



TEMA 13

DOPAMINA

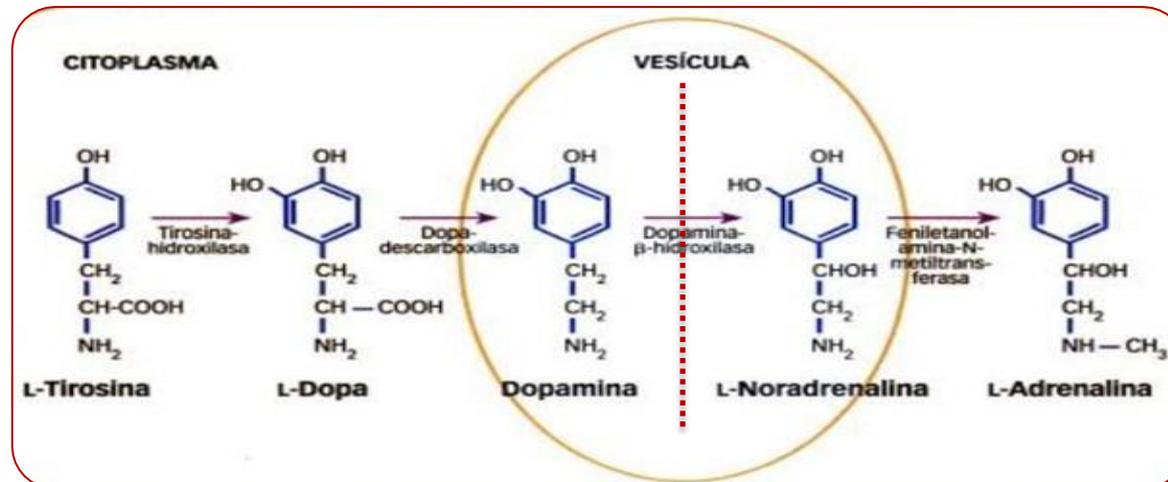


Introducción



Introducción

- Catecolamina de identificación + reciente en SNC
- Década '50 → precursora de NA
- NT independiente → distribución en SNC ≠ NA
- Neuronas dopaminérgicas carecen de DBH → no neuronas que sintetizan a la vez NA y D



Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica



Introducción

- Una vez liberada → eliminación por difusión hacia regiones extrasinápticas
- Recaptación
 - ✓ Transportador específico
 - Estructura similar a transportadores de NA, 5-HT y GABA
 - Transportadores de membrana dependientes de Na^+/Cl^-
- Metabolismo
 - ✓ Terminación sináptica → MAO neuronal → ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC)
 - ✓ Espacio extraneuronal → COMT → MAO → ácido homovanílico (AHV) ←
 - Metabolito + abundante en el cerebro humano
 - Concentración en el LCR → índice de la actividad dopaminérgica cerebral



Introducción

- Distribución restringida → determinadas áreas del SNC
- Cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas
 - ✓ Tronco encefálico e hipotálamo
 - ✓ Proyecciones hacia distintas áreas del SNC → compleja red de sistemas dopaminérgicos
- De todos los sistemas los + importantes son:
 1. *El sistema nigroestriatal*
 2. *Los sistemas mesolímbico y mesocortical*
 3. *El sistema tuberoinfundibular*



Introducción

1. El sistema nigroestriatal (nigroestriado)

- ✓ Neuronas de trayecto largo
- ✓ Conecta sustancia negra → caudado y putamen
- ✓ Participa en la regulación motora
 - Funcionamiento anormal
 - Enfermedad de Parkinson
 - Corea de Huntington



Introducción

2. Los sistemas mesolímbicos y mesocortical

- ✓ Neuronas de longitud similar a las anteriores
- ✓ Ambos sistemas conectan estructuras troncoencefálicas (área del tegmento ventral) con áreas límbicas (núcleo *accumbens*) y corteza frontal
- ✓ Forman parte de circuitos endógenos de recompensa → adicción a drogas



