosa al 5%. En caso de una vasoconstricción local parece ser que la infiltración inmediata de acetilcolina basta para que ceda la situación.

El empleo prolongado de noradrenalina sólo es necesario en raras ocasiones, cuando el paciente ha sido preparado en forma adecuada en el preoperatorio. No es aconsejable utilizarla como vasopresor durante un tiempo prolongado, ya que, al igual que la adrenalina, tiene acción gangliopléjica.

Es ya conocida la dificultad por otra parte, la-

supresión de la noradrenalina a un paciente despues de haber sele administrado durante muchas horas. Parece ser que duran te la perfusión de noradrenalina las paredes arteriales cap - tan la substancia hasta alcanzar un punto en que dejan de ser sensibles a ella. Sin embargo, cabe obtener todavia una res- puesta presora mediante la administración de fármacos que li- beran la noradrenalina de las paredes arteriales o venosas- - (Burn y Rand).

En el primer grupo figuran las substancias como- la metilamfetamina (Methedrine). Y la mefentermina (Mephine- Sulphate).

En el segundo grupo figuran los derivados de la- etanolamina, como el metaraminol (Aramine Bitartrate) y la me toxamina (Vasoxine).

Cuando la perfusión de noradrenalina no logre -- ya mantener la presión arterial, los fármacos deben de admi- nistrarse de preferencia en el orden citado.

Por otra parte cabe hacer mención al auge que ha tomado en los últimos tiempos el empleo de la dopamina para - el mantenimiento de la presión arterial. Siendo utilizada- - tanto en las unidades de terapia intensiva como en el manejo-

transanestésico de la cirugía de estos pacientes.

La dopamina posee distintas sistémicas y territoriales sobre la presión arterial, el inotropismo las resistencias periféricas, el flujo mesentérico, el coronario, y el flujo y la función renal, se ha sugerido que la dopamina puede tener una actividad de tipo beta por un lado y acciones de tipo alfa por otro. Esto significa que su actividad es en realidad distinta a la de otras aminas, quizás debido a la existencia de receptores dopaminérgicos específicos.

La dopamina administrada a grandes dosis, tiene efectos tóxicos similares a otras aminas simpáticas. Sus principales manifestaciones clínicas son de hiperactividad adrenérgica y han sido descritas la aparición de disnea, palpitación, cefalalgia y náusea.

Al extirpar esta clase de tumores es inevitable llevarse una porción variable de corteza suprarrenal, y en caso de tumores bilaterales la cantidad de corteza que queda después de la intervención es a veces muy escasa. En tales circunstancias la hidrocortizona debe ser administrada con generosidad, y siempre que se considere necesario, seguir con ella después de la intervención.

La muerte sobreviene en los enfermos afectados de-



feocromocitoma, suele acontecer durante la intervención o en los dos días siguientes. Su causa inmediata consiste en una hipotensión irreversible o una crisis hipertensiva paroxística que desemboca en insuficiencia cardíaca aguda o hemorragia cerebral.

## CAPITULO VI

## INVESTIGACION CLINICA DE AGENTES ADRENERGICOS

A continuación se hace una evaluación de los resultados de la acción de las drogas adrenérgicas en un grupo de pacientes con diagnóstico de patología de tiroides y Feocromocitoma, estudiados en el Hospital Colonia de los FF.CC.N de M, los cuales fueron sometidos a anestesia general para el tratamiento quirúrgico indicado.

### MATERIAL Y METODO.

El número de casos estudiados fue de 18 con los siguientes diagnósticos:

Socio nodular	6
Tiroiditis	3
Carcinoma tiroideo	1
Adenoma de tiroides	6
Feocromocitoma	3
Enfermedad de Graves-Basedow	1

Dos de los pacientes cursaron con dos padecimientos asociados. Las edades fluctuaron entre 24 y 50 años, con edad promedio de 29.7 años. El sexo femenino tuvo una mayor prevalencia (77.7%), sobre el sexo masculino (22.3%).

