

**Palabras clave**

Catecolaminas; Enzimas de síntesis y degradación; Almacenamiento y liberación; Captación neuronal y extraneuronal; Adrenoceptores y Receptores dopaminérgicos.

**Abreviaturas utilizadas**

**DOPAC:** ácido 3,4 dihidroxifenilacético  
**DOMA:** ácido 3,4 dihidroximandélico  
**HVA:** ácido homovanílico  
**VMA:** ácido vanilmandélico  
**A:** adrenalina  
**AR:** aldehído reductasa  
**AD:** aldehído deshidrogenasa  
**COMT:** catecol O metiltransferasa  
**LAAD:** descarboxilasa de L-aminoácidos-aromáticos  
**DAG:** diacilglicerol  
**DOPEG:** 3,4 dihidroxifenil etilenglicol  
**DOPGAL:** 3,4 dihidroxifenilglicol aldehído  
**DA:** dopamina  
**DβH:** dopamina-β-hidroxilasa  
**L-dopa:** L dihidroxifenilalanina  
**FNMT:** feniletanolamina-N-metiltransferasa  
**IMAO:** inhibidor de la MAO  
**MAO:** monoaminoxidasa  
**NA:** noradrenalina  
**TH:** tirosina hidroxilasa  
**MOPEG:** 3 metoxi 4 hidroximetilenglicol  
**MOPGAL:** metoxi 4 hidroxifenilglicol aldehído, MT: 3 metoxitiramina  
**PG:** prostaglandinas

**Síntesis Inicial**

Muchas de las formas de hipertensión humana tienen un componente que implica una sobreactividad del sistema nervioso simpático.

La farmacoterapia temprana de la hipertensión utilizó agentes que reducían la actividad simpática tanto a través de una acción central como una periférica.<sup>1</sup>

Los tejidos con inervación simpática son ricos en noradrenalina y la presencia de esta catecolamina indica también la existencia de fibras simpáticas vasomotoras en casi todos los tejidos.

El fin del presente capítulo es describir la actividad simpática periférica a través de las catecolaminas, la biosíntesis, el almacenamiento, la liberación y los procesos de inactivación. También se describirán los receptores implicados en el funcionamiento del sistema simpático periférico.

## CATECOLAMINAS: A y NA

### Biosíntesis

Las catecolaminas que participan fisiológicamente son la DA, la NA y la A. Son compuestos orgánicos derivados del grupo catecol que poseen una cadena lateral etil o etanolamina. El catecol es a su vez un anillo bencénico con dos sustituyentes hidroxilo en su molécula.<sup>2</sup> En la figura 20-1 se puede observar las estructuras.

En la síntesis de catecolaminas participan cuatro enzimas (figs. 20-1 y 20-2): la TH, que cataliza el primer paso de conversión de la tirosina en L-dopa; la LAAD catalizadora de la conversión de L-dopa en DA; la DβH vesicular, que convierte la DA en NA, y la FNMT, que cataliza la conversión de la NA en A.<sup>1,2,3</sup>

El primer paso de síntesis consiste en la hidroxilación del anillo fenólico del aminoácido tirosina por mediación de la TH. La tirosina puede ser sintetizada a partir de la hidroxilación de otro aminoácido, la fenilalanina, o provenir de la dieta y penetrar en la neurona por transporte activo. La TH es específica de las células catecolaminérgicas y se encuentra en la fracción libre del citoplasma; requiere O<sub>2</sub> molecular, Fe<sup>2+</sup> y el cofactor tetrahidrobiopterina. Esta reacción constituye el paso limitante porque la actividad enzimática es de 100 a 1.000 veces menor que la de las otras enzimas de la vía biosintética. La enzima es activada mediante fosforilación, que puede ser provocada por las proteínasas A y C, y por proteínasas dependiente de Ca<sup>2+</sup>-calmodulina.<sup>1,2,3</sup>

