
SECCIÓN II:

CAPITULO 9

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA SIMPATICO O ADRENERGICO

Malgor-Valsecia

INTRODUCCIÓN

Las fibras preganglionares del simpático terminan en la unión neuroefectora, con una serie de ramificaciones que contienen dilataciones llamadas **varicosidades, botones o terminales adrenérgicos**. Estos botones adrenérgicos constituyen el sitio real de la sinapsis neuroefectora.

Cada fibra adrenérgica puede hacer conexión sináptica con muchas células efectoras a través de dichas varicosidades, habiéndose estimado (en microscopía electrónica o de fluorescencia) que un solo axón terminal puede llegar a inervar o hacer sinapsis con 25.000 células efectoras.

El botón adrenérgico es la terminación axonal y en su interior existen gránulos específicos llamados **gránulos adrenérgicos o vesícula granular adrenérgica**, de 400 a 500 Å de diámetro delimitadas, en medio del axoplasma, por una membrana celular. El gránulo adrenérgico constituye el lugar final de síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor adrenérgico. El neurotransmisor que se

libera en la inmensa mayoría de las fibras postganglionares del simpático es la NA (noradrenalina o norepinefrina). La NA también se libera en algunas estructuras del SNC. La DA (dopamina) es el neurotransmisor que se libera predominantemente en el sistema extrapiramidal y también en otros sitios del SNC y en la periferia. La A (adrenalina o epinefrina) es el neurotransmisor de la medula suprarrenal principalmente. La presencia o ausencia de las enzimas específicas en los procesos biosintéticos finales determinará que en la terminal adrenérgica se forme NA, DA o AD.

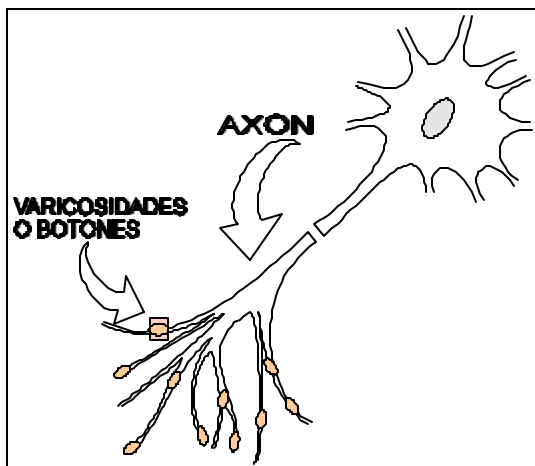
SÍNTESIS DE NEUROTRANSMISORES ADRENERGICOS

La síntesis de los neurotransmisores adrenérgicos se lleva a cabo a partir del aminoácido fenilalanina o directamente a partir de la tirosina. La demostración final fue realizada por Gurin o Delluva en 1947, administrando fenilalanina marcada radiactivamente a ratas obteniendo finalmente adrenalina radiactiva de la médula suprarrenal de las mismas.

El grupo **catecol** es el anillo bencénico con dos oxhidrilos sustituyentes. Las **catecolaminas** son derivadas del grupo catecol con un grupo amino en la cadena lateral. Los neurotransmisores adrenérgicos son catecolaminas. Del proceso biosintético debemos destacar los siguientes hechos fundamentales:

a. Fenilalanina → Tirosina

La tirosina es un aminoácido normal que se encuentra en cualquier dieta y es captada de la circulación, por un proceso de transporte activo, hacia el interior axonal. La tirosina tam-



bién puede ser sintetizada en el organismo a partir de la fenilalanina, transformación captada por una hidroxilasa oxidasa que introduce un grupo oxhidrilo en posición *para* del anillo bencénico. La hidroxilasa de fenilalanina es la enzima que no existe en la enfermedad congénita fenilcetonuria. La hidroxilación de la tirosina da origen a las catecolaminas. Otras vías metabólicas dan origen a partir de la tirosina a: Tiroxina, p-hidroxifenipituvato, melanina, ácido homogentísico y otras proteínas.

b. **Tirosina —> DOPA :**

La segunda reacción en el proceso biosintético de las catecolaminas consiste en la introducción de un segundo OH en el anillo bencénico de la tirosina formándose 3,4, dihidroxifenilalanina o DOPA por la acción de la enzima **tirosin hidroxilasa**. Esta enzima es la más específica y constituye el factor limitante del proceso biosintético por su reacción lenta y porque se inhibe por los productos finales de la síntesis: NA, DA y el metabolito DOPEG (dihidroxifenilglicol). La tirosina hidroxilasa requiere como cofactores O_2 molecular, Fe^{++} y una tetrahidropteridina y se encuentra en la fracción citoplasmática soluble de la terminal axonal. La tirosina hidroxilasa es estereoespecífica solo hidroliza la L-tirosina convirtiéndose en L-DOPA. La inhibición por los productos finales de la síntesis constituye un servomecanismo de autorregulación. Existen varios inhibidores de la tirosinhidroxilasa, como algunos análogos de la tirosina y fenilalanina: La metilparatirosina, metiliodotirosina, metilfenilalanina y quelantes del Fe^{++} . La metilparatirosina es el único inhibidor que se utiliza en terapéutica para reducir la producción de catecolaminas en pacientes con feocromocitoma. La nefrotoxicidad reduce su utilidad terapéutica.

c. **DOPA —> Dopamina :**

El tercer paso en la síntesis de catecolaminas consiste en la formación de DOPAMINA a partir de la DOPA por acción de la DOPA-decarboxilasa. Esta enzima requiere fosfato de piridoxal (Vitamina B6) como cofactor. La acción enzimática origina la pérdida de la función ácida de la cadena lateral y la formación de dopamina.

