www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
Vol. 22, Nº 5, 1973

Algunos aspectos de las aminas biogénicas y fármacos en el sistema nervioso vegetativo

Dr. Luis Hiroishi Suzuki *

LAS relaciones que existen entre los mediadores químicos y diversos campos de la medicina como son: la genética, bioquímica, citoquímica, fisiología, farmacología, etc., actualmente han despertado un enorme interés debido a que han podido esclarecer algunos mecanismos fisiopatogénicos causantes de un buen número de padecimientos, por lo que estas ciencias básicas arriba mencionadas podrán ayudar en parte al clínico en la fundamentación de su terapéutica médica.

Para la mejor comprensión del comportamiento de algunas aminas biogénicas frente a la acción de algunos fármacos, los cuales pueden modificar la biosíntesis, metabolismo o mecanismo de acción de las aminas biogénicas que normalmente se encuentran en el Sistema Nervioso Simpático, será necesario considerar los siguientes tres aspectos:

I. El transporte activo del aminoácido precursor (tirosina). A través de la barrera hematoencefálica y a través de la membrana celular neuronal catalizada por permeasas apropiadas.

II. La secuencia biosintética de la amina en la neurona por la hidroxilación, decarboxilación y la beta oxidación.

III. La captación de la amina por la membrana de unión granular de la vesícula de almacenamiento.

La liberación fisiológica en forma activa, su combinación con la MAO* y su salida fuera de la célula. La interacción de la amina con su receptor específico iniciando una respuesta fisiológica. La disociación desde el sitio receptor y la terminación del efecto por la acción enzimática, la recaptación de la amina por la célula, la difusión fuera del área o la combinación con proteínas no específicas.

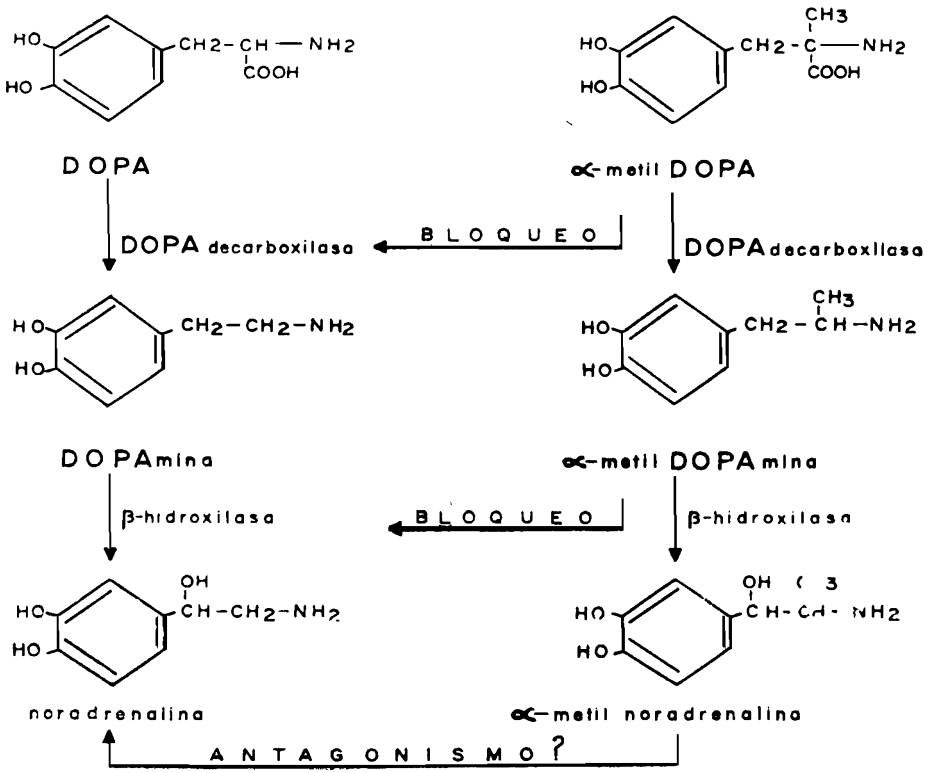
En los aspectos biológicos arriba mencionados un medicamento puede actuar en uno o varios sitios como veremos a continuación:

