

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

-INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS GENERALES

-TRANSMISIÓN NEUROHUMORAL EN EL SNA: Síntesis y liberación de neurotransmisores. Transmisión ganglionar. Interacciones con los receptores postsinápticos. Receptores nicotínicos, subtipos. Biotransformación de los neurotransmisores.

-TRANSMISIÓN NEUROEFECTORA EN EL SISTEMA PARASIMPÁTICO. UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN. RECEPTORES MUSCARINICOS SELECTIVOS.

Malgor - Valsecia

CONCEPTOS GENERALES

El sistema nervioso puede ser dividido esquemáticamente en dos grandes componentes: El Sistema Nervioso Central (**SNC**) y el Sistema Nervioso Periférico (**SNP**). El SNC incluye las estructuras nerviosas del cerebro y de la médula espinal, situadas dentro del cráneo y del conducto raquídeo respectivamente y el SNP a todos los axones aferentes y eferentes del SNC y a las neuronas localizadas por fuera de esas estructuras centrales. El SNP puede a su vez, ser dividido en dos grandes secciones: **El sistema nervioso somático (SNS)**, voluntario, que inerva exclusivamente al músculo esquelético y cuyos axones emergen del SNC y siguen sin interrupción hasta hacer sinapsis en las uniones neuromusculares; y el **Sistema nervioso autónomo (SNA)**, cuyos axones luego de abandonar el sistema nervioso central hacen sinapsis en neuronas periféricas, formando los ganglios autónomos. Los axones de estas neuronas ganglionares, inervan a su vez a las células efectoras, constituyendo las uniones neuroefectoras.

El SNP conduce impulsos nerviosos aferentes y eferentes de importancia capital para el desarrollo y mantenimiento de funciones orgánicas generales de comunicación, integración y respuesta apropiada. Las fibras aferentes al SNC conducen información iniciada en receptores sensoriales y orgánicos, por ejemplo receptores para la luz, tacto, dolor, presión, olfato, gusto, temperatura, sonido, presión de los

vasos sanguíneos (barorreceptores), receptores de distensión de vísceras, receptores sensibles a cambios químicos (quimiorreceptores), del valor de CO₂ sanguíneo o del pH, etc. hacia las estructuras correspondientes del SNC. De esa manera el SNC recibe constantemente un número enorme de estímulos-información desde la periferia y desde órganos internos.

Esos estímulos son analizados, integrados, frecuentemente almacenados como información codificada, interconectados en distintas regiones nerviosas, para producir finalmente una respuesta apropiada que es dirigida por vías eferentes del SNS voluntario y del SNA involuntario, hacia los órganos efectoras correspondientes. El SNC actúa coordinando numerosas funciones orgánicas, determina directamente el funcionamiento de órganos y sistemas indispensables para la vida, y tiene a su cargo a través de estas funciones y otras más específicas los atributos esenciales del ser humano como el conocimiento, las emociones, el pensamiento, la conducta, memoria y aprendizaje, etc.

NEUROTRANSMISORES

Se estima que en el SNC existen aproximadamente 10 mil millones de neuronas, que se comunican entre sí y con las células efectoras, mediante la liberación de agentes químicos conocidos como neurotransmisores. La presencia de estos neurotransmisores, el conocimiento de su estructura química, del proceso

de su síntesis neuronal y de su mecanismo de acción a nivel molecular, la presencia de receptores específicos y de los sistemas enzi-

NEUROTRANSMISORES	
A. Aminoácidos biogénicos:	
	Adrenalina
	Noradrenalina
	Dopamina
	5-Hidroxitriptamina
	Acetilcolina
	Histamina
B. Aminoácidos	
	GABA
	Glicina
	A. Glutámico
	A. Aspártico
C. Nucleótidos	
	Adenosina
	ATP
D. Polipéptidos	
	Encefalinas
	Endorfina
	Dinorfina
	Bradiquininas
	CCK
	Sustancia P
	Sustancia K
	VIP
	Somatostatina
	Secretina

máticos que intervienen en la biotransformación y excreción de los neurotransmisores, ha producido en los últimos años un avance científico espectacular en la Farmacología y la terapéutica de numerosas patologías relacionadas con las funciones que cumplen dichos agentes.