La DOPA-decarboxilasa es una enzima con poca especificidad de sustrato, en realidad es una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos levógiros. Actúa sobre el L-hidroxitriptofano formando 5-hidroxitriptamina o serotonina, so-

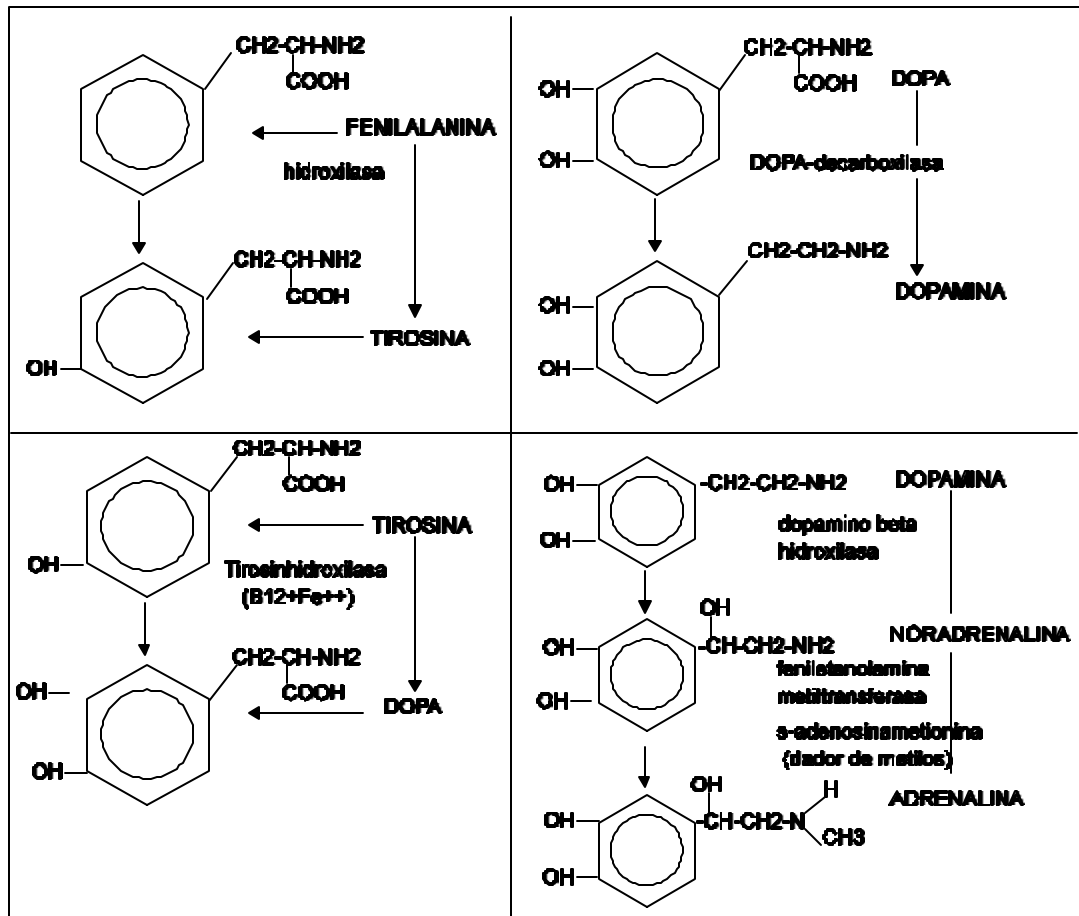
bre la fenilalanina dando feniletilamina, sobre la L-tirosina formando tiramina, etc.

La actividad de la DOPA-decarboxilasa es importante, debido a que origina tiramina, esto ocurre normalmente en escasa proporción. La tiramina formada ingresa al gránulo adrenérgico, como la dopamina, y en el interior del gránulo sufre la hidroxilación por la acción de la dopamino-beta-hidroxilasa y se transforma en **octopamina**. Esta octopamina comparte los sitios de almacenamiento con la NA y se libera con la misma como **co-transmisor**. Normalmente la octopamina constituye el 5% de la cantidad de NA, aproximadamente.

La tiramina es un excelente sustrato para la MAO que la metaboliza inmediatamente y por ello los niveles endógenos son bajos (de tiramina y octopamina), muy difíciles de detectar con los procedimientos analíticos comunes. La acción hipotensora de los inhibidores de la MAO (IMAO) se explica parcialmente por este mecanismo. En pacientes tratados con IMAO la tiramina no es metabolizada lo que permite la acumulación de grandes cantidades de octopamina en el gránulo adrenérgico, desplazando a la NA de los sitios de almacenamiento y descargándolos por estímulo nervioso.

La octopamina actúa como falso neurotransmisor sobre los receptores β_1 adrenérgicos postsinápticos con efectos marcadamente menores que los de la NA. Esta acción simpaticolítica parcial origina la hipotensión.

La DOPA-decarboxilasa también decarboxila la alfa-metil-dopa, agente antihipertensivo que se transforma en alfa-metildopamina y ésta por acción de la dopamina- β -hidroxilasa (DBH) en α -metil-noradrenalina. Este es un falso neurotransmisor que activa los receptores α_2 presinápticos sobre todo a nivel central, produciendo una inhibición de la liberación de NA ante estímulos nerviosos y la acción hipotensora consecuente. La DOPA, en su forma levógira (L-DOPA) se administra en dosis elevadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la que existe una deficiencia nigroestriatal de dopamina.



.Dopamina → Noradrenalina

Las etapas anteriores del proceso biosintético de catecolaminas ocurren en el axoplasma donde se encuentran las enzimas necesarias y sus cofactores.