I. Existe un acuerdo general de que los aminoácidos son transportados a tra-

* Profesor Titular del Curso de Neurofarmacología. Facultad de Medicina, U.N.A.M.
* MAO: Mono Amino Oxidasa.

vés de ciertas barreras anatómicas en varios tejidos incluyendo el cerebro, por mecanismos catalíticos de permeasas las cuales son rápidas, selectivas y estereoespecíficas [12].

Pero también existe la evidencia de que estas permeasas son inespecíficas a ciertos aminoácidos que pueden ser agrupados de acuerdo con el camino por el que han sido tomados bajo un simple sistema de transporte [13]. El significado de estos hallazgos es de que dentro de un grupo de aminoácidos uno de estos puede competir con todos los demás para una permeasa dada, esto podría extrapolarse a la fisiopatología de algunos padecimientos metabólicos, como la fenilcetonuria, histidinemia, la enfermedad del maple, la aminoaciduría de cadena ramificada que pueden estar asociadas con niveles de monoaminas en cerebro [14]. Estas monoaminas pueden disminuir por la competición con los otros aminoácidos, aunque después pueden aumentar. Se han visto alteraciones de conducta cuando algunos aminoácidos se encuentran en concentraciones elevadas en sangre, la leucina se ha asociado con un severo grado de retardo mental en humanos [15] y cambios reversibles de la conducta se han notado en sujetos normales después de la



ESQUEMA 1

administración oral de altos niveles de L-triptofano [16]. Este hecho nos debe hacer pensar que es el mismo sistema el que transporta al triptofano, fenilalanina, leucina, isoleucina, prolina y probablemente alanina [17,18]. Con base en esto se podría tratar de encontrar el medicamento ideal que inhibiese selectivamente a estas permeasas. Actualmente Jequier [19] encuentra inhibición de la hidrolasa del triptofano con la p-clorofenilalanina, la cual es responsable de la depleción de 5-HT cerebral.

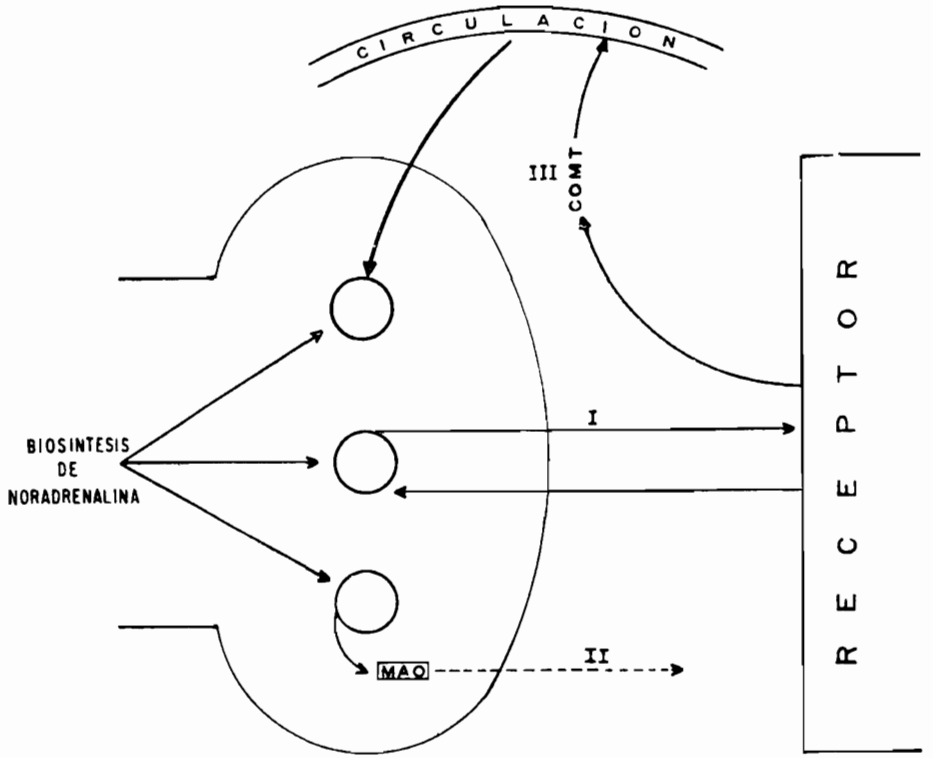
II. La biosíntesis de las aminas en el sistema nervioso puede afectarse en todos sus pasos antes de llegar a noradrenalina, uno de los bloqueadores en la síntesis es la alfa metil para-tirosina, que inhibe a la tirosina hidroxilasa reduciendo el nivel de noradrenalina cerebral hasta el 70% en casos de hipertensión por feocromocitoma, (también se ha utilizado como hipotensor a la alfa metil meta tirosina [8]), en cambio en la hipertensión esencial los efectos no son evidentes. Este hecho se ha utilizado para demostrar el efecto estimulante dependiente exclusivamente de la amfetamina a nivel cerebral [20,21].