Los neurotransmisores y moduladores de la actividad del SN, tanto central como periférico, son numerosos, de naturaleza química variada y con seguridad no fueron aún totalmente individualizados. Pueden ser **aminas biogénicas** como la acetilcolina, noradrenalina, adrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina o serotonina, histamina. O **aminoácidos** como el ácido gamma amino butírico (GABA), o la glicina (de actividad inhibitoria en membranas neuronales postsinápticas), aspartato, glutamato, que son neurotransmisores de actividad excitatoria o **polipéptidos** como la sustancia P y las encefalinas y endorfinas.

La neurotransmisión química de los impulsos nerviosos, constituye así un mecanismo fundamental en la fisiología del SN en general, y determina la posibilidad de interactuar mediante el uso de numerosas drogas a distintos niveles, con los neurotransmisores para modifi-

car las funciones y desarrollar efectos. La interacción puede ocurrir a nivel de los procesos de síntesis, a través de las acciones moleculares del neurotransmisor con su receptor, o alterando su biotransformación. Las acciones químicas se desencadenan a raíz de la modificaciones inducidas, constituyendo la base de la farmacología actual del SN y determina la necesidad de su conocimiento por parte del profesional médico para la aplicación de una terapéutica científica y racional.

En esta circunstancia se estudia principalmente la farmacología (parcialmente la fisiología y bioquímica) del SNP. Dentro de este sistema, el SNS voluntario dirige la actividad del músculo estriado y por lo tanto el interés del médico estará orientado a la Farmacología de la Unión Neuromuscular, a través del análisis de las drogas o agentes bloqueadores neuromusculares, o al estudio de estimulantes de la neurotransmisión, agentes útiles en algunas enfermedades de la unión neuromuscular como la miastenia gravis.

El SNA, tiene marcadas diferencias con el SN voluntario, su complejidad determina que todos los órganos y sistemas orgánicos, están bajo su influencia y por lo tanto su campo de acción es amplísimo, las principales diferencias entre ambos sistemas puede apreciarse en la tabla 1:

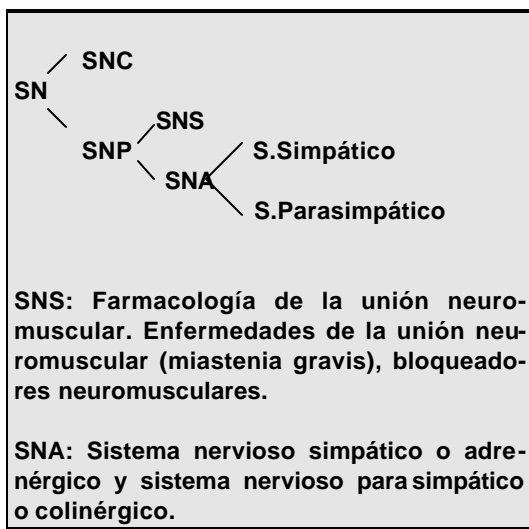
EFFECTORES	AUTÓNOMO	SOMÁTICO
	Todos los órganos y sistemas orgánicos, menos músculo esquelético	Exclusivamente músculo esquelético
SINAPSIS DISTALES	Ocurren en el ganglio autónomo	Ocurren dentro del SNC
PLEXOS PERIFÉRICOS	Forma plexos periféricos	Nunca forma plexos
MIELINA	Los axones postganglionares son amielínicos	Los nervios motores son mielínicos.
SECCIÓN DE UN NERVIO	No origina la cesación total de actividad del órgano efector (músculo liso o glándula)	Origina parálisis del músculo inervado

TABLA 1: Diferencias estructurales entre SNS y SNA

El estudio de la farmacología será dividido en dos grandes capítulos: a- Farmacología del sistema nervioso autónomo y b) Farmacología del sistema nervioso somático.

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo regula o modula importantes funciones orgánicas, esenciales para el desarrollo de una vida normal. Por ejemplo, desarrolla influencias trascendentes en funciones tales como: La respiración, el funcionamiento vascular y cardíaco, las secreciones de glándulas endocrinas y exocrinas, la actividad de los músculos lisos, el metabolismo intermedio, la temperatura corporal, etc.



Las funciones del SNA por lo tanto son muy amplias, su farmacología es sumamente rica y sus aplicaciones terapéuticas son numerosas. Un concepto claro de la anatomía, bioquímica y fisiología del SNA es indispensable para un estudio racional de las drogas autonómicas por lo que se desarrollarán breves nociones a continuación.

