

Recibido: 13.03.2019 | Aceptado: 20.05.2019

Palabras clave: Enfermedades psiquiátricas, estrés, memoria, norepinefrina y SNC.

Las mil y una funciones de la norepinefrina

ROBERTO CUEVAS OLGUÍN
roberto_darkness23@hotmail.com
JORGE VARGAS MIRELES
MARCELA MIRANDA MORALES
mirmormar@gmail.com
FACULTAD DE CIENCIAS, UASLP

Los guerreros vikingos de la edad media soportaban heridas, quemaduras y amputaciones mientras persistían durante horas en su frenesí destructivo. Eran conocidos como *berserker* o guerreros-osos indomables. El jugador de básquetbol Darryl *Gorilla* Dawkins se fracturó una pierna en un contacto, a pesar de eso, siguió jugando todo el partido; poco después se le puso un yeso y tardó 40 días en recuperarse. Un soldado nipoamericano de la Segunda Guerra Mundial recibió un balazo en el estómago, pero continuó destruyendo un puesto de ametralladora enemiga con una granada y otras armas de fuego. Enseguida se desmayó, pero logró pararse, levantar un brazo para lanzar otra granada mientras una ráfaga de ametralladora lo alcanzaba y casi le cortó el brazo. Cambió la granada al otro brazo y la lanzó contra el búnker enemigo, destruyéndolo. También perdió su pierna derecha en una amputación sin anestesia. Por todo esto recibió en el año 2000 una medalla de honor por el presidente de Estados Unidos de América. Su nombre era Daniel Inouye.



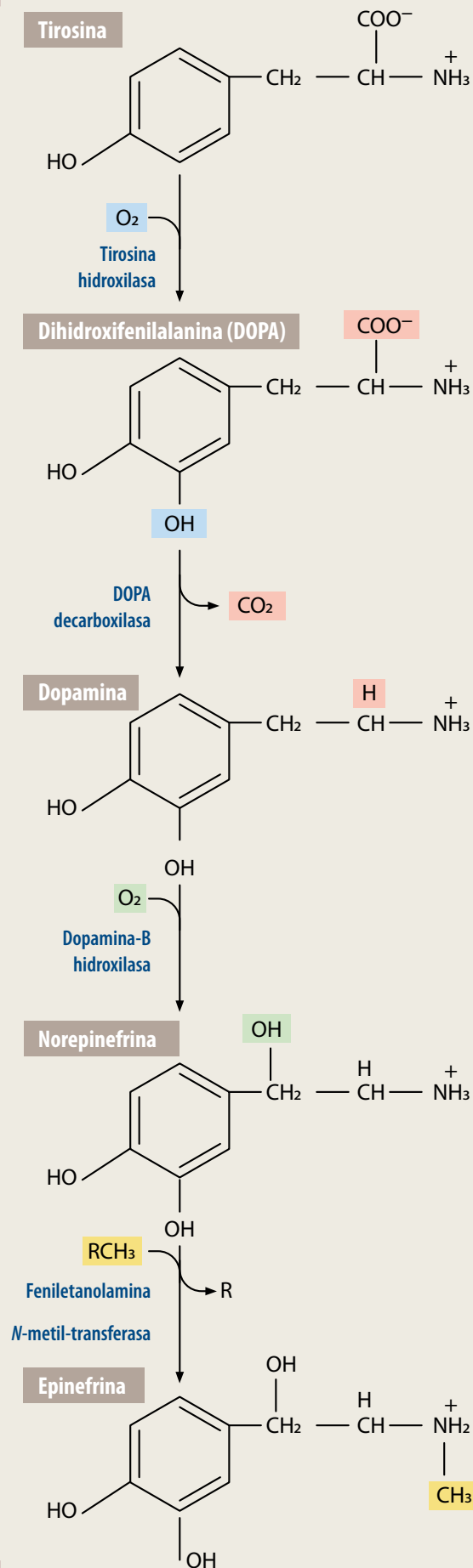
Pero, ¿cómo son posibles tales hazañas? y ¿cuál es el mecanismo biológico que permite que esto ocurra? La respuesta a estas preguntas involucra uno de los primeros neurotransmisores descubiertos: la norepinefrina (NE) o noradrenalina, como es mejor conocida en Europa. Es un neurotransmisor derivado del aminoácido tirosina (figura 1), presente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Esta sustancia química es la responsable y está involucrada en diversas funciones fisiológicas mencionadas en el cuadro 1.