Aunque existen varios inhibidores de la biosíntesis de la DOPA decarboxilasa como la alfa metil-DL-DOPA hidrazina y la 3 hidroxi, 4 bromobenciloxiamina y que además son también inhibidores de la DOPAmina betaoxidasa, no modifican la presión arterial como lo hace la alfa metil DOPA [9,4,10] que fue sintetizada por Pfister [1], este fármaco que además de inhibir a la DOPA decarboxilasa [3] se le conocen otras funciones: da lugar a la producción del transmisor falso, además se sabe que depleta los almacenes de noradrenalina [11], también se sabe que no es tan importante la inhibición de la decarboxilasa pues la noradrenalina no disminuye en el simpático [19], se ha visto que la metil DOPA es menos potente que las drogas bloqueadoras ganglionares o la guanetidina pero es más potente que la reserpina o diuréticos tiazidiacos [6]. De cualquier manera los efectos hipotensores de este medicamento se ha visto que son efectivos en la clínica [5,6,7].

El esquema muestra los diferentes niveles metabólicos en que el metabolito normal puede ser bloqueado por los alfa metil derivados. También se piensa que estos derivados metilados no puedan pasar la barrera membránica como lo hacen normalmente los metabolitos homólogos *.

III. Se ha visto gracias a los sistemas de radioautografía y al microscopio electrónico que cuando menos existen dos tipos de vesículas granulares sinápticas que corresponden al sistema simpático, las del periférico tienen un diámetro entre 400 y 600 angstrons, al cortar las fibras viene una degeneración de las mismas [22] y en el cerebro se ha encontrado que alcanzan a tener un diámetro de 800 a 1 200 angstrons. Cuando la amina es captada por la membrana de unión granular de la vesícula de almacenamiento existe alguna asociación con algún material que sirve como sustancia de unión, en esta forma la amina está inactiva y queda en equilibrio dinámico con otros almacenes de aminas en la neurona, que todavía no han sido morfológicamente definidos. Después de la biosíntesis y almacenamiento de las ca-

* Tomado del Annual Review of Pharmacology, 1966.