La estimulación de los nervios adrenérgicos y de la médula suprarrenal activa la enzima, mientras que los productos con anillo catecol la inhiben, de ahí que los productos de síntesis —catecolaminas— se convierten en reguladores de la síntesis. La enzima puede ser inhibida competitivamente por el falso sustrato α metil p tirosina. En estos últimos años, los estudios publicados han sugerido la posibilidad de que la variación genética en la TH podría estar implicada en la hipertensión.<sup>1,2,3</sup>

La descarboxilación de la L-dopa por la enzima LAAD y su conversión en DA se realiza también en el citoplasma no particulado. La enzima es poco específica y requiere piridoxal

(vitamina B6) como cofactor y posee gran actividad. Se la inhibe con carbidopa, α MeDopa, o con benzerazida.<sup>1,2,3</sup>

La síntesis de NA requiere que la DA sea captada por las vesículas. La hidroxilación β de la DA se realiza mediante la enzima DβH, que la convierte en NA. La enzima es vesicular y contiene Cu<sup>2+</sup>. También convierte otras feniletilaminas en feniletanolaminas. La reacción necesita de oxígeno y ácido ascórbico.<sup>1,2,3</sup>

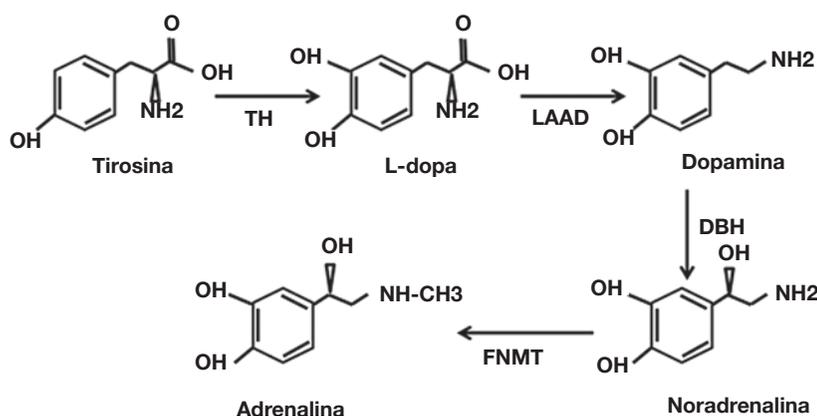
Finalmente, la enzima FNMT convierte la NA en A mediante la adición de un grupo metilo, requiriendo como cofactor a la S adenosilmetionina. La enzima se encuentra en la fracción soluble del citoplasma, en médula adrenal.<sup>1,2,3</sup>

La actividad de las cuatro enzimas está sometida a influencias reguladoras, algunas de las cuales pueden actuar de manera conjunta sobre varias de ellas, mientras que otras lo hacen sobre una sola. Se ha indicado que el producto final inhibe la TH por competir con el cofactor tetrahidrobiopterina. El estrés mantenido puede incrementar la concentración de TH y DβH; los glucocorticoides de la corteza suprarrenal generan la síntesis de FNMT en las células cromafines de la médula suprarrenal, favoreciendo la síntesis de A.<sup>2,3</sup>