La dopamina formada ingresa al gránulo adrenérgico por un mecanismo de transporte que es Mg-ATP dependiente. Solamente los compuestos decarboxilados pueden ingresar al gránulo por este mecanismo. La dopamina sufre una hidroxilación en posición β , por la enzima dopamino- β -hidroxilasa presente en el interior del gránulo adrenérgico formando NA. Los nervios dopaminérgicos carecen de esta enzima y entonces la dopamina se almacena en el gránulo y es luego liberada al espacio intersináptico por el estímulo nervioso. La DBH puede también hidroxilar a la tiramina dando octopamina y a la α -metil-dopamina en α -metil-noradrenalina, los que son falsos neurotransmisores. La DBH requiere ácido ascórbico como cofactor y O_2 molecular. Tiene cobre en su molécula y por ello puede ser inhibida

por agentes quelantes del cobre como el disulfiram y su metabolito dietiltiocarbamato.

e. Noradrenalina → Adrenalina

En la médula suprarrenal casi toda la NA sale de los gránulos y en plasma es metilada por la enzima feniletanolamina metiltransferasa. Esta enzima utiliza como cofactor un dador de metilos, la Sadenosil-metionina. La AD formada ingresa a estos gránulos específicos donde se almacena hasta su liberación.

f. Todas las enzimas que participan en la síntesis de catecolaminas son sintetizadas en el cuerpo neuronal, en el retículo endoplásmico y luego son transportadas por el axoplasma hasta la terminal adrenérgica. El transporte axonal de la tirosinhidroxilasa es lento (1 a 3 mm/día), en cambio el transporte de la DBH es mucho más rápido (1 a 10 mm/hora).

Los gránulos adrenérgicos son también sintetizados en las neuronas y migran luego de su formación por los axones hasta las varicosidades. En el axoplasma existen sistemas microtubulares que facilitan el transporte.

COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DEL GRÁNULO ADRENERGICO

Los gránulos adrenérgicos contienen una concentración elevada de catecolaminas, estimada en un 21% de su peso seco. Contienen también ATP, proteínas específicas llamadas cromograninas y la enzima dopamino- β -hidroxilasa. Existen dos cromograninas: La cromogranina A, ácida de un PM de 70,000 y la cromogranina B de un PM menor y de menor concentración en el gránulo. Sus funciones no fueron aún establecidas claramente. La presencia de cromograninas ha sido también demostrada en una amplia variedad de tejidos neuroendócrinos (hipófisis, páncreas, intestino delgado, tiroides, hipotálamo, glándula pineal) y en varias áreas del SNC. En la membrana del gránulo adrenérgico fue demostrada la presencia de una proteína transportadora de catecolaminas (PM 45,000-70,000) y dos tipos de ATPasa de acción en el transporte activo. Tienen funciones en el proceso de recaptación granular de catecolaminas. La NA intragranular se ubica formando dos depósitos que mantienen un equilibrio entre sí:

a-Depósito de reserva: Formado por NA y ATP. En una proporción de 4 moléculas de NA por cada una de ATP y cromograninas, formando un complejo catecolaminas-proteína-nucleótido, también calcio.

b- Depósito móvil intragranular de NA: Contiene moléculas libres de NA, en condiciones de activar los receptores fácilmente al ser liberadas al espacio intersináptico, es el depósito funcionalmente activo.

El equilibrio que se mantiene entre ambos depósitos determina que moléculas de NA del depósito de reserva se liberen y pasen a formar parte del depósito móvil, cuando el estímulo nervioso libera NA al espacio intersináptico. el depósito de reserva servirá para recargar en forma permanente el depósito móvil intragranular funcionalmente activo. A su vez el depósito de reserva se recarga con la NA proveniente de la síntesis y de la recaptación.

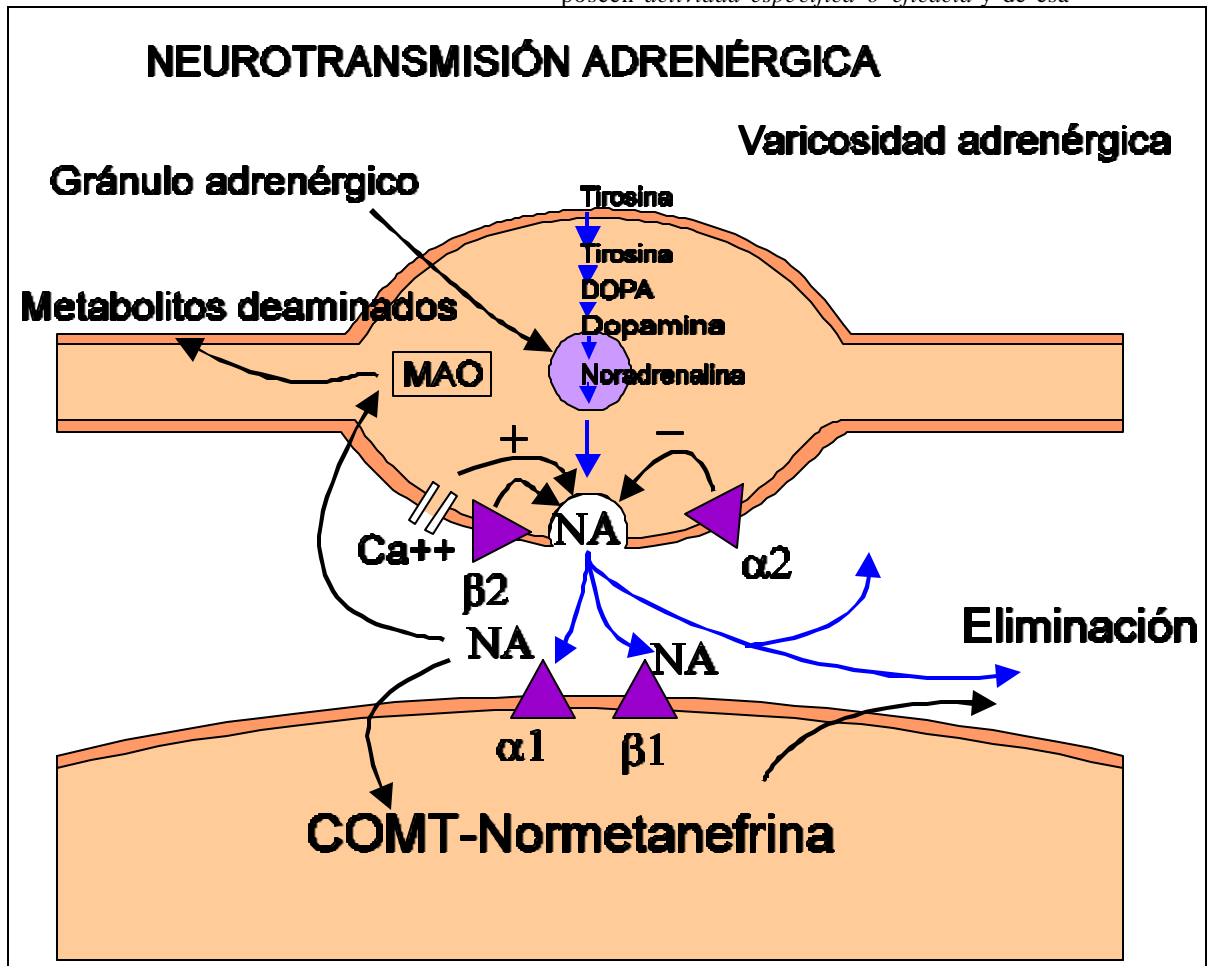
En la médula suprarrenal, la NA de los gránulos sale al axoplasma donde es metilada y transformada en adrenalina por la enzima fenil-etanolamina-metil-transferasa, que allí existe. La AD así sintetizada reingresa a otros gránulos que contienen AD. En adultos normales el 80% de las catecolaminas de la médula supra-