Introducción

3. El sistema tuberoinfundibular

- ✓ Neuronas de longitud intermedia
- ✓ Cuerpos en el núcleo arqueado del hipotálamo → proyecciones hacia la hipófisis y la eminencia media
- ✓ Regula la liberación de hormonas hipofisarias



Introducción

- A nivel periférico
 - ✓ + tardía e imprecisa
 - ✓ Algunas no tienen carácter neuronal → células cromafines
 - ✓ Localización
 - Cadena de ganglios simpáticos que inervan riñón y extremidades inferiores
 - En menor grado → ganglios + superiores que inervan tracto GI
 - ✓ Señal neuroquímica para el control del nivel de oxigenación de la sangre



Receptores



Receptores

- 5 tipos de R
 - ✓ D_1 y D_5 → acoplados a proteínas G_s
 - ✓ D_2 , D_3 y D_4 → acoplados a proteínas G_i
- Desde el punto de vista farmacológico → 2 tipos
 - ✓ D_1 (D_1 y D_5) → postsináptica
 - ✓ D_2 (D_2 , D_3 y D_4) → autorreceptor involucrado en regulación
- D_1 → + abundantes en el SNC
 - ✓ Localización → todas las áreas que reciben inervación dopaminérgica
 - El cuerpo estriado
 - El núcleo accumbens
 - La corteza
 - La hipófisis y la eminencia media



Receptores

- D_2 → localización
 - ✓ Neuronas que sintetizan D
 - ✓ Muy abundantes en terminaciones dopaminérgicas
 - Del cuerpo estriado y del núcleo accumbens
 - El cuerpo celular en la sustancia negra
 - El área del tegmento ventral
 - ✓ Interneuronas colinérgicas del cuerpo estriado
 - ✓ Neurohipófisis
 - ✓ Zona quimiorreceptora reguladora del vómito



Receptores

Tabla 1. Receptores de Dopamina en el SNC

Receptor	Mecanismo de transducción	Localización	Funciones
D ₁	Proteínas G _s , ↑ AMPc	Cuerpo estriado, núcleo <i>accumbens</i> y corteza	Acciones postsinápticas de la D
D ₂	Proteínas G _i , ↓ AMPc	Sustancia negra y área del tegmento ventral	Bloqueo de la descarga de neuronas dopaminérgicas
		Cuerpo estriado y núcleo <i>accumbens</i>	Inhibición presináptica de la síntesis y liberación de D
		Interneuronas colinérgicas	Inhibición de la liberación de ACh
		Hipófisis	Inhibición de la secreción de prolactina
		Zona quimiorreceptora reguladora del vómito	Estimulación de la emesis



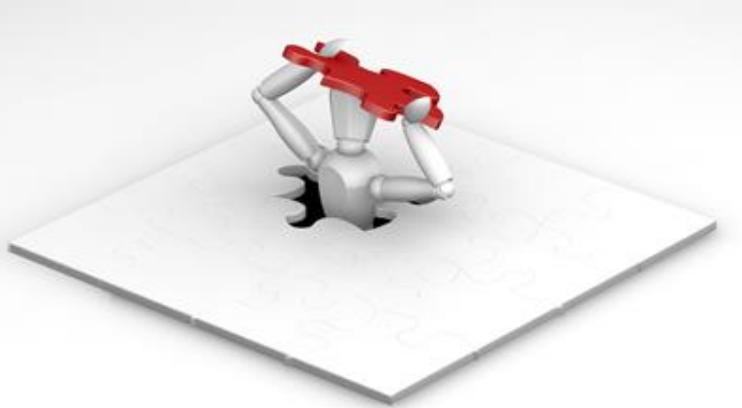
Agonistas y antagonistas dopaminérgicos



Fármacos

Agonistas dopaminérgicos

- Muy diversas clases químicas → complejísima relación entre estructura y actividad
 - ✓ Tipo de R considerado, modelo farmacológico, condiciones experimentales, etc.
- Poco selectivos dentro de las subfamilias de R D₁ (D₁ y D₅) y D₂ (D₂, D₃ y D₄)
- D → UH → nivel periférico → estado de shock
- L-dopa → atraviesa BHE → Parkinson
- Los derivados ergóticos (bromocriptina, cabergolina, quinagolida)
 - ✓ Suprimir lactancia, mejorar cuadros esterilidad, tratamiento tumores hipofisarios, acromegalia
- Apomorfina → DH
 - ✓ EP → ↓ t en estado “off” en pacientes previamente tratados
- Pramipexol → enfermedad de Parkinson y SPI
 - ✓ Rotigotina (parche transdérmico)