CONSIDERACIONES ANATOMICAS

Existen dos grandes divisiones en el SNA: el **Sistema Simpático o Adrenérgico**, toracolumbar, por su ubicación anatómica y el **Sistema Parasimpático o Colinérgico**, craneosacral, por su origen. La primera neurona autónoma tiene su origen en el SNC y sus axones abandonan el mismo formando las llamadas **fibras preganglionares**, hacen sinapsis con otras neuronas, ya fuera del SNC y forman así los **ganglios autónomos**. Los axones de estas neuronas ganglionares constituyen así las fibras **postganglionares** que terminan

haciendo sinapsis con las células **efectoras** (unión neuroefectora). En general las fibras preganglionares son mielínicas y las postganglionares son amielínicas, aunque existen algunas excepciones. Ambas divisiones del SNA, SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO, son diferentes en sus características anatómicas, en sus funciones y en los neurotransmisores liberados en las uniones neuroefectoras. Sin embargo no deben ser considerados sistemas antagónicos, sino complementarios en el desarrollo de las funciones de numerosos órganos o sistemas. Por ejemplo la luz pupilar se regula merced a la acción del simpático, que produce midriasis por constricción del músculo radial y del parasimpático que produce miosis, por contracción del músculo circular. Ambos sistemas funcionan coordinada y automáticamente para una correcta función ocular.

DIVISION SIMPÁTICA O ADRENERGICA

Las neuronas preganglionares del sistema simpático se encuentran en la columna intermedio lateral de la médula espinal. Se calculan aproximadamente 150.000 a 200.000 neuronas en el hombre, estas neuronas están a su vez inervadas por axones descendentes que transcurren entre los fascículos anterolaterales de la médula y que se originan en el hipotálamo, núcleos del bulbo y otros núcleos centrales. Las fibras preganglionares salen por las raíces anteriores de la médula y hacen sinapsis con neuronas que forman ganglios simpáticos. Las salidas simpáticas se extienden desde el octavo segmento cervical al 2° o 3° segmento lumbar. Estos axones preganglionares corren por un corto trecho con los nervios raquídeos mixtos y en seguida se separan formando los ramos comunicantes blancos, mielínicos que van a los ganglios simpáticos. Muchos axones hacen allí sinapsis, pero otros, pasan por el ganglio sin hacerla para formar la cadena paravertebral simpática. Las neuronas ganglionares dan origen a los axones amielínicos postganglionares que forman los ramos comunicantes grises que se dirigen a las células efectoras. Otros axones postganglionares transcurren también en la cadena paravertebral hacia arriba o hacia abajo de su origen, antes de hacer sinapsis con otras neuronas ganglionares.

Los ganglios simpáticos pueden ser divididos en los siguientes grupos

a-Ganglios vertebrales o paravertebrales son 22 pares dispuestos a ambos lados de la

columna vertebral interconectados entre sí por la cadena simpática vertebral.

b- **Ganglios prevertebrales** que se encuentran en abdomen y pelvis, cerca de la superficie anterior de la columna vertebral y que son los ganglios celiaco (solar), ganglio cervical superior e inferior, mesentérico inferior y aórtico renal.

c- **Ganglios terminales:** Escasos en número y generalmente localizados cerca de los órganos que inervan, principalmente la vejiga y el recto. Existen también ganglios intermediarios variables en número y localización.

Los axones postganglionares hacen las uniones neuroefectoras en órganos del tórax, abdomen, cabeza, cuello, pelvis y miembros. La médula suprarrenal es embriológica anatómica y funcionalmente homóloga a un ganglio simpático.

DIVISION PARASIMPATICA COLINÉRGICA O

Esta división tiene su origen principalmente en el cerebro medio o mesencéfalo, la médula oblongata y la porción sacra de la médula espinal, por lo que el sistema parasimpático es craneosacral por su origen.

La salida mesencefálica origina el III par craneal o motor ocular común y la salida bulbar o de la médula oblongata origina los pares craneales VII o facial, IX o glossofaríngeo, y X o neumogástrico o vago.

Los axones preganglionares del motor ocular común nacen en los cuerpos celulares del núcleo de Edinger-Westphal y hacen sinapsis en el ganglio ciliar de la órbita. Las fibras postganglionares inervan el músculo circular de la pupila y el músculo ciliar.