renal es AD. La enzima fenil-etanolamina-metiltransferasa es inducida en su síntesis por el glucocorticoide cortisol. Este llega a la médula suprarrenal en altas concentraciones a través del sistema vascular portal de la glándula suprarrenal. En las células cromafines el cortisol induce la síntesis de la enzima que finalmente se ubica en el axoplasma. De esta manera en casos de stress se incrementa la secreción de ACTH aumentando la producción y secreción de cortisol y este paralelamente incrementa la síntesis de AD (síndrome general de adaptación).

La cantidad de noradrenalina es regulada a través de un mecanismo de retroalimentación negativa con inhibición de la enzima tirosin-hidroxilasa. Esta enzima es inhibida por el producto final de la síntesis, NA y algunos metabolitos presentes en el axoplasma. Así una baja concentración de NA estimulará la actividad enzimática y viceversa.

LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

La liberación del neurotransmisor se produce por la despolarización neuronal por la llegada del potencial de acción del nervio. La despolarización ocasiona un incremento de la permeabilidad axonal de la membrana al calcio elevando en forma transitoria la concentración axoplasmática del mismo. El cambio de la permeabilidad de la membrana axonal consiste en un cambio conformacional en las proteínas de la membrana permitiendo la apertura de canales de calcio y el ingreso del mismo favorecido por el gradiente electroquímico. Ello permite el adosamiento de la membrana granular con la axonal, seguido a la fusión de ambas y la producción de una solución de continuidad transitoria entre el compartimiento granular y el espacio intersináptico se produce la exocitosis. De esta manera el contenido intragranular soluble es expulsado produciéndose la salida del neurotransmisor. El proceso de la exocitosis es continuado por otro proceso de sentido inverso, la **endocitosis**, por el cual vuelve a cerrarse la membrana granular y reingresa la vesícula o gránulo al interior de la terminal. Luego de la exocitosis la membrana granular se incorpora a la membrana celular axonal. Constituye un proceso mediante el cual posteriormente la membrana granular es internalizada y reutilizada para la formación de nuevos gránulos adrenérgicos.



La tirosina ingresa al gránulo por transporte activo en el axoplasma donde se transforma en DOPA por acción de la tirosina-hidroxilasa. La DOPA se convierte en Dopamina por la dopa-decarboxilasa e ingresa al gránulo adrenérgico allí se transforma en noradrenalina por la dopamino βhidroxilasa. La llegada del potencial de acción induce el ingreso de Ca^{++} y la exocitosis de la NA que activa los receptores $\alpha 1$, $\beta 1$, $\alpha 2$ y $\beta 2$. La acción de la NA termina por recaptación activa (bomba de aminas) y por metabolización por acción de la MAO y la COMT

manera desencadenan los cambios intracelulares que en definitiva constituyen las acciones fisiofarmacológicas de esos agentes. Los cambios o influencias que se promueven por la acción de los receptores son diferentes de acuerdo al tipo de receptor activado y a la célula o tejido efector (efectos adrenérgicos).

RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Pueden clasificarse en los siguientes grupos:

a-Receptores adrenérgicos alfa: $\alpha 1$ postsináptico, $\alpha 2$ pre y postsinápticos.