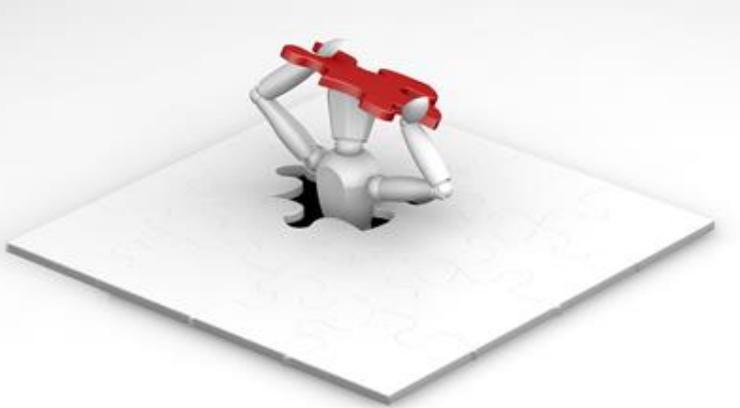
Fármacos

Antagonistas dopaminérgicos

- Antipsicóticos (neurolépticos) → esquizofrenia
- Neuroleptoanestesia
 - ✓ Neuroléptico + opioide + anestésico (óxido nítrico) + relajante muscular
- Tratamiento de los vómitos (D₂)
 - ✓ Domperidona → periférico
 - ✓ Metoclopramida, cleboprida (propulsivos, regula motilidad GI) → central
 - ✓ Neurolépticos
- Ciertas enfermedades que cursan con movimientos anormales (p.e. coreas)
 - ✓ Tetrabenazina
 - ✓ Neurolépticos

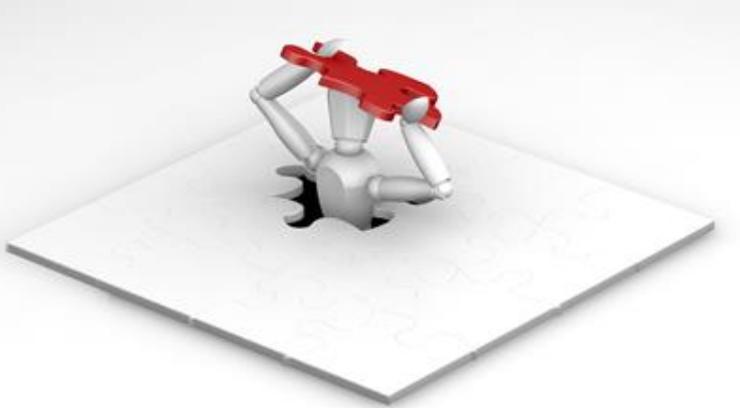


Acciones farmacológicas



Periféricas

- Acciones de la D complejas
 - ✓ ↓ afinidad R α y β_1 -adrenérgicos
 - ✓ Escaso o nulo efecto sobre β_2
 - ✓ Activa sus R dopaminérgicos
- La estimulación D_2 presinápticos → inhibición indirecta de la actividad simpática
- Acción resultante
 - ✓ Variable
 - ✓ Muy dependiente de:
 - Dosis
 - Vía de administración
 - Especie animal en que se estudie