NE y estrés

Para entender el complejo papel de la norepinefrina en nuestro cuerpo, primero debemos considerar cómo se encuentra cuando los niveles de éste son mínimos: en ese estado, el organismo está dormido o inactivo. De hecho, se sabe que el locus ceruleus —un pequeño núcleo del tallo cerebral del cual se libera la NE (figura 2 y cuadro 1)— está sustancialmente apagado durante el sueño y se activa de forma tónica (continua y de bajo nivel) durante estados de baja actividad, por ejemplo, al leer un libro o una revista mientras se está recostado en el sofá o —alternativamente— de forma fásica, es decir, repentina y de breve duración, como cuando un perro se atraviesa mientras se conduce un automóvil.

Estas observaciones nos llevan a la compleja correlación entre la norepinefrina y el estrés: condiciones

Síntesis de norepinefrina
Figura 1.



Los receptores α y β comparten varias funciones en común, aunque también tienen efectos individuales. Los efectos comunes incluyen:

Funciones periféricas de la NE en el organismo

- Vasodilatación de las arterias del corazón (sistema simpático, arteria coronaria).
- Vasoconstricción (estrechamiento) de venas.
- Disminución de la motilidad del músculo liso en el tracto gastrointestinal.
- Glucogenólisis (degradación de glucógeno a glucosa) y gluconeogénesis (que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos).
- Aumento de la secreción de renina del riñón.
- Lipólisis (movilización de lípidos del tejido adiposo a los periféricos para cubrir las necesidades energéticas del organismo) en el tejido adiposo.

Funciones de la NE en el sistema nervioso central

- Control del dolor
- Transición sueño-vigilia
- Mantenimiento vigilia-alerta
- Atención
- Control de temperatura y fiebre
- Excitación sexual
- Memoria (plasticidad sináptica)
- Nivel de excitabilidad/ansiedad
- Aprendizaje emocional
- Control de la respiración
- Ingesta de alimento

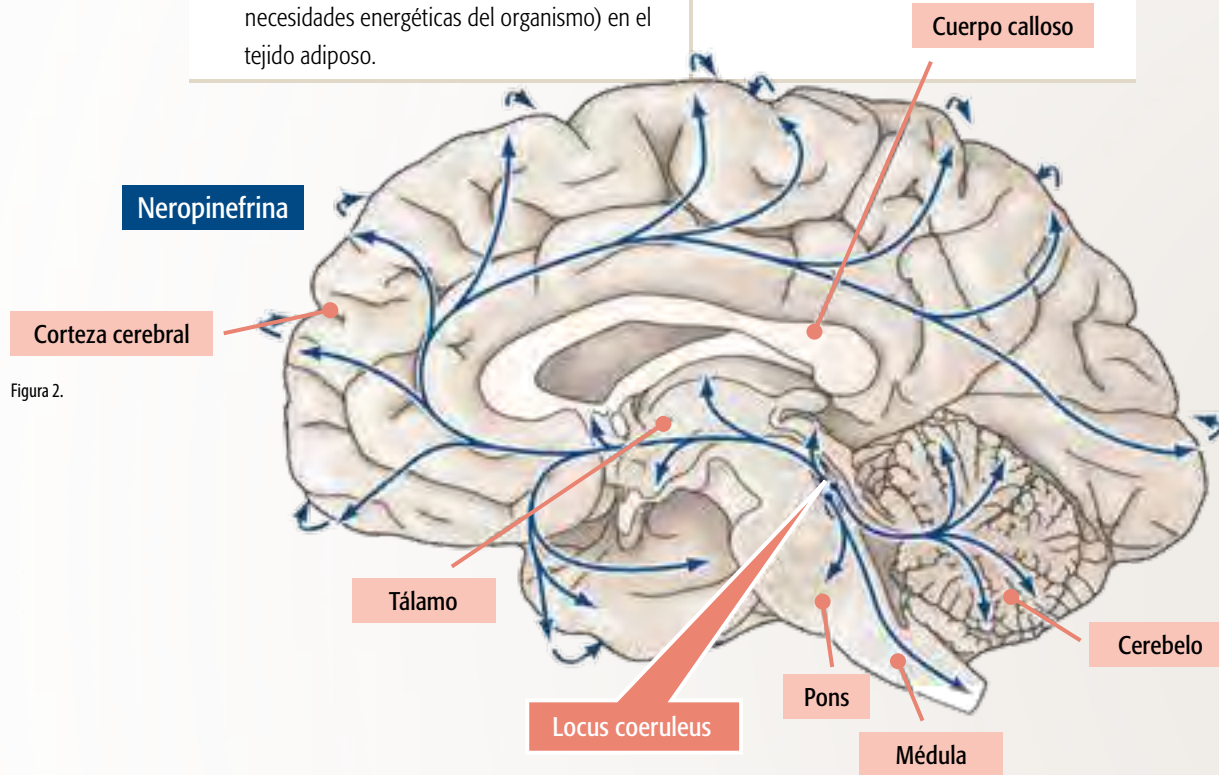


Figura 2.