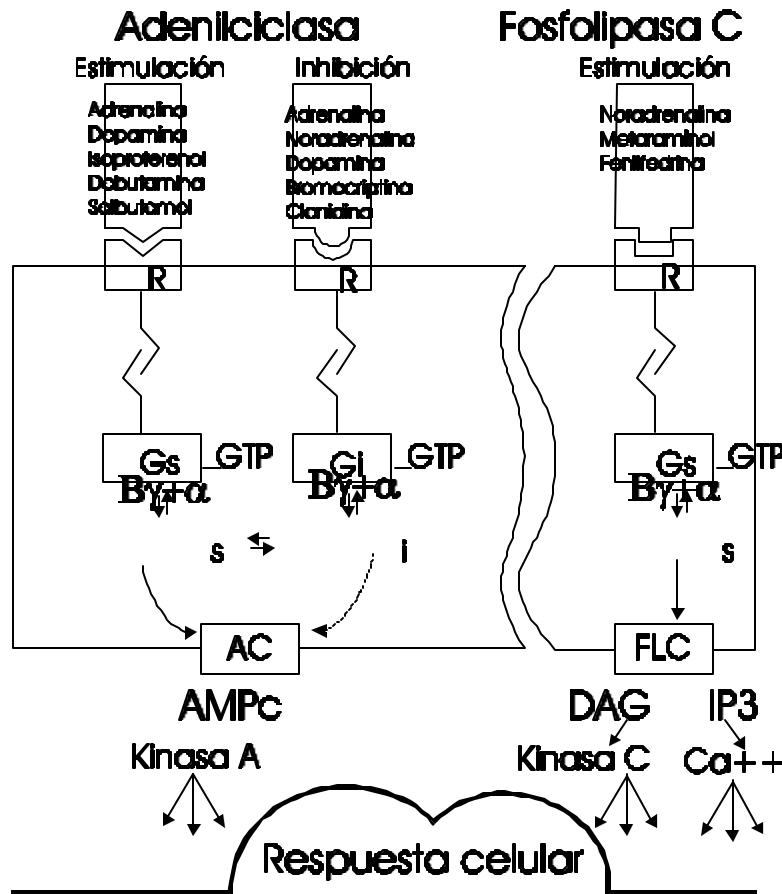
b-Receptores adrenérgicos β (beta): $\beta 1$ cardiosselectivos, $\beta 2$ broncodilatadores, $\beta 3$ lipolíticos y $\beta 2$ -presinápticos.

c-Receptores dopaminérgicos: En general son postsinápticos, aunque pueden localizarse presinápticamente en algunas regiones. Los D1 y D2 están localizados en SNC y a nivel periférico.

INTERACCIÓN DEL NEUROTRANSMISOR CON LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

El neurotransmisor volcado al espacio intersináptico interacciona en forma rápida, transitoria y reversible con los receptores alfa y beta adrenérgicos y/o dopaminérgicos.

La NA, DA o AD a través de la *afinidad química* que poseen se combinan con el receptor, también



Mecanismo de acción de drogas simpaticomiméticas

RECEPTORES ADRENERGICOS ALFA

RECEPTORES α_1 : localización postsináptica.

Mecanismo de acción: La activación del receptor α_1 provoca una redistribución e incremento del calcio citosólico lo cual desencadena los efectos fisiofarmacológicos. La formación del complejo agonista-receptor inicia los siguientes mecanismos:

1-Se activa la **fosfolipasa C** (fosfodiesterasa de membrana) a través de la intervención de la **proteína G** (reguladora de nucleótidos de guanina). La fosfolipasa activada actúa sobre fosoinositoles de membrana.

2-La **proteína G** es un trímero de 3 subunidades: α , β y γ , las subunidades beta-gamma en general actúan unidas. La subunidad alfa puede ser estimuladora (α_s) o alfa inhibitoria (α_i), lo que determina a su vez la existencia de proteína Gs o Gi de acuerdo con la subunidad alfa que posea. La proteína G por medio de la subunidad α se halla unida a una molécula de GDP.

La estimulación del receptor α_1 por un agonista provoca la activación de la **fosfolipasa C** a través de la intervención de la proteína Gs.

3-Por la acción enzimática de la **fosfolipasa C** Cel fosfatidilinositol bifosfato (IP_2) origina 1,4,5,inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG) que actúan como segundos mensajeros del agonista.

4-El IP_3 moviliza calcio desde depósitos no mitocondriales, principalmente del retículo endoplásmico, incrementando la concentración de calcio. El calcio es fundamental en el desarrollo de importantes funciones celulares dependientes del mismo, y en la activación de calmodulinas, etc.

5-El DAG activa la **proteinkinasa C**, esta enzima promueve fosforilaciones de otras proteínas específicas, enzimas, proteínas ligadas a canales iónicos, etc. que actúan en la secreción celular, contracción de músculos lisos, secreción de hormonas y autacoides, etc.

α_1 activados por: NA, metaraminol, fenilfedrina, nafazolina, xilometazolina.

α_1 bloqueados por: prazosin.

Principales efectos farmacológicos: Contracción de músculos lisos, vasoconstricción (hipertensión), estímulo de algunas secreciones exocrinas (salivales, sudoríparas), disminución de la secreción de insulina y jugo pancreático.

RECEPTORES α_2 : Localización pre y postsináptica.

Mecanismo de acción: La activación de receptores α_2 presinápticos produce la inhibición de la adenilciclase y disminución del AMPc intracelular a través de la proteína Gi (inhibitoria) ligada al GTP a través de la subunidad α_i de la misma.

α_2 activados por: Clonidina, α -metil-noradrenalina, α -metil-DOPA, guanabenz, guanfacine.

Bloqueados por: Yohimbina.

Principales efectos α_2 : Inhibición por un mecanismo de autorregulación de la liberación de NA en la terminal adrenérgica. Efecto simpaticolítico principalmente central. Los agentes activadores de receptores α_2 actúan principalmente en el núcleo tracto solitario bulbo protuberancial, originando un reflejo simpaticolítico inhibitorio del centro vasomotor (hipotensión, bradicardia).

También existen receptores α_2 postsinápticos, demostrados principalmente en arteriolas, venas y bronquios, con funciones similares a los α_1 . Estos receptores α_2 están acoplados a canales de calcio operados por cambios de voltaje, la activación de estos α_2 postsinápticos explicaría los efectos vasoconstrictores iniciales del agente antihipertensivo clonidina.

b-RECEPTORES ADRENERGICOS BETA

Receptores β_1 : localización postsináptica, están en corazón principalmente.