ESQUEMA 2

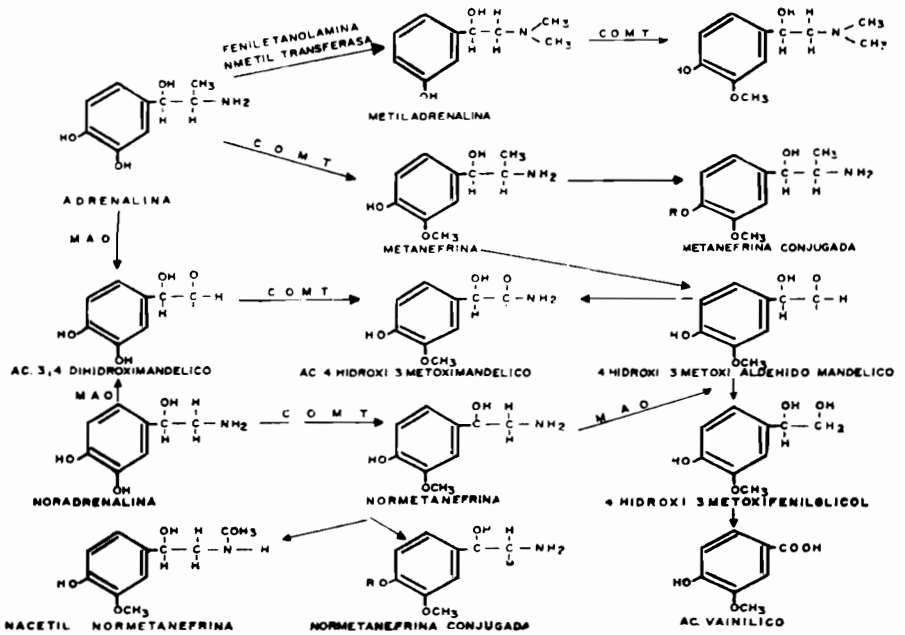
tecolaminas entramos al siguiente aspecto del ciclo biológico de las aminas que representan aspectos dinámicos de las aminas que son la liberación, respuesta y recaptación; estos aspectos son de mucho interés para llegar a elucidar los mecanismos de acción de los medicamentos neurotrópicos y psicotrópicos, como veremos en algunos ejemplos que expondremos a continuación.

Como se ve en la figura tenemos la toma, liberación y metabolismo de la noradrenalina por la neurona adrenérgica. En la fase I podemos ver la salida de la noradrenalina activa actuar sobre el receptor y de ahí regresar a la neurona y ser recapturada por la vesícula de almacenamiento, en la fase II la noradrenalina es inactivada por la MAO que se encuentra a nivel mitocondrial y de ahí sale de la neurona en forma inactiva. En la fase III una vez que la adrenalina ha actuado en el receptor es inactiva por la CMT catecol-O-metil-transferasa y de ahí a la circulación; de la circulación puede retornar a la vesícula de almacenamiento.

Con el esquema anteriormente señalado en relación con la toma y almacén y liberación de catecolaminas se han podido realizar las siguientes hipótesis en relación con los efectos de las drogas psicoactivas, ejemplo: los compuestos antidepresores

ESQUEMA DEL CUADRO METABOLICO DE LA NORADRENALINA Y ADRENALINA

(AXELROD 1965)



ESQUEMA 3

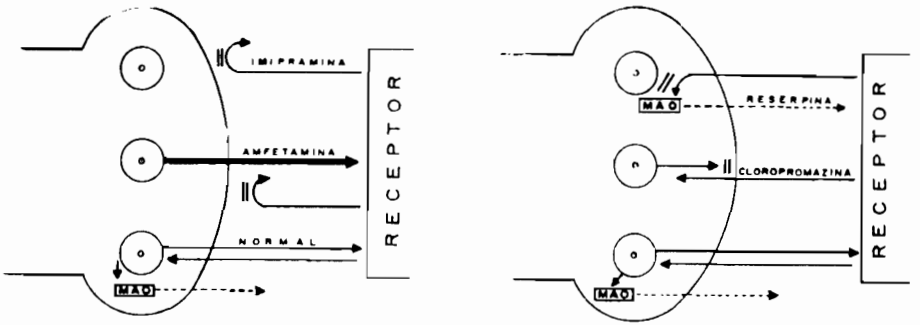


Fig. TOMADA DE LA MONOGRAFIA ENZIMES IN MENTAL HEALTH DE JULIUS AXELROD

ESQUEMA 4

como la imipramina y amfetamina aumentan las acciones fisiológicas de la noradrenalina en los receptores centrales por evitar la toma e inactivación de la noradrenalina liberada neuronalmente. La amfetamina también libera noradrenalina desde los nervios simpáticos en forma activa fisiológicamente. Los inhibidores de la MAO elevan el nivel de noradrenalina en el cerebro y la reserpina depleta a ésta, el recobramiento después de la respuesta conductual después del tratamiento con reserpina está estrechamente relacionado con la habilidad de tomar a la noradrenalina hacia el interior de la neurona simpática central, y además como vemos en las figuras otro efecto farmacológico con la cloropromazina.