Las neuronas del núcleo salival superior dan origen al VII par o facial cuyos axones forman la cuerda del tímpano que hacen sinapsis en ganglios de las glándulas submaxilares y sublinguales y el nervio petroso superficial mayor que contribuye a la sinapsis del ganglio esfenopalatino. Los axones preganglionares del IX par o glossofaríngeo se originan en el núcleo salival inferior y hacen sinapsis en el ganglio ótico. Las fibras postganglionares de los nervios facial y glossofaríngeos llevan las influencias parasimpáticas a glándulas salivales, lacrimales, mucosas de la nariz y faringe y vasos sanguíneos de las estructuras mencionadas del cráneo.

El núcleo vagal motor dorsal del piso del cuarto ventrículo contiene las neuronas preganglionares del X par o nervio vago o neumogástrico. Las fibras o axones preganglionares tienen un gran recorrido y hacen usualmente sinapsis en ganglios que se encuentran en contacto directo con células efectoras a inervar. Así por ejemplo en el corazón las neuronas postganglionares vagales están cerca del nódulo sinusal y aurículo ventricular, en el pulmón en las proximidades del hilio pulmonar, etc. El nervio vago lleva la inervación parasimpática a los órganos del cuello, tronco y abdomen.

Finalmente la sustancia gris lateral de los segmentos sacrales 2°, 3° y 4° de la médula espinal y las neuronas que asientan en ella, dan origen a las fibras preganglionares parasimpáticas de los nervios pélvicos, hacen sinapsis en ganglios yacentes en la vecindad de la vejiga, recto, órganos sexuales, estructuras pelvianas, de los vasos sanguíneos de los miembros inferiores, etc. Los axones postganglionares llevan las influencias parasimpáticas a los órganos mencionados.

TRANSMISIÓN NEURONAL

1. ETAPAS DE LA TRANSMISIÓN NEURONAL EN EL SNA:

- I. Conducción axonal
- II. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la terminal presináptica.
- III. Interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico.
- IV. Iniciación de la actividad y una conducción axonal postsináptica.
- V. Destrucción del neurotransmisor en la unión neuroefectora.
- VI. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la unión neuroefectora.
- VII. Receptores colinérgicos
- VIII. Receptores adrenérgicos.

I. CONDUCCIÓN AXONAL: La conducción de los impulsos electroquímicos a través de las fibras nerviosas se lleva a cabo a través de la llamada "TEORÍA DE MEMBRANA DE LA CONDUCCIÓN AXONAL NERVIOSA". Según esta teoría, la conducción nerviosa se realiza a través de la diferencia en la permeabilidad de la membrana de la célula nerviosa para las iones sodio y potasio.

En reposo el interior del axón es electronegativo con respecto al exterior, creándose así un potencial de membrana estimado en -70 mv (milivoltios), llamado también potencial de reposo. Este potencial es mantenido por la bomba de sodio mediante la cual el sodio es bombeado al exterior axonal desde el axoplasma de tal manera que la concentración de sodio es 10 a 14 veces mayor en el exterior axonal que en el interior. La concentración de potasio es sin embargo mayor en el interior, unas 35-40 veces más que en el exterior. Esta situación se mantiene por la bomba de sodio con gasto de energía proveniente del ATP y la activación de la ATPasa por el sodio en el interior y por el K en el exterior axonal.

La estimulación nerviosa produce un brusco y temporario incremento de la permeabilidad para el sodio, que ingresa rápidamente al axoplasma por apertura de canales específicos invirtiendo la electronegatividad interna con una tendencia a la electropositividad.

Dicha inversión provoca la pérdida del estado polarizado, es decir se produce despolarización. El neurotransmisor acetilcolina cuando se libera se une al receptor colinérgico formando un complejo neurotransmisor-receptor y a través de dicho mecanismo produce la apertura de canales de Na-K operados químicamente. La apertura de canales de sodio permite la entrada de sodio y salida de potasio y comienza a descender la electronegatividad de -70 mv en el espacio intracelular. Cuando se arriba a -65 aproximadamente se abren canales de Na y K operados por cambios de voltaje. Estos canales son muy numerosos y están ubicados en el axón, al comienzo, causando una despolarización prolongada e intensa.

La despolarización en un sitio de la membrana origina el mismo proceso en el sitio inmediato vecino que nuevamente aumenta bruscamente la permeabilidad al Na, se invierten las cargas eléctricas del interior y exterior y así se inicia una onda de despolarización que se propaga, es el llamado impulso nervioso.