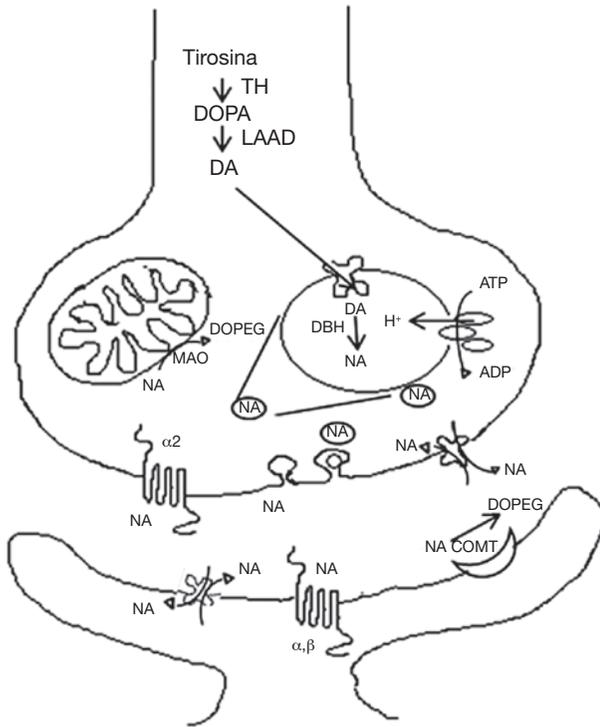
### Almacenamiento de las catecolaminas

Las catecolaminas se encuentran almacenadas en vesículas de células neuronales y de las cromafines de la médula suprarrenal. En las neuronas, las vesículas se concentran preferentemente en las varicosidades que existen a lo largo de los axones. La membrana vesicular tiene un sistema de transporte dependiente de ATP y Mg<sup>2+</sup> que genera un gradiente de protones hacia el interior vesicular.<sup>1,2,3</sup>

Las vesículas (50 a 100 nm de diámetro) contienen NA, ATP, proteínas ácidas (cromograninas), y la enzima DβH. Además, poseen otros cotransmisores (péptidos opioides diversos o sus precursores, etc.). Dentro de ellas, las catecolaminas quedan protegidas del metabolismo. El almacenamiento vesicular permite crear unidades cuánticas para la liberación de neurotransmisor.<sup>1,2,3</sup> En la figura 20-2 se esquematiza la ubicación de estas estructuras.



**Figura 20-1.** Ruta de síntesis de catecolaminas. TH: tirosina-hidroxilasa; L-dopa: dihidroxifenilalanina; LAAD: descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos; DβH: dopamina-β-hidroxilasa; FNMT: feniletanolamina-N-metiltransferasa.



**Figura 20-2.** Esquema de sinápsis adrenérgica. TH: tirosina-hidroxilasa; L-dopa: dihidroxifenilalanina; LAAD: descarboxilasa de L-aminoácidos-aromáticos; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; FNMT: feniletanolamina-N-metiltransferasa; DOPEG: dihidroxifeniletilenglicol; MAO: monoaminaoxidasa; COMT: catecol-O-metiltransferasa.

### Liberación de catecolaminas

La despolarización neuronal permite la entrada de Ca<sup>2+</sup> y la iniciación de la exocitosis vesicular, se descarga la amina junto con cotransmisores, DβH, ATP y cromograninas. El Ca<sup>2+</sup> sería el elemento acoplador entre el estímulo y la exocitosis.<sup>2,3</sup>

La regulación de la liberación es por la misma NA liberada que actúa sobre autorreceptores presinápticos, del subtipo α<sub>2</sub>-adrenoceptor, inhibitorios de la liberación.

Sobre la presinapsis otros agentes también actúan sobre sus correspondientes receptores. Son facilitadores de la liberación: los receptores AT1, los receptores nicotínicos y los adrenoceptores β<sub>2</sub>. Son inhibidores de la liberación: los re-

ceptores de prostaglandinas, los opioides, los muscarínicos, los dopaminérgicos, y los purinérgicos.<sup>2,3</sup>

### Procesos de inactivación

La acción de las catecolaminas finaliza por dos mecanismos: inactivación enzimática y captación neuronal y extraneuronal. La figura 20-2 esquematiza estos procesos.