Mecanismo de acción: La formación del complejo agonista receptor activa la enzima adenilciclase, estimulando la formación de AMPc. El AMPc activa reacciones catalíticas estimulando proteinkinasa y proteinfosfatasas que agregan o ligan grupos fosfatos o sustratos claves (enzimas y otras macromoléculas) responsables finales de los efectos fisiofarmacológicos.

Receptores β_1 activados por: dobutamina.

Bloqueados por: Atenolol, metoprolol, acebutolol.

Principales efectos cardíacos: Producen estímulos de las propiedades fundamentales del corazón. Aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la contractilidad y velocidad de conducción en aurículas y ventrículos. Aumento del automatismo en el nódulo AV, haz de Hiss y sistema de Purkinje, con posibilidad de extrasístoles por aparición de marcapasos ectópicos.

Receptores β_2 : se localizan en músculo liso bronquial, en arteriolas, en arteriolas, en músculo liso de venas, estómago e intestino (motilidad y tono), en útero, en músculo diliar, en células β de los islotes de Langerhans, en hepatocitos, en aparato yuxtaglomerular (estimulan la secreción de renina) son postsinápticos.

Mecanismo de acción: idem β_1 .

Activados por: salbutamol, orciprenalina, terbutalina, fenoterol, clenbuterol, procaterol (broncodilatadores principalmente); isoxuprina, ritodrina (útero-inhibidores principalmente).

Bloqueados por: Butoxamina.

Principales efectos: Broncodilatación, (antiasmáticos), vasodilatación (hipotensión), incremento de liberación de insulina, estímulo a la glucogenólisis y gluconeogénesis, relajación del músculo uterino (útero-inhibidores).

Receptores β_3 : Ubicados principalmente en adipocitos estos recientemente descritos receptores β_3 incrementan la lipólisis por activación de una lipasa específica e incrementan la lipemia en numerosas especies. Son postsinápticos.

Mecanismo de acción: idem a los beta 1. Estimulan adenilciclase y aumentan AMPc.

Bloqueador β total: PROPRANOLOL: Este agente no discrimina entre receptores β_1 , β_2 o β_3 , bloquea a todos por igual.

Receptores β presinápticos: Intervienen en el mecanismo de autorregulación. Cuando se activan favorecen la entrada de calcio y el proceso de exocitosis. Cambios conformacionales en los canales pueden ser la explicación de la apertura de los mismos.

Bloqueador alfa y beta adrenérgico: Labetalol.

c-RECEPTORES DOPAMINERGICOS

Son pre y postsinápticos. Se localizan en SNC y a nivel periférico. Se demostró que los receptores centrales (D_1 y D_2) son virtualmente idénticos a

los periféricos (DA1 y DA2), es por ello que tratando de unificar la denominación se utilizará D1 y D2 para describir tanto los centrales como los periféricos.

Receptores dopaminérgicos D1:

D1 centrales: Son postsinápticos. Se localizan en núcleo caudado, putamen, sustancia nigra, tubérculo olfatorio, núcleo amigdalino, núcleo acumbens, corteza cerebral, sistema límbico, hipotálamo, tálamo. La activación de los D1 en los núcleos de la base por agonistas selectivos como el SKF 38393, droga de uso experimental, produce estimulación de la actividad locomotora extrapiramidal.

D1 periféricos: Son postsinápticos, están localizados en músculo liso arteriolar de vasculatura renal, mesentérica, coronaria y cerebral. Son principalmente vasodilatadores, incrementan los flujos sanguíneos.

Mecanismo de acción: La interacción agonista-receptor D1 activa la enzima adenilciclase con intervención de la proteína Gs {estimuladora} e incrementa la formación de AMPc.

Activados por: el agonista D1 selectivo SKF 38393 y también por la dopamina.

Bloqueados por: los antagonistas D1 selectivos SCH 23390 y SCH 23982 y por antagonistas dopaminérgicos totales como clorpromazina, butirofenona y otros neurolepticos.

Receptores dopaminérgicos D2:

D2 centrales: Son principalmente postsinápticos, están localizados en los núcleos de la base, cuerpo estriado, sustancia nigra, globus pallidus, bulbo olfatorio, en zona quimiorreceptora gatillo del bulbo, en hipotálamo e hipófisis posterior. Serían periféricos, se ha postulado además que los receptores D2 al ser activados podrían incrementar la conductancia al potasio (K⁺).

D2 periféricos: Se localizan en terminales nerviosas autonómicas e inhiben la liberación de catecolaminas de las terminales simpáticas.

Mecanismo de acción: Los receptores D2 postsinápticos a través de la proteína Gi {inhibitoria} inhiben adenilciclase y disminuyen los niveles intracelulares de AMPc. También se observó que inhiben fosfoinosítoles disminuyendo la producción de IP3 y DAG. Además inhiben canales de Ca⁺⁺ y activan canales de K⁺.

Principales efectos: Los receptores D2 centrales modulan inhibitoriamente la actividad locomotora extrapiramidal (efecto antiparkinsoniano). También están involucrados en procesos de consolidación de la memoria sobre todo los receptores ubicados en la región ventrolateral y posteroventral del núcleo caudado. Los receptores de hipotálamo e hipófisis posterior inhiben la secreción de prolactina, los de la ZQG producen efectos emetizantes y nauseosos.

Activados por: Quinpirola y apomorfina en forma selectiva y también son activados por el agonista total dopamina.

Bloqueados por: Sulpirida, domperidona y spiperone en forma selectiva y también por bloqueadores dopaminérgicos totales como clorpromazina, butirofenonas y otros neurolepticos.

Bloqueadores dopaminérgicos totales: Neurolepticos derivados de las fenotiazinas, de las butirofenonas como: clorpromazina, haloperidol, flupentixol y otros neurolepticos antipsicóticos.