Periféricas

1. Efectos CV

- A dosis bajas (0,5 mcg/kg/min)
 - ✓ Vasodilatación renal, mesentérica, cerebral y coronaria → no modifica los lechos vasculares musculoesqueléticos
 - ✓ En el túbulo renal → inhibe la reabsorción de Na^+ y ↑ la diuresis
 - ✓ Inhibe la liberación de NA en las terminaciones simpáticas → hipotensión y bradicardia
- A dosis + elevadas (2-4 mcg/kg/min)
 - ✓ ↑ contractilidad y frecuencias cardíacas → estímulo β_1 -adrenérgico
 - ✓ Esta taquicardia → oculta por los efectos bradicardizantes
- A dosis algo + elevadas (4-5 mcg/kg/min)
 - ✓ Vasoconstricción → estímulo de α -adrenorreceptores
 - ✓ En estados de shock → dosis aún superiores (\approx de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)



Periféricas

1. Efectos CV

▪ *Aplicación terapéutica*

✓ D vía i.v.

- ↑ gasto cardíaco en situaciones de bajo gasto (estimula adrenoR)
- Ventaja de producir vasodilatación renal
- Para evitar efectos α -adrenérgicos → se asocia con vasodilatadores o antagonistas α -adrenérgicos
- Está indicada → corrección de desequilibrios hemodinámicos (del flujo sanguíneo)
 - Estado de shock → infartos de miocardio, traumatismos, septicemias endotóxicas, cirugía a corazón abierto, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva descompensada



Periféricas

2. Otras acciones

- En los ganglios simpáticos
 - ✓ Inhibe o modera la transmisión ganglionar
- En el tracto GI
 - ✓ Efectos excitadores e inhibidores
 - Actividad del músculo liso
 - Secreción exocrina
 - ✓ Efectos inhibidores (no claro si x activación D) → + apreciables en
 - El tercio inferior del esófago
 - El estómago
 - El intestino delgado y el grueso
 - ✓ Actividad secretora → secreción exocrina del páncreas

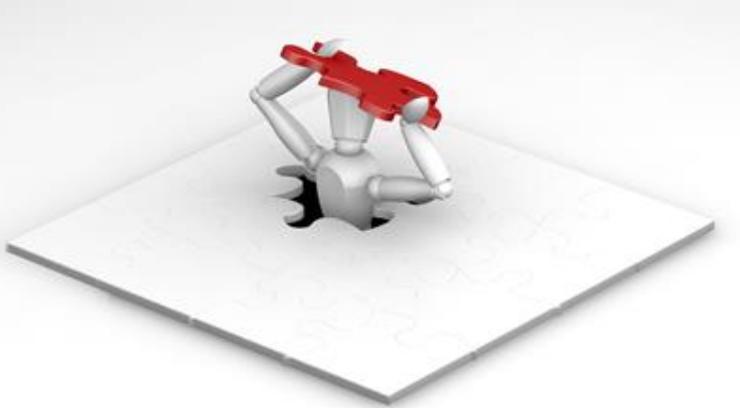


Periféricas

2. Otras acciones

▪ *Aplicación terapéutica*

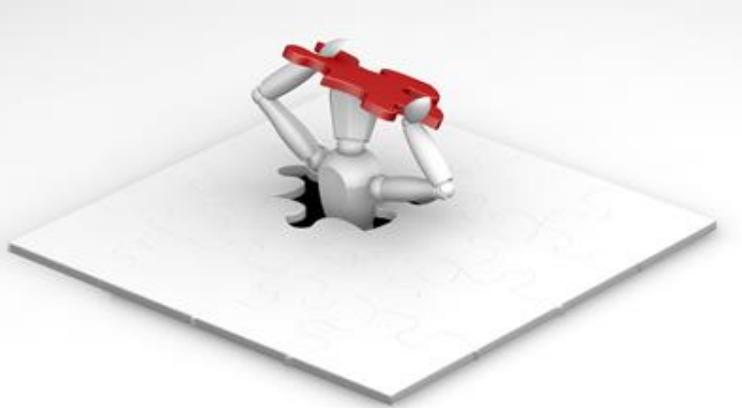
- ✓ Motilidad GI y vómito → Domperidona (antagonista dopaminérgico) v.o.
 - ▼ (alteraciones cardiacas)
 - No atraviesa fácilmente la BHE → infrecuentes los síntomas extrapiramidales
 - Estimula la secreción de prolactina en la hipófisis
 - Combinación de acción periférica (gastrocinética) y antagonismo de R de la D (zona de emisión de los quimiorreceptores)
 - Estudios en animales + ↓ concentraciones cerebrales → efecto predominantemente periférico
 - Estudios en humanos → ↑ la p del esfínter esofágico inferior, mejora la motilidad antroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico
 - No tiene efectos sobre la secreción gástrica