REFERENCIAS

1. Stein, G. A., Bronner, H. A. and Pfister, K., III, J. *Am. Chem. Soc.*, cc:700-3. 1955.
2. Oates, J. A., Gillespie, L., Undenfriend, S., and Sjoerdsma, A. *Science, 31:* 1890-91. 1960.
3. Sourkes, . L. *Arch. Biochem. Biophys. 51:* 44-56. 1964.
4. Sjoerdsma, A., Vendsalen, A. and Engelman, K. *Circulation, 28:*492-502. 1963.
5. Gillespie, L., Oates, J. TA., Crout, J. R., and Sjoedersma, A. *Circulation, 25:* 281-91. 1962.
6. Bayliss, R. I. S., and Marvey-Smith, E. A. *Lancet, 1:* 763-68. 1963.
7. Arnold, O. H. *Deut. Med. Wochslhr. 87:* 2288-90. 1962.
8. Horwitz, D., and Sjoerdsma, A. *Life Sci. 3:* 41.48. 1964.
9. Porter, C. C., Watson, L. S., Titus, D. C., Totaro, J. A., and Byer, S. S. *Biochem Pharmacol. 11:* 1067-77. 1962.
10. Levine, R. J., and Sjoerdsma, A. J. *Pharmacol. Extl. Thera. 146:* 42-47. 1964.
11. Hess, S. M., Connamacher, H. H., Ozaki, M., and Undersfriend, S. *J. Pharmacol. Explt. Therap. 134:* 129-38. 1961.
12. Guroff, G., King, W., Undenfriend, S. *J. Biol. Chem. 236:* 1773-77. 1961.
13. Chirigos, M., Greengard, P., Udenfriend, S. *J. Biol. Chem. 235:* 2075-79. 1960.
14. Zellweger, H. *Clin. Chem. 7:* 215-27. 1961.
15. Menkes, J. H., Hurst, P. L., Craig, J. M. *Pediatrics. 14:* 462-66. 1962.
16. Smith, B., Prockop, D. J. New Engl. *J. Med. 267:* 1383-41. 1962.
17. Giarman, N. J., Schanberg, S. M. *Biochem. Pharmacol. 1:* 301-2. 1958.
18. Schanberg, S. M. *J. Pharmacol. Explt. Therap. 139:* 191-200. 1963.
19. Jequier, E., Lovenberg, W., Sjoerdsma, A. *Mol. Pharmacol. 3:* 274-78. 1967.
20. Weissman, A., Koe, B. K. *Life Sci. 4:* 1037-48. 1965.
21. Menon, M. K., Daniya, P. C., Magna ,J. S. *Psychopharmacologia. 10:* 437-44. 1967.
22. Grillo, M. A. *Pharmacol. Rev. 18:* 387-99. 1966.

Libros y monografías consultadas:

Annual Review of Pharmacology, vol. 6. 1966.

Annual Review of Pharmacology, vol. 7. 1967.

Annual Review of Pharmacology, vol. 8. 1968.

Enzymes in Mental Health (Transactions of the Third Symposium of Carl Neuberg Society for International Scientific Relations on Progress in Biochemistry and Therapeutics. 1966.

The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves by Leslie L. Iversen, Cambridge at the University Press. 1967.

Chemical Psychoses LSD and Related Drugs by Leo E. Hollister, M. D. Charles C. Thomas Publisher. 1968.

Biochemical Aspects of Neurological Disorders Third Series Scientific Publications Oxford and Edinburgh. 1968.