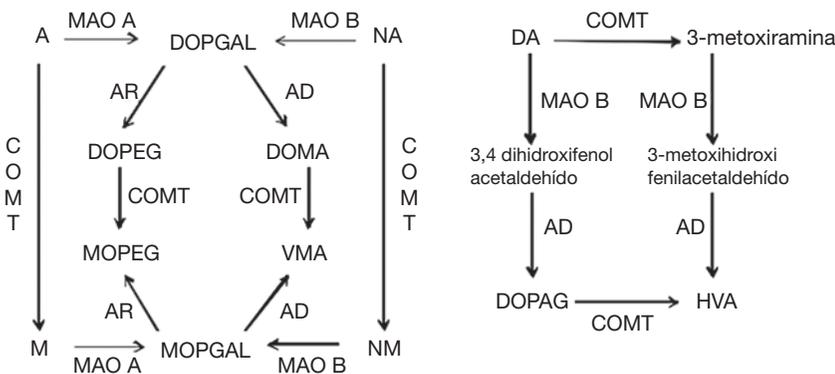
Las dos primeras enzimas que intervienen en la metabolización son la COMT y la MAO. La MAO es una enzima oxidativa mitocondrial que actúa en la cadena lateral; se encuentra en células neuronales y no neuronales (hígado, riñón, intestino, etc.). Su actividad se centra en la fracción citoplasmática de las monoaminas, fuera del interior de las vesículas.<sup>2,3</sup>

Existen dos tipos de MAO con selectividad diferencial por los sustratos y distribución diferente en los tejidos: A y B. Ambas enzimas actúan sobre la dopamina, la tiramina y la triptamina; la A tiene selectividad por la noradrenalina y la serotonina, mientras que la B actúa sobre la feniletilamina y la bencilamina.<sup>1,2,3</sup> Las MAO A y B se las pueden inhibir mediante pargilina (IMAO no selectivo), moclobemida (IMAO A) y selegilina (IMAO B).<sup>1,2,3</sup>

La MAO A está asociada a una aldehído reductasa, mientras que la B a una deshidrogenasa, y esta diferencia determina el tipo de metabolitos que se genera (fig. 20-2). Los metabolitos por la MAO A son del tipo glicol (3,4 dihidroxifenil etilenglicol y 3 metoxi 4 hidroximetilenglicol) mientras que los originados por la MAO B son ácidos (ácido 3,4 dihidroximandélico y ácido vanilmandélico).<sup>1,2,3</sup> Los metabolitos del tipo glicol (reducidos) son originados principalmente en el SNC mientras que los oxidados se originan por las catecolaminas circulantes.<sup>2,3</sup>

La COMT es una enzima de la fracción soluble citoplasmática, puede estar asociada a la membrana celular. Facilita la metilación en el grupo m-hidroxilo del núcleo catecol transfiriendo el radical metilo de la S-adenosilmetionina y precisa Mg<sup>2+</sup> para su actividad (fig. 20-3). Los metabolitos que genera son metanefrina, normetanefrina, 3 metoxi 4 hidroximetilenglicol y ácido vanilmandélico). Los inhibidores de esta enzima serían la entecapona y la tolcapona.<sup>2,3</sup>

Como se observa en la figura 20-3, la metabolización de la A y de la NA se diferencia solamente en la formación de metanefrina y normetanefrina.



**Figura 20-3.** Ruta de metabolismo de las catecolaminas. DOPGAL: 3,4-dihidroxifenilglicol-aldehído; AR: aldehído reductasa; AD: aldehído deshidrogenasa; DOPEG: 3,4-dihidroxifenil-etilenglicol; DOMA: ácido 3,4-dihidroximandélico; MOPEG: 3-metoxi-4-hidroximetilenglicol; VMA: ácido vanilmandélico; MOPGAL: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol-aldehído; DOPAG: ácido dihidroxifenilacético; HVA: ácido homovanílico.

## Captación celular del transmisor

La captación puede ser neuronal y extraneuronal.