Centrales

En líneas generales, las f(x) de las vías dopaminérgicas se dividen en:

1. *Control motor* (sistema nigroestriado)
2. *Efectos sobre la conducta* (sistema mesolímbico y mesocortical)
3. *Control hormonal*



Centrales

1. Dopamina y sistemas motores

- Ungerstedt (1968) → estudio en ratas
 - ✓ Ablación bilateral de la sustancia negra → destrucción de las neuronas nigroestriadas
 - Profunda catalepsia → animales inactivos hasta muerte por inanición (salvo alimentación artificial)
 - ✓ Lesiones unilaterales por 6-hidroxidopamina → animales giran en círculo hacia el lado lesionado
 - ✓ Inyección apomorfina (agonista D)
 - Inyección unilateral → animal gira hacia el lado contrario al lugar de la inyección
 - Vía sistémica a ratas sanas → no patrón asimétrico de locomoción
 - Vía sistémica + lesión de la sustancia negra → giros hacia el lado contrario al lesionado



Centrales

1. Dopamina y sistemas motores

✓ Causas

- **Hipersensibilidad de denervación** en un lado tras la destrucción de las terminaciones dopaminérgicas → respuesta asimétrica a la apomorfina
- F que estimulan la liberación de D → causa giros hacia el lado lesionado → sólo en el lado normal existen terminaciones nerviosas dopaminérgicas
- Este “modelo de giros”
 - Estudio de la acción de los F sobre las neuronas dopaminérgicas y los R de D



Centrales

1. Dopamina y sistemas motores

USOS CLÍNICOS

1. Enfermedad de Parkinson

- Trastorno del control motor → deficiencia de D (vía nigroestriada)
- Otras enfermedades que cursan con movimientos anormales → Síndrome de Piernas Inquietas
- Tratamiento → agonistas dopaminérgicos
 - ✓ D no atraviesa BHE → L-dopa
 - ✓ Para evitar la transformación de L-dopa en D en tejidos periféricos → inhibidores de la L-dopa-descarboxilasa (benserazida o carbidopa)
 - ✓ Para ↓ su metabolismo por la MAO B → inhibidores específicos selegilina o rasagilina
 - ✓ Para paliar su metabolización por la COMT → inhibidores entacapona o tolcapona
 - ✓ Otros agonistas → pramipexol y rotigotina (parches)
 - ✓ Derivado ergóticos → desuso (valvulopatías)



Centrales

1. Dopamina y sistemas motores

USOS CLÍNICOS

2. Enfermedad de Huntington

- La + grave y compleja de las que cursan con corea
 - ✓ Degeneración neuronal constante, progresiva e ininterrumpida
 - ✓ Final de la enfermedad → final de su vida por demencia y muerte
- Carácter hereditario autosómico dominante (cromosoma 4)
- Graves lesiones en → corteza cerebral, núcleo caudado, putamen y globo pálido
- Tratamiento sintomático → demasiados sistemas neuroquímicos deficitarios
 - ✓ Terapia racional sustitutiva → ↑↑ efectos colaterales



Centrales

1. Dopamina y sistemas motores

USOS CLÍNICOS

2. Enfermedad de Huntington

- ✓ Trastorno motor → hiperactividad D de las neuronas nigricas
 - ↓ la actividad dopaminérgica → fármacos deplecionadores (tetrabenazina) o bloqueadores postsinápticos: neurolépticos (antipsicóticos)
 - También pueden usarse activadores de R presinápticos
- ✓ Sintomatología acompañante → uso de BZD (clonazepam, diazepam)
- Antipsicóticos → antagonistas R D₂
 - ✓ Efectos secundarios → trastornos del movimiento