AGENTES ADRENERGICOS

PROMEDIOS

TA

PULSO

NÚMERO	EDAD	SEXO	DIAGNÓSTICO	ORIGENACION	TEC. ANEST.	PRE			TRANS			POST			RESULTADOS	OBSERV.
						PRE	TRANS	POST	PRE	TRANS	POST	PRE	TRANS	POST		
1	28	F	Quemada de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>				Ninguno					normales		subjetivos
2	20	F	Quemada de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>				Ninguno					normales		subjetivos
3	48	F	Quemada de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>				Ninguno					normales		subjetivos
4	24	F	Quemada de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>				Ninguno					normales		subjetivos
5	29	F	Quemada de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>				Ninguno					normales		subjetivos
6	41	F	Quemada de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>				Ninguno					normales		subjetivos
7	27	F	Amputación de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>	Anal. Emp. debe	Proprietas 2 mg	00	100/70	100/70	105	60	75			normales
8	30	F	Amputación de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>	Anal. Emp. debe	Proprietas 1V 2 mg	00	100/70	100/70	120	72	72			normales
9	22	F	Amputación de manos derechas	Amputadas debe	General Fibul + P <sub>2</sub>	Anal. Emp. debe	Proprietas 1V 2 mg	00	100/70	100/70	110	60	60			normales





El tiempo promedio de operación fue de dos horas.

#### RESULTADOS:

Se estudiaron 18 casos con edad promedio de — 29.7 años.

Sexo femenino	14 casos
Sexo masculino	4 casos

Todos fueron sometidos a anestesia general empleando en la inducción Tiopental sódico y Succinil colina por vía endovenosa y durante el transoperatorio. Intubación endotraqueal, con ventilación controlada manual.— El anestésico de base fue Halothane y oxígeno a 4 litros por minuto. La aplicación de las drogas beta bloqueadoras estuvo en relación a la frecuencia del pulso antes y durante la operación. Las dosis se administraron por vía endovenosa, variaron de 0.5 mg a 2 mg como máximo, en el preanestésico y de 0.5 a 1.5 mg en el transanestésico. No hubo indicación en el postoperatorio. Las dosis de beta bloqueadores estuvieron en relación a la respuesta.

## COMENTARIO

El empleo de las drogas beta bloqueadoras es un gran avance para el control de las alteraciones cardiovascular<sub>u</sub>s en pacientes con hipertiroidismo y feocromocitoma.

Anteriormente al empleo de estas drogas, el problema radicaba en la falta de control durante el transoperatorio, de las grandes liberaciones de catecolaminas en el torrente circulatorio que repercutía en forma de "crisis" sobre el sistema cardiovascular con resultados, en la mayoría, de fibrilación ventricular aunada a los agentes anestésicos generales. Los resultados eran catastróficos. En la actualidad esos problemas se han superado.

De los 18 casos estudiados, quince tenían diagnóstico de patología tiroidea y tres de feocromocitoma.

En la evaluación del manejo anestésico-quirúrgico, el enfoque fue observar el control hormonal tiroideo y de médula suprarrenal.

De los pacientes con trastornos tiroideos

(15 casos), la mayoría (67%) llegaron a la sala de operaciones controlados y solo 5 casos (33%) con crisis hipertiroidea, siendo necesario aplicarles Propranolol (ver cuadro), inmediatamente antes de la inducción y en el transanestésico.

De los 3 casos de feocromocitoma, se aplicó beta bloqueador en el transoperatorio solo en un caso, (feocromocitoma bilateral), momentos antes de la extirpación de la segunda suprarrenal, debido a la gran liberación catecolamínica que se manifestó en hipertensión arterial acentuada (190/110), aumento de la frecuencia del pulso (120 por minuto), acompañada de arritmia importante (extrasístoles).

En la actualidad se debe tener presente que para los pacientes con patología endócrina en que el tratamiento es quirúrgico, el médico anestesiólogo debe tener las bases necesarias en forma amplia, de la fisiología de cada caso y a la vez estar conciente de la farmacología y farmacodinamia de las drogas en general que se emplean en anestesia y en forma particular de los agentes adrenérgicos, ya que son un gran avance para la anestesia de la actualidad.



## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Augustin H.J.; et al, The vasoconstrictive effect of Dopamine in the isolated perfused rat kidney, after catecholamine depletion; Res. Exp. Med. (Berl), 169 - (1): 1-5; Apr. 77
- 2.- Axelrod J; Catecholamines and hipertensión. Clin. - - Sci. Mol. Med. 51 Suppl. 3: 415-42, Ls, Dec. 76
- 3.- Björklund A; Aspects on the functional anatomy of the central catecholamine systems; Acta Neurol. Scand. - - (Suppl) 55 (64): 80-4, 1977.
- 4.- Carrasco Jiménez M.S. et al. Biosynthesis of catecholamines. Currents concepts review; Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 24 (2): 126-37; Mar. 77
- 5.- Collins V.J.; Pruebas de función simpática; 1968.
- 6.- Chávez Lara B. et al; Plasma catecholamines; values - in normal subjects and its use the localization of - pheochromocitoma; Arch. Inst. Cardiol. Mex; 47 (2) - 151-9; Mar-Apr. 77