- a) **Captación neuronal.** Se produce principalmente en las terminaciones nerviosas, las cuales captan hasta el 80% de la NA recién liberada, reduciendo de ese modo la cantidad de moléculas de neurotransmisor capaces de actuar sobre los receptores. Éste es el proceso de captación de tipo 1, que se caracteriza por funcionar mediante transporte activo saturable, selectividad para diversos tipos de aminas y con estereoespecificidad para las formas (-). Es inhibido por la cocaína, la anfetamina y otras aminas simpatomiméticas, por algunos antidepresivos tricíclicos (imipramina y amitriptilina), y por algunos neurolépticos. La NA es captada con avidez, pasa al citoplasma y es transportada de nuevo a los gránulos, para ser liberada de nuevo por el estímulo nervioso.<sup>2,3</sup>
- b) **Captación extraneuronal.** Otras células no neuronales captan también la NA y otras aminas por un sistema de menor afinidad por las catecolaminas: es la captación de tipo 2. El transporte es activo y difícilmente saturable. Es inhibido por los metabolitos metilados, por la fenoxibenzamina y los esteroides. Es más activo para la A que para la NA y no presenta estereoespecificidad. La amina captada no queda almacenada, sino que es posteriormente metabolizada por la MAO o por la COMT.<sup>2,3</sup>

La figura 20-2 muestra la ubicación de los mecanismos de captación.

## Receptores adrenérgicos

Los estudios han confirmado dos subtipos principales del adrenoceptor  $\alpha$  ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) y tres subtipos de adrenoceptor  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ ). Los adrenoceptores son glucoproteínas de membrana de 64-68 kD, cuyas cadenas polipeptídicas (402-525 aminoácidos) poseen secuencias fuera de la célula (terminal-NH<sub>2</sub>), en la membrana celular (siete hélices transmembrana) y en el citoplasma (terminal-COOH). Estas estructuras poseen, por un lado, los grupos funcionales para fijar agonistas y, por el otro, los

encargados de activar la transducción de señales a través de proteínas G.<sup>2,3,4,5</sup>

Los adrenoceptores  $\alpha$  se dividieron inicialmente en dos grupos: el vasoconstrictor  $\alpha_1$  (postsináptico) y el inhibidor de liberación  $\alpha_2$  (presináptico). La caracterización de subtipos de adrenoceptores  $\alpha$  ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$ ) pone de manifiesto la complejidad de esta familia de receptores, expresión probable de la multitud de funciones asociadas.<sup>2,3,6,7</sup> (tabla 20-1).

Los adrenoceptores  $\alpha_1$  están acoplados predominantemente a la Proteína Gq insensible a la toxina pertussis, y los segundos mensajeros son el IP<sub>3</sub> y el DAG. La Proteína Gq activa la fosfolipasa C  $\beta$  que induce hidrólisis de fosfolípidos de membrana y síntesis de los segundos mensajeros.<sup>2,3,6</sup> La respuesta molecular se caracteriza principalmente por el aumento y la movilización de Ca<sub>2+</sub> intracelular en determinadas estructuras.<sup>2,3,6</sup>

La respuesta molecular de la activación  $\alpha_2$  se caracteriza por asociarse a una proteína Gi, inhibir la adenilciclase y reducir la concentración de AMPc.<sup>2,3</sup> Se ha comprobado, igualmente, que la activación de los adrenoceptores  $\alpha_2$  presinápticos provoca la apertura de canales de K<sup>+</sup> y la consiguiente hiperpolarización celular. En ocasiones, este proceso es dependiente de Ca<sup>2+</sup>, pero en otras se debe a un acoplamiento directo del canal a la proteína Go activada por el adrenoceptor  $\alpha_2$ . Este mecanismo posiblemente es el responsable de la inhibición presináptica mediada por estos receptores.<sup>2,3</sup>

Los adrenoceptores  $\alpha$ , según su subtipo, están sometidos a los procesos de desensibilización mediados por fosforilación del receptor y regulación cuesta abajo.<sup>6,7</sup>