Centrales

2. Efectos sobre la conducta

- Administración de anfetamina a ratas → liberación tanto de D y de NA
 - ✓ Interrumpe conducta normal (exploración y acicalamiento)
 - ✓ Aparición de una conducta “estereotipada” repetitiva (levantarse, roer, ...)
- Antagonistas de D + destrucción de los cuerpos celulares que la contienen (mesencéfalo)
 - ✓ Evitan estos efectos → a diferencia de los F que inhiben el sistema NA
- Conclusión probable → alteraciones motoras inducidas por anfetamina sean un reflejo de la hiperactividad del sistema nigroestriado dopaminérgico
- Además, la anfetamina → ↑ generalizado de la actividad motora → recuento electrónico de la frecuencia con que la rata cruza de una parte a otra de su jaula
- Efecto → relacionado con las vías dopaminérgicas mesolímbica y mesocortical



Centrales

2. Efectos sobre la conducta

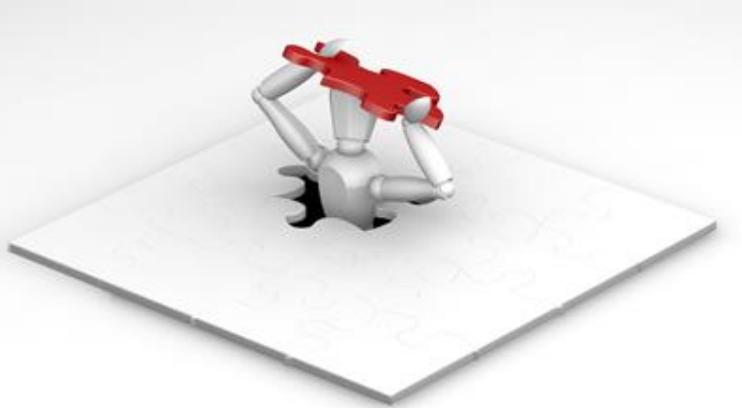
- Esquizofrenia humana → hiperactividad dopaminérgica
 - ✓ Administración crónica de anfetamina a algunas ratas de una gran colonia → interacción social anormal (retraimiento y agresividad) → ¿relación EH?
- La anfetamina, la cocaína (inhibe transportador de D) y otras drogas adictivas
 - ✓ Activan vías de “recompensa” dopaminérgicas mesocorticales
 - F(x) importante en los fenómenos de dependencia
- Principal R implicado → D₁
 - ✓ Ratones transgénicos carentes de este R → desmotivación general, con ↓ de la ingesta alimentaria e insensibilidad a la anfetamina y la cocaína



Centrales

3. Control hormonal (función neuroendocrina)

- La vía tuberohipofisaria → control de la secreción de prolactina
- El hipotálamo secreta mediadores → secreción de ≠ hormonas en la hipófisis
 - ✓ D → efecto inhibitor sobre la liberación de prolactina
- Importancia clínica → antipsicóticos bloquean R D₂ → ↑ secreción de prolactina
 - ✓ Desarrollo mamario y producción de leche (incluso en ♂)
- En la clínica → bromocriptina, cabergolina, quinagolida
 - ✓ Agonista de R de D → inhibir la secreción de prolactina
 - ✓ Mejora cuadros de esterilidad
- D ↑ la liberación de hormona de crecimiento en las personas normales
 - ✓ Bromocriptina inhibe la secreción excesiva responsable de la acromegalia
 - Efecto terapéutico útil → administrar antes de crecimiento excesivo
 - Se emplea poco → alternativas + eficaces



Centrales

4. *Vómito*

- Intervención de neuronas D en la producción de náuseas y vómitos
- Casi todos los agonistas de D → causan náuseas y vómitos como efectos secundarios
- Muchos antagonistas de D (neurolepticos, metoclopramida) tienen actividad antiemética
- Zona gatillo quimiorreceptora (bulbo raquídeo) → R D₂



**“El mejor médico es el que conoce
la inutilidad de la mayor parte de
las medicinas”**

Benjamin Franklin