de alta necesidad energética en el organismo, por ejemplo, presentar un examen de grado, pilotar un avión de guerra en medio del fuego ene-

migo o ser blanco de un asalto de manera repentina, son situaciones en las que estímulos novedosos —de carácter prevalentemente negativo—

llevan a la necesidad de movilizar altas cantidades de energía en un tiempo muy limitado. La NE a nivel sistémico (periférico) y central (del sistema nervioso) es indispensable para brindar a los sistemas sensorial y muscular la cantidad de energía necesaria para enfrentar situaciones desconocidas y potencialmente dañinas, o en otras palabras y en términos físicos, para aumentar repentinamente la potencia erogada.

La correlación entre NE, estrés y nivel de desempeño, compartida con la mayoría de las numerosas sustancias químicas liberadas durante el estrés, se caracteriza por su forma de campana, en la cual niveles mínimos (de estrés y de norepinefrina) se dan en estado de sueño o inactividad (*idleness*); niveles modestos producen desempeño regular y sostenible en el largo plazo, mientras que elevados producen alto desempeño durante breves periodos, y los niveles máximos llevan a grandes ejecuciones motoras, posiblemente acompañados por analgesia, una disminución del apetito y facultades racionales (*working memory*).

Si los estímulos que llevan al aumento de la noradrenalina (estresor) perduran y superan la capacidad energética del organismo, la situación puede llevar a desenlaces patológicos como un brote epiléptico, psicótico o un cuadro depresivo.

NE y memoria

Otra faceta importante de la norepinefrina, no por completo independiente de las anteriores, es su papel en la memoria.



La norepinefrina o noradrenalina es un neurotransmisor derivado del aminoácido tirosina

El entendimiento de la función mnemónica, es decir, cómo se establecen y almacenan los recuerdos, así como sus mecanismos biológicos, son uno de los grandes retos dentro de las neurociencias. Lo poco que se sabe sobre tales mecanismos nos indica que este fenómeno es causado por un cambio físico y permanente en la composición de las sinápsis, las conexiones entre pares de neuronas, un fenómeno que recibe el nombre de potenciación o depresión de largo plazo (LTP o LTD, por sus siglas en inglés).



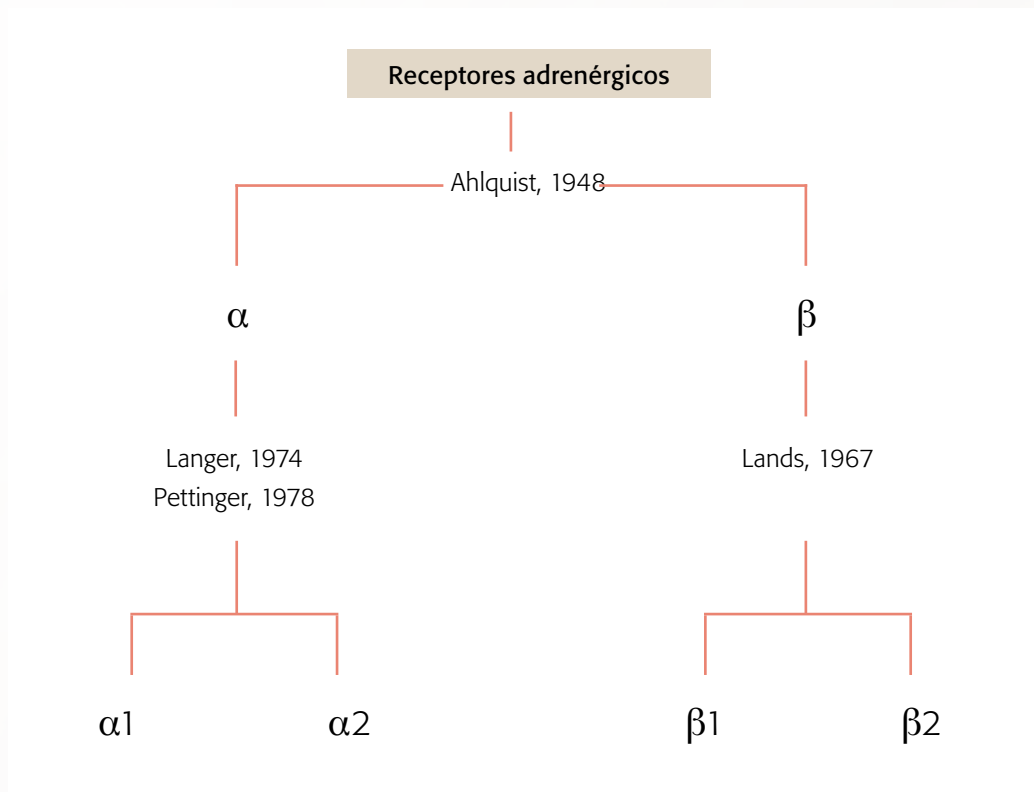


Figura 3.