Los adrenoceptores  $\beta$  se dividen tres grupos:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ . Los receptores  $\beta_1$ , que predominan en el corazón, se caracterizan por tener una afinidad alta y prácticamente idéntica por la adrenalina y la noradrenalina; en cambio, los  $\beta_2$ , localizados sobre todo en el músculo liso, tienen mayor afinidad por la adrenalina que por la noradrenalina. El tercer subtipo, adrenoceptor  $\beta_3$ , predomina en tejido adiposo y es unas 10 veces más sensible a la noradrenalina que a la adrenalina y presenta escasa afinidad por el propranolol. También se localiza en músculo liso vascular y en el cardíaco.<sup>4,8</sup>

**Tabla 20-1. Clasificación de adrenoceptores y receptores dopaminérgicos.**

Tipos y subtipos	Características
$\alpha_1$	3 subtipos: $\alpha_{1A}$ , $\alpha_{1B}$ y $\alpha_{1D}$ . Participa en la hipertrofia cardíaca. El $\alpha_{1A}$ tiene 16 isoformas
$\alpha_2$	3 subtipos: $\alpha_{2A}$ , $\alpha_{2B}$ y $\alpha_{2C}$ . Hiperpolariza por apertura de canales de K <sup>+</sup> de terminales simpáticos cardíacos.
$\beta_1$	Asociada a PGs. Produce hipertrofia y apoptosis cardíaca. 2 subtipos: $\beta_{1H}$ y $\beta_{1L}$ .
$\beta_2$	Ubicación ventricular. Reduce la apoptosis. Asociada a PGs, también puede activar a la PGI.
$\beta_3$	En vasos, asociado a PGs produce vasodilatación. En corazón, asociado a PGI produce liberación de NO.
Familia D <sub>1</sub>	Según el mecanismo de transducción de señales (PGs), constituida por dos subtipos: D <sub>1</sub> y D <sub>5</sub> .
Familia D <sub>2</sub>	Según el mecanismo de transducción de señales (PGi), constituida por tres subtipos: D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> y D <sub>4</sub> . El subtipo D <sub>2</sub> tiene dos isoformas: cadena corta (D <sub>2S</sub> ) y cadena larga (D <sub>2L</sub> ).

Los adrenoceptores  $\beta$  son receptores acoplados a la proteína G con la estructura característica de 7 dominios de transmembrana. La estimulación de los tres tipos incrementa la producción de AMPc a través de la activación de Gs. El adrenoceptor  $\beta_3$  también interactuaría con Gi y estimularía la producción de NO.<sup>4,8</sup> Además, el  $\beta_3$  tiene un terminal C más corto, con menos sitios de fosforilación y sería resistente a los mecanismos de desensibilización mediados por fosforilación.<sup>5,8</sup>

Se conocen dos formas de adrenoceptor  $\beta_1$  cardíaco. El subtipo  $\beta_{1H}$  sería activado por la noradrenalina y bloqueado con alta afinidad por el propranolol y el pindolol mientras que la forma  $\beta_{1L}$  sería activada por concentraciones altas de pindolol y sería bloqueada con baja afinidad por el propranolol. El subtipo  $\beta_{1L}$  sería proarritmogénico en animales y activado por el bucindolol y bloqueado por el carvedilol.<sup>8</sup>

Los adrenoceptores  $\beta$  se caracterizan también por tener actividad constitutiva o espontánea no mediada por estimulación de agonistas y por esa razón existen agonistas inversos con diversas afinidades por esos receptores.<sup>8</sup>

En la tabla 20-1 están resumidas algunas características de los adrenoceptores  $\beta$ .

## DOPAMINA

Aparte de ser la precursora de la NA, la DA es un mediador no neuronal en el sistema nervioso periférico. Independiente de la inervación renal, los túbulos proximales del riñón sintetizan dopamina. En las células renales no neuronales, existe la captación de L-dopa y la su descarboxilación por LAAD y carecen de D  $\beta$  H, por lo que la cadena de síntesis de catecolaminas termina en la de dopamina.<sup>2,3,9,10</sup>

La dopamina sufre la metabolización por la MAOB asociada a la aldehído deshidrogenasa convirtiéndose en DOPAC. La dopamina liberada también puede ser transformada por la COMT en 3 metoxitiramina, la cual es posteriormente metabolizada por la MAO en ácido 3 metoxi 4 hidroxifenilacético (HVA). El DOPAC puede convertirse en HVA por acción de la COMT<sup>2,3</sup> (fig. 20-3).