Existe un umbral de estimulación llamado **potencial de acción**, por debajo del cual los cambios de permeabilidad no ocurren. Alcanzando dicho umbral el potencial de acción se propaga. Asimismo existe un **período refractario** de 0.5 a 2.5 mseg (milisegundos) de duración, durante el cual la fibra nerviosa está transmitiendo el impulso nervioso y es inexcitable. Dicho tiempo se utiliza en el proceso de **repolarización**. En este proceso el ingreso

de sodio se detiene y la membrana recupera su impermeabilidad para este ion. El potasio sin embargo continua su difusión a través de los poros recuperando la electronegatividad.

En las fibras mielinizadas, con nódulos de Ranvier cada mm aproximadamente, la conducción es saltatoria, haciéndose a través de dichos nódulos.

La tetrodotoxina es una toxina producida por un escorpión y por el pez Orbe, produce un bloqueo de la conducción axonal impidiendo el incremento de la permeabilidad axonal al sodio, bloquea y ocupa los canales de sodio operados por voltaje.

La saxitoxina, producida por algunos moluscos y mariscos, tiene un efecto similar bloqueando el proceso de despolarización.

En cambio, **la batrachotoxina**, alcaloide esteroideo producido por una rana sudamericana, produce una despolarización persistente, lo que induce una parálisis en la conducción axonal por aumento selectivo de la permeabilidad de la membrana al sodio.

BLOQUEAN LA CONDUCCIÓN AXONAL

TETRADOTOXINA (de escorpión, y pez Orbe) y SAXITOXINA (de moluscos): bloquean canales de sodio operados por voltaje y por lo tanto el potencial de acción propagado.

BATRACHOTOXINA: (rana Sudamericana) produce despolarización axonal persistente.

INTERFIEREN CON LA CAPTACIÓN COLÍNICA

HEMICOLINIO (HC-3) : Bloquea la captación colínica ocupando su mecanismo de transporte activo, poco a poco produce la depleción de acetilcolina.

TRITILCOLINA (y ésteres del ácido trimetoxibenzoico): Inhiben el transporte activo por el mismo mecanismo. Además bloquean los receptores nicotínicos. Puede formarse un falso neurotransmisor con tritilcolina.

INTERFIEREN CON LA LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA

TOXINA BOTULÍNICA: Impide la liberación de acetilcolina por bloqueo de la exocitosis.

BUNGAROTOXINA: (de una serpiente de Taiwan): y α LATROTOXINA (de la araña viuda negra): producen fusión y movilización de vesículas sinápticas y liberación masiva de acetilcolina. Depleción de acetilcolina.

II. SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

Las fibras axonales pre-ganglionares en ambos sistemas, simpático y parasimpático, secretan como agente neurotransmisor la acetilcolina a nivel preganglionar. La neurotransmisión sináptica es un proceso mediante el cual el impulso nervioso es enviado a través del espacio intersináptico hasta la membrana neuronal de la neurona postsináptica por la acción de un neurotransmisor. En este caso el proceso significa esencialmente una transmisión química, en lugar de conducción eléctrica.

El neurotransmisor acetilcolina se sintetiza en la terminal axonal y se deposita en vesículas sinápticas.

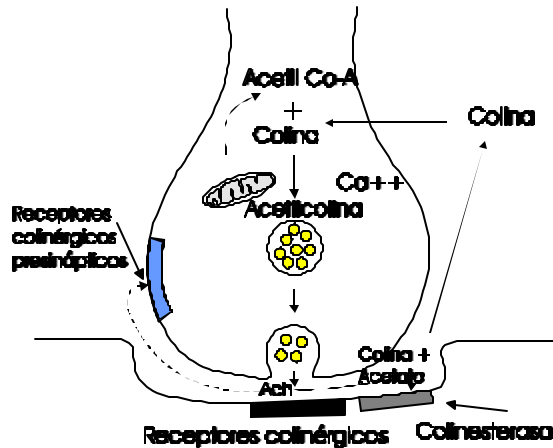
Síntesis de la acetilcolina: se realiza en la terminación axonal por la unión del grupo aceto de la acetilcoenzima A, con la colina. La acetilcoenzima A se produce en las mitocondrias de la terminal axonal por unión de la Co-A con grupos acetilos del adenil acetato (ATP + acetato) gracias a la acción de acetil-kinasa. En algunas especies los precursores pueden ser piruvato o citrato. La **colina** que ingresa desde el líquido extracelular al axoplasma por transporte activo (captación colínica) se transforma en acetilcolina, previa transferencia de grupos aceto de la acetil-Co-A por acción de la enzima colinacetilasa o colinacetiltransferasa. La **colinacetilasa** es sintetizada en los ribosomas del cuerpo neuronal, en el retículo endoplásmico granular de la neurona. Tiene un PM de 68,00 y migra a través del axoplasma hasta la terminación donde se liga laxamente a las vesículas sinápticas.