Al utilizar bloqueadores y activadores de los receptores de NE (receptores asociados a la proteína G), mientras los animales o humanos desempeñan tales tareas como atención y memoria, entre otras, se ha descubierto que la NE es indispensable para producir las modificaciones sinápticas que subyacen en los fenómenos mnemónicos. Todos los sitios cerebrales susceptibles a modificaciones sinápticas de largo plazo (memoria) son modulados por alguna clase de receptores adrenérgicos ubicados en múltiples áreas cerebrales.

Entre tales áreas, tres destacan por su relevancia en la conducta humana (y de todo mamífero): la corteza

(estructura con seis capas que rodea el cerebro y constituye 60 por ciento del volumen de cerebro humano), el hipocampo (dos estructuras bilaterales responsables de la creación de nuevas memorias) y la amígdala (otra estructura bilateral involucrada en las emociones). Esta última, en particular, posee la más alta concentración de receptores de NE, especialmente de tipo beta (cuadro 1), de todo el sistema nervioso central, y es responsable de la detección de peligro, riesgo y almacenamiento de las memorias emocionales.

Por lo anterior, la activación del sistema noradrenérgico es crítica no sólo por la activación de los estados de



ROBERTO CUEVAS OLGUÍN

Es licenciado en Biofísica por la Facultad de Ciencias de la UASLP. Actualmente cursa la Maestría en Ciencias Biomédicas Básicas de la Facultad de Medicina de la UASLP y está adscrito al Laboratorio de Neurofisiología, Farmacología y Conducta, en la Facultad de Ciencias de la UASLP.



estrés, sobre todo el agudo, sino también por la formación y consolidación de las memorias, tanto episódicas como emocionales, y está asociado a la incidencia de enfermedades psiquiátricas.

La NE en las enfermedades psiquiátricas

A la luz de las observaciones anteriores, no sorprende que el sistema noradrenérgico sea blanco de numerosas investigaciones médicas, preclínicas (con animales de laboratorio) y clínicas (con sujetos humanos). Por ejemplo, en el sistema periférico, altas concentraciones de norepinefrina llevan a un estado peligroso, asociado a una alta presión arterial y a menudo provocado por tumores que aumentan la secreción adrenérgica de la glándula suprarrenal (feocromocitoma), condición que provoca síntomas causados reversiblemente por estados de estrés agudo.

Además de estas condiciones médicas sistémicas, existen numerosas enfermedades del sistema nervioso central que atraen la atención de las casas farmacéuticas sobre ligandos (moléculas que se unen a receptores) adrenérgicos, que han sido evaluados durante décadas para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, depresión, bipolaridad, trastornos de ansiedad, déficit de atención, entre otras. Por el parecido químico de la norepinefrina con su precursor dopamina, la drogadicción (condición que

lleva a un aumento de la función dopaminérgica) también está asociada con una hiperactivación del sistema noradrenérgico.

Entre los fármacos antidepresivos más potentes está la clase de los bloqueadores de recaptura de norepinefrina y serotonina (otra monoamina), tan potentes que producen inexorables síndromes de abstinencia y están acompañados por graves efectos colaterales. Estos mismos efectos tienen que considerarse para evitar el uso indiscriminado —o no supervisado— del creciente rango de medicamentos adrenergicos usados en el tratamiento del déficit de atención (ADD, por sus siglas en inglés), especialmente en poblaciones jóvenes y pediátricas.

En conclusión, la norepinefrina y los sistemas noradrenérgicos, periférico y central, son un determinante importante de la conducta humana y del mamífero en general, que es capaz de transitar de la calma y tranquilidad a estados agitados, incluso ansiosos, en respuesta a estímulos ambientales fisiológicos o no (estrés), y es parte importante de la capacidad del organismo para adaptarse a un ambiente en cambio continuo para poder llevar las actividades que impone la vida diaria, pues la norepinefrina es responsable de activar tres clases de receptores asociados a la proteína G, los cuales son α_2 , α_1 y β , en su orden de afinidad por la monoamina (figura 3). 