Los receptores dopaminérgicos clásicamente se dividen en las familias  $D_1$  y  $D_2$ . La familia de receptores  $D_1$  está asociada a PGs, activación de la adenilciclase y aumento del AMPc. La familia  $D_2$  está asociada a PG<sub>i</sub> e inhibición de la adenilciclase o a la apertura de canales de K<sup>+</sup> que provoca hiperpolarización. Todas estas familias poseen una estructura de siete segmentos transmembrana.<sup>2,3,10</sup>

Los receptores de la familia  $D_1$  se encuentran asociados a fibra muscular lisa vascular (ej., renales), a células yuxtaglomerulares y a túbulos renales. Los receptores de la familia

$D_2$  se localizan, en buena parte, en terminaciones simpáticas posganglionares de algunos órganos, por ej. aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, de vasos renales y de lechos mesentéricos). Su activación produce inhibición de la liberación de noradrenalina y reducción de la actividad simpática.<sup>2,3</sup>

Desde un punto de vista farmacológico y funcional, hay cinco subtipos:  $D_1$  y  $D_5$ , acoplados a proteína Gs (familia  $D_1$ ), y los acoplados a proteína G<sub>i</sub> inhibidor  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$  (familia  $D_2$ ). A su vez, el  $D_2$  tiene dos isoformas: una de cadena corta (D2S) y otra de cadena larga (D2L) (tabla 20-1). Por otra parte, los subtipos  $D_1$  y  $D_5$  podrían estar acoplado a proteína Gq y estimulación de la fosfolipasa C.<sup>2,3,9,10</sup>

Al igual que los adrenoceptores, los receptores dopaminérgicos se desensibilizan. En este proceso intervendrían la fosforilación, los mecanismos de secuestro e internalización y la degradación de los receptores.<sup>10</sup>

## Bibliografía sugerida

1. Currie G, Freel EM, Perry CG, Dominiczak AF. Disorders of blood pressure regulation – role of catecholamine biosynthesis, release and metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 38-45
2. García Sevilla JA, Meana JJ. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. En: *Farmacología Humana*. 5º ed. Barcelona, Masson, 2008: 295-320
3. Westfall TC, Westfall DP. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. En: *Goodmans & Gilman's The pharmacological basis of Therapeutics*. 12th Ed. New York, Mc Graw Hill, 2011: 171-218.
4. Lefkowitz RJ. Historical review: a brief history and personal retrospective of seven transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25: 413-422.
5. Rozec B, Gauthier C.  $\beta_3$  Adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 652-673.
6. Hawrylyshyn KA, Michelotti GA, Cogé F, Guénin SP, Schwinn DA. Update on human  $\alpha_1$  adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25: 449-455
7. Desai AN, Salim S, Standifer KM, Eikenburg DC. Involvement of G protein coupled receptor kinase (GRK) 3 and GRK2 in down regulation of the  $\alpha_2B$  adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 1027-1035.
8. Taira CA, Carranza A, Mayer M, Di Verniero C, Opezzo JAW, Höcht C. Therapeutic implications of beta-adrenergic receptor pharmacodynamic properties. *Current Clinical Pharmacology* 2008, 3: 174-184.
9. Sanders Bush E, Hazelwood L. 5 Hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. The autonomic and somatic motor nervous systems. En: *Goodmans & Gilman's The pharmacological basis of Therapeutics*. 12th Ed. New York, Mc Graw Hill, 2011: 335-361.
10. José PA, Soares da Silva P, Eisner GM, Felder RA. Dopamine and G protein coupled receptor kinase 4 in the kidney: role in blood pressure regulation. *Biochim Biophys Acta* 2010, 1802: 1259-1267.