El proceso de captación colínica puede hacerse de dos formas, un proceso de **baja afinidad** que ocurre en toda la superficie de la neurona y otros tejidos y otro de **alta afinidad** que opera químicamente en la terminación y provee la colina necesaria para la síntesis del neurotransmisor. El proceso de captación colínica de alta afinidad es un proceso de

transporte activo, sodio dependiente y que puede ser bloqueado por el hemicolinio (HC-3) y por varios antiparkinsonianos.

El hemicolinio que tiene dos moléculas similares a la acetilcolina, compite con ésta por el transportador en el proceso de absorción activa de la colina e impide el transporte al axoplasma. Así, poco a poco la colinacetilasa se encuentra sin sustrato para formar acetilcolina.

Síntesis, almacenamiento y liberación de Ach en la unión ganglionar



La trietilcolina y ésteres del ácido trimetoxibenzoico como el troxonium y el troxopirrolium, también producen una inhibición del transporte activo de la colina, además bloquean al receptor nicotínico en el ganglio autónomo.

La trietilcolina puede incluso ser acetilada por la colinacetilasa y liberada como falso neurotransmisor.

La captación colínica sería el mecanismo regulador de la síntesis de acetilcolina. La colina proviene principalmente de la hidrólisis o biotransformación de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. La concentración de acetilcolina en el plasma es de 1 $\mu\text{g/ml}$. Además se ha demostrado que la síntesis de acetilcolina se estimula con el ion Na^+ , que ingresa al axón en el proceso de la despolarización, siendo necesario O_2 para la síntesis.

Almacenamiento de la acetilcolina: Luego de la síntesis la acetilcolina se almacena en **vesículas sinápticas** éstas son formadas en el cuerpo neuronal y transportadas, principalmente vacías hasta la terminal axonal. Estas vesículas no son metabólicamente homogéneas. Existen 2 pools de vesículas: 1) Las que están más cerca de la membrana neuronal,

que tiene la capacidad de captar más fácil y rápidamente las moléculas recién sintetizadas de acetilcolina ante la estimulación, también llamado pool de fijación laxa y 2) Las vesículas más alejadas de la membrana neuronal, de fijación "firme" que poseen esas propiedades pero menos activamente y serían el verdadero depósito. En las vesículas coexisten la acetilcolina más una proteína llamada vesiculina, más proteoglicanos y también ATP. Las vesículas poseen un diámetro de 20 a 40 nm y en cada vesícula se almacenan entre 2.000 a 40.000 moléculas de acetilcolina y se estima que solo en una placa motora entran alrededor de 300.000 vesículas de acetilcolina.

La acetilcolina, entonces, es sintetizada en el axoplasma neuronal y forma un **depósito de acetilcolina libre citoplasmático**. En reposo sin embargo la mayor parte de las moléculas se depositan en vesículas sinápticas (aproximadamente el 80% de las moléculas de acetilcolina se depositan en vesículas).

Las vesículas sinápticas no pueden ponerse en contacto, ni con la membrana axonal debido a un mecanismo de **repulsión electrostática**, ya que están cargadas negativamente, ni con la superficie interna de la membrana axonal.

Liberación de la acetilcolina: La llegada del potencial de acción o la despolarización de la membrana postsináptica produce una liberación sincronizada del contenido de numerosas vesículas. El Ca^{++} juega un rol fundamental en el proceso de liberación del transmisor. La despolarización en la terminal axonal produce un brusco incremento en la entrada de Ca^{++} a través de canales de Ca^{++} voltaje dependientes, provocando una disminución en la repulsión electrostática de las vesículas. Esto provoca la adhesión de las vesículas entre sí y a la membrana axonal facilitándose la liberación y el proceso de **exocitosis**, el contenido vesicular se libera al espacio intersináptico junto con la proteína vesiculina. Las vesículas que liberan acetilcolina por exocitosis se secretan rápidamente con acetilcolina libre del pool citoplasmático.