Los receptores dopaminérgicos D1 y D2 forman en realidad 2 subfamilias de receptores, cada una de ellas con propiedades muy similares. La subfamilia D1 estaría formada por los receptores D1 (o D1a) y D5 (o D1b) y la subfamilia D2 estaría formada por los receptores D2 (o D2a), D3 (o D2b) y D4 (o D2c).

Subfamilia D1: En tal sentido, evidencias experimentales indicarían que los D5 (o D1b) tendrían algunas acciones propias ya que predominan en hipocampo e hipotálamo y el neurotransmisor endógeno dopamina, en estas zonas demuestra mucho mayor afinidad (10 veces más) para los receptores D5 con respecto a los D1. Se ha postulado que la activación de los D5 sería importante para el mantenimiento del tono dopaminérgico y el estado de alerta.

Subfamilia D2: También los receptores D2 demuestran heterogeneidad en diferentes regiones del SNC. Los receptores D3 (o D2b) son insensibles a los nucleótidos de guanina y activarían canales de K para ejercer sus efectos. Predominan en núcleo acumbens y sistema límbico (hipocampo, septum). Estarían relacionados con funciones cognitivas y emocionales. Sobre estos receptores actuarían con más afinidad el antipsicótico atípico clozapina que justamente por este mecanismo produciría menores efectos extrapiramidales. También se ha demostrado que la activación de

receptores D3 en terminales corticoestriatales inhiben la liberación del neurotransmisor excitatorio ácido glutámico en núcleo estriado. Se ha postulado que en la corea de Huntington hay una disminución o pérdida de estos receptores D3 lo que explicaría parcialmente la fisiopatología de este padecimiento.

También los D4 (o D2c) localizados preferentemente en corteza frontal, cerebro medio, amígdala y en menor concentración en striatum y tubérculo olfatorio desarrollan acciones similares a los D3.

En general la distribución de los receptores de la subfamilia D2 es similar aunque existen variaciones importantes en la densidad o cantidad de receptores en algunas áreas del SNC. Así por ejemplo el bloqueo de los D3 y D4 por agentes antipsicóticos como clozapina produce mucho menos efectos extrapiramidales ya que su densidad o concentración es mucho menor que la de los D2 en núcleo de la base.

TERMINACION DE LA ACTIVIDAD DEL NEUROTRANSMISOR RECAPTACION DE CATECOLAMINAS

La NA liberada al espacio intersináptico interacciona en forma reversible con los receptores y luego difunde o se diluye en el espacio intersináptico. Allí las catecolaminas pueden ser biotransformadas por la enzima COMT produciéndose metabolitos O-metilados. La metabolización contribuye a la terminación de los efectos del neurotransmisor. Sin embargo el mecanismo de mayor importancia para la terminación de los efectos del neurotransmisor es la recaptación axonal. Este es un mecanismo de transporte activo que se lleva a cabo a través de la energía liberada por una **ATPasa Na⁺K⁺** dependiente. Este proceso de captación neuronal no solo es efectivo para los neurotransmisores adrenérgicos sino que también es capaz de captar en la terminal axonal, compuestos naturales o sintéticos emparentados con la NA, como la tiramina, amfetaminas, efedrina, etc.

La NA que ingresó al axoplasma a través de la recaptación axonal o neuronal forma el **depósito móvil extragranular de catecolaminas**. Algunas drogas simpaticomiméticas de acción predominantemente indirecta como la efedrina o tiramina, son capaces de provocar el desplazamiento de la NA del depósito móvil extragranular al espacio intersináptico, desencadenando así efectos adrenérgicos. La NA ubicada en este depósito puede ser metabolizada por la MAO mitocondrial, generando metabolitos deaminados.

Sin embargo la mayor parte de esta NA de este depósito extragranular, es recaptada nuevamente por el gránulo adrenérgico por un proceso de transporte activo a través de la membrana granular. Este proceso recibe el nombre de **recaptación granular** o vesicular y su misión fundamental es recargar el depósito intragranular de NA produciéndose un efectivo ahorro de neurotransmisor. La recaptación granular es bloqueada por la reserpina que provoca el vaciamiento o depleción del neurotransmisor y el desencadenamiento de una acción simpaticolítica. La NA presente en el axoplasma resulta parcialmente metabolizada por la MAO dando metabolitos deaminados y además de acuerdo con su concentración en el axoplasma inhibe la enzima tirosin-hidroxilasa presente allí.

BIOTRANSFORMACION DE LOS NEUROTRANSMISORES

Las catecolaminas son principalmente metabolizadas por la COMT (catecol-O-metil-transferasa) y por la MAO (Monoaminoxidasa). La COMT se ubica a nivel citoplasmático, preferentemente en el espacio intersináptico. Requiere 5-adenosil-metionina (dador de metilos) y Mg⁺⁺ como cofactores. Su principal acción consiste en la O-metilación del anillo bencénico en posición 3, transformando la NA en normetanefrina y la AD en metanefrina; ambos metabolitos se conjugan con ácido glucurónico y se excretan por orina, en escasa proporción. El pirogalol y otros catecoles inhiben la metilación de las catecolaminas por competir con la enzima y actuar ellos mismos como sustrato. Las tropalonas producen la quelación de iones metálicos bivalentes necesarios para la actividad enzimática.

La MAO se encuentra a nivel axoplasmático en las mitocondrias de la terminal adrenérgica, produce desaminación oxidativa de la NA, AD Y DA, tiramina, triptamina y serotonina. Por la acción de ambas enzimas que pueden actuar consecutivamente sobre el neurotransmisor o sus metabolitos, se originan metabolitos O-metilados, desaminados. El metabolito más importante en cantidad es el ácido **vanillil-mandélico o VMA**. Pequeñas cantidades de metanefrina o normetanefrina se eliminan también por orina conjugadas con ácido glucurónico.