- 7.- Christensen N.J.; Plasma catecholamines and arterial-hypertension; Act. Med. Scand. (Suppl), (602): 57-60; 1976.
- 8.- De Champlin J, et al; Lack of correlation between -- age and circulating catecholamines in hypertensive -- patients; N. Engl. J. Med. 297 (12): 572-22; sep. 77.
- 9.- De Luca I. et al; Catecholamines and electromechani-- cal systole in the initial phase of myocardial infarct; Minerva Cardioangiol 23 (1); 91-5; Jan 77.
- 10.- Duggett P; Integrated concentrations of catecholamines in pheochromocytoma; Lancet 1 (8008): 447-51, Feb. 77.
- 11.- Echeverría D.M. et al; Cytochemical study on the me-- chanism of secretion of catecholamines; Acta Anat. -- (Basel) 100 (1); 51-60, 1978.
- 12.- Filizewski M. et al; Biosynthesis of catecholamines, -- uptake of 3H-noreadrenaline, and reactivity of cardin-- vascular system of the rat after chronic and acute -- treatment with a new antidepressant agent, DFC-45; Pol. J. Pharm. 27 (1): 23-9; Jan. Feb. 77.

- 13.- Gibson C.J. et al; Physiological control of brain -- catechol synthesis by brain tyrosine concentration. - .  
Byochem. Pharmacol. 26 (12): 1137-42. Jun. 77.
- 14.- Sierlich H.N.; Effect of the beta receptor blocka--  
dor propranolol (Dociton) on the plasma concentration  
of catecholamines in patients with hipertensi3n; - -  
Verti Glach Ges. Inn. Med. 82 Pf 2: 1316-8, 1976.
- 15.- Berman L.S.; y Gilman A; F3rmacos simpaticomim3ti--  
cos; 1974.
- 16.- Gray T.S.; y Nunn J.F.; Anestesia en enfermedades --  
de la tiroides y gl3ndulas suprarrenales; 1975.
- 17.- [illegible] et al; Correlation between hypothalamic --  
[illegible] synthesis and other stress induced --  
[illegible]; Neuroendocrinology 21 (3): 236-46; -
- 18.- [illegible] J. et al; Correlation between the dopamine--  
[illegible] activity and the level of plasma --  
[illegible] during muscular exercise; C.R. Soc. --  
[illegible], 170 (5): 1042-6 1976.



- 19.- Kopin I.J. Catecholamines, adrenergic hormones and stress; Hosp. Prac. 11 (3): 49-55; Mar. 76
- 20.- Koslow S.H.; Dopamine and other catecholamine containing SIF cells; Biochem. Psychopharmacol. 16: - - 553-6; 1977.
- 21.- Litter M; Fisiología del sistema nervioso autónomo; - 1948.
- 22.- Litter M; Farmacología del sistema nervioso autónomo; 1948.
- 23.- Lokhandwala M.F. et al; Effects of several catecholamines on sympathetic transmission to the myocardium role of presynaptic alpha-adrenoceptors; Eur. J. - - Pharmacol. 42 (3) 257-65; Apr. 77.
- 24.- Pinder R.M. et al; Almiterol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma; Drugs 14 (2): 81-104; Aug 77.
- 25.- Serrano P.A. Catecolaminas, conceptos actuales; 1973.

- 26.- Skrabanek; Catecholamines cause the hypercalciuria - and hypercalcaemia in pheochromocytoma and in hyperthyroidism; P. Med. Hypotheses 3 (2): 59-62; Mar. Apr.-77.
- 27.- Steranke L. et al; Temporal effects of p-chloamphetamine on catecholamine synthesis; Eur. J. Pharmacol; 45 (1): 83-6; Sep. 77.
- 28.- Catecholamines in essential Hypertensión; Lancet 1 - (8021): 1088 90; May. 77.
- 29.- Simposium sobre la acción de los bloqueadores beta - adrenérgicos en las manifestaciones clínicas de la - insuficiencia coronaria; Soc. Médica del Hosp. General de la S.S.A. Mayo 1973.
- 30.- Dopamina: la tercera amina endógena; Gaceta Médica - de México; Vol. 103 No. 1; 1972.
- 31.- Test for pheochromocytoma; Arch. Dis. Child; 39: - - 168; 1964.