En estado de reposo, existe un proceso de liberación **cuántica** de acetilcolina proveniente del pool de acetilcolina libre citoplasmática. Por este mecanismo se liberan en forma tónica continua, pequeñas cantidades de acetilcolina que no se incrementan con la estimulación y que no producen actividad postsináptica

propagada, producen sin embargo pequeñas reacciones eléctricas postsinápticas, llamadas potenciales de placa miniatura, necesarias para mantener la capacidad de respuesta fisiológica en el órgano efector.

Con respecto a las vesículas que liberan acetilcolina, se sabe que liberan agua por un proceso osmótico, se vuelven más pequeñas y densas, luego de 24 hs. las vesículas hacen un **reciclaje** se recargan de agua, de más moléculas de acetilcolina, aumentan de tamaño y adquieren las mismas características que las vesículas de reserva.

Algunos falsos neurotransmisores como el hemicolinio, trietilcolina y otros análogos de colina, pueden también ser captados en las terminales colinérgicas y luego ser liberados. La toxina botulínica provoca un bloqueo selectivo de la liberación de acetilcolina, el cuadro clínico desarrollado provoca la muerte por parálisis respiratoria.

La beta-bungarotoxina, serpiente de Taiwan, y la producida por una alfa-latrotoxina (de la araña viuda negra) producen profundos efectos en las vesículas sinápticas. Causan en primer lugar una movilización y fusión de vesículas entre sí y la membrana, liberando acetilcolina, aparecen despolarizaciones y luego la terminal axonal queda sin vesículas con bloqueo de la conducción y transmisión postsináptica.

Cuando la acetilcolina es liberada al espacio intersináptico se hidroliza rápidamente por la acetilcolinesterasa, el grupo acetato y la colina se preservan y son recaptados para formar nuevas moléculas de acetilcolina citoplasmática, es el proceso de recaptación activa. Tanto la colina como el grupo acetilo utilizan transportadores específicos.

III- INTERACCION DEL NEUROTRANSMISOR CON EL RECEPTOR POSTSINÁPTICO

La acetilcolina liberada se combina para ejercer su acción con un receptor específico en la membrana neuronal postsináptica o en la célula efectora. A nivel del ganglio autónomo, la activación de los receptores colinérgicos de la neurona postsináptica produce un brusco incremento en la permeabilidad al sodio, en realidad apertura de canales de sodio y pérdida progresiva de electronegatividad interna del axón. Estos canales de sodio son operados químicamente y se encuentran en estrecha re-

lación con el receptor. Como resultado de la activación de este, el canal de sodio sufre un cambio conformacional que permite la apertura del mismo y el ingreso masivo de sodio. Cuando la electronegatividad disminuye a -60 o -65 mV se permeabilizan los canales de sodio operados por cambio de voltaje, que son mucho más numerosos y entonces se inicia el **potencial de acción propagado excitatorio**.

La iniciación de un **potencial de acción inhibitorio** se inicia cuando la interacción del neurotransmisor con el receptor origina un cambio de permeabilidad a iones más pequeños como el K^+ o el Cl^- , incrementando la electronegatividad interna, iniciando un potencial de acción inhibitorio propagado. También como en el caso anterior, la interacción neurotransmisor-receptor origina la apertura de canales específicos de cloruro o de potasio. En algunas neuronas, en el SNC por ej., algunos neurotransmisores son capaces de originar acción inhibitoria por interacción con receptores presinápticos que modulan, disminuyendo la liberación del neurotransmisor excitatorio. Un ejemplo podrían ser los receptores α_2 adrenérgicos presinápticos del piso el cuarto ventrículo y la acción simpaticolítica de algunas drogas como la clonidina al activar estos receptores.

Se pueden distinguir por lo menos 2 tipos de receptores colinérgicos, aunque el único neurotransmisor para ellos es la acetilcolina, ellos son muscarínicos y nicotínicos.

RECEPTORES MUSCARINICOS: son aquellos ubicados en las terminales neuroefectoras postsinápticas del parasimpático y cuya estimulación por la acetilcolina y otros agentes colinérgicos reproduce las acciones del parasimpático. La **muscarina** es un alcaloide producido por un hongo tóxico, la amanita muscaria, y cuyo efecto es el mencionado, es decir estimulación de los receptores postsinápticos de la unión neuroefectora del parasimpático, por ello dichos receptores fueron llamados muscarínicos.