INTERACCIONES DE FARMACOS EN LA TERMINAL ADRENERGICA

a-Interferencia con la síntesis del neurotransmisor: La α -metil-DOPA (Aldomet) provoca

la inhibición de la DOPA-decarboxilasa e ingresa en el proceso biosintético provocando la aparición de un falso neuro transmisor: **la α -metil-noradrenalina**. La α -metil-paratirosina provoca la inhibición de la enzima tirosin-hidroxilasa, ocasionando así la depleción de NA.

b-Bloqueo de la recaptación granular o vesicular: La resepina y derivados provocan un bloqueo del transporte activo desde el pool móvil extragranular al intragranular, favoreciendo la acción de la MAO mitocondrial y la aparición de metabolitos O-deaminados, ocasionando finalmente una depleción de NA intragranular.

c-Bloqueo de la liberación del neurotransmisor: El bretilio, la tranilcipromina, y debisiquina provocan una estabilización de la membrana granular y axoplasmática, impidiendo la liberación de NA y provocando un bloqueo de la actividad simpática.

d-Bloqueo de la recaptación neuronal: La cocaína, la imipramina, la ouabaína y la clorpromazina impiden el proceso de recaptación de NA desde el

espacio intersináptico al axo plasma, provocando un incremento de los efectos de NA sobre los receptores.

e-Inhibición de la MAO: Los agentes antidepresivos inhibidores de la MAO (IMAO) como la tranilcipromina, fenelzina, pargilina, nialamida provocan una acumulación de NA en el depósito móvil extragranular, también tienen acción en el SNC y otros sitios.

f-Activación de la liberación del neurotransmisor: La guanetidina provoca liberación de NA desde el depósito móvil intragranular provocando un efecto simpaticomimético transitorio y luego depleción.

g-Desplazamiento de NA desde el depósito móvil extragranular al espacio intersináptico: La tiramina, efedrina, fenilfedrina, amfetamina y otros simpaticomiméticos de acción indirecta provocan este efecto produciendo una acción estimulante adrenergica a nivel de los receptores.

TIPO Y UBICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACION

ORGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a ACTIVACION de RECEPTORES
CORAZON	Nódulo S-A	Beta-1	Aumento frecuencia y veloc.conducción
	Aurículas	Beta-1	Aum.contracción y velocidad conducción
	Nod.A-V, haz de Hiss y S.Purkinge	Beta-1	aumenta automatismo y v.conduc.
	Ventrículos	Beta-1	aumenta automatismo y v.conduc. y contracción
	Músculo radial del iris	Alfa	Contracción (Midriasis)
MUSCULO LISO ARTERIAS	Músculo ciliar	Beta 2	Relaj / visión cercana
	A. cerebrales piel y mucosas glánd.salivales	Alfa 1 Alfa 1 y alfa 2 Alfa 1 y alfa 2	Vasoconstricción
	coronarias	Alfa 1 y alfa 2 Beta 2	Contracción Relajación
	renales	Alfa 1 y alfa 2 Beta 1 y beta 2	Vasoconstricción Dilatación
	bronquios	Beta 2	Relajación Broncodilatación
MUSCULO LISO : BRONQUIOS VENAS	Venas	Alfa 1 Beta 2	Contracción Relajación
APARATO DIGESTIVO	Motilidad y tono estómago e intest.	Alfa 1 y alfa 2 Beta 2	ambos prod.relajación relajación.
	Vesícula	Beta 2	relajación
	Esfínteres	Alfa 1	contracción
VEJIGA	Detrusor	Beta 2	Relajación
	Trígono y esfínter	Alfa 1	Contracción
	Uréteres motilidad/tono	Alfa 1	Aumento
PIEL	Piel:músc. pilomotores	Alfa 1	Contracción
UTERO	Utero	Alfa 1 Beta 2	Contracción Relajación
BAZO	Cápsula esplénica	Alfa 1 Beta 2	Contracción Relajación
MUSCULO ESQUELETICO		Beta 2	-contractilidad -glucogenólisis -captación de K+

TIPO Y UBICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACION (Continuación).....

ORGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a ACTIVACION de RECEPTORES
SECRECIONES EXOCRINAS-ENDOCRINAS	glandulas sudoríparas	Alfa 1	secreción localizada
	Páncreas: acinos células β de islotes de Langerhans	Alfa Alfa 2 Beta 2	↓disminuye secr.jugo ↑ secreción insulina ↑ secreción insulina
	Glandulas salivales	Alfa 2 Beta	secreción de agua y K+ secreción amilasa
	Aparato yuxtaglomerular: secreción renina	Alfa 2 Beta 1	disminuye aumenta
	Glandula pineal	Beta	↑ síntesis melatonina
EFECTOS METABOLICOS	Hepatocitos: Potasio, glucogenólisis, gluconeogénesis	Beta 2	↑ glucogenólisis ↑ gluconeogénesis hiperglucemia e hiperpotasemia
	Adipocitos (lipólisis)	Beta 3	↑ lipólisis
	Acido láctico muscular	Beta	Hiperlactacidemia
	Metabolismo basal	----	>20-30%/> cons.O2
ORGANOS SEXUALES MASCULINOS	Testículos Conductos Vesícula seminal	Alfa	Eyacuación
S.N.C.	Núcleo caudado, putamen sustancia nigra, nucleo amigdalino medial, corteza frontal parietal	D1	Estimulación de la actividad locomotora extrapiramidal
	Núcleos de la base: c.estriado, s.nigra globus palidus, ZQG, hipotálamo, hipófisis posterior.	D2	Inhibición actividad locomotora extrapiramidal, emetizantes, secr.prolactina
ORGANOS PERIFÉRICOS	Músculo liso arteriolar, riñón corazón (coronarias), mesentéricas y cerebrales	D1	Vasodilatación e incremento de los flujos sanguíneos
	Terminales neuronales presinápticas	D2	Autorregulación negativa de liberación de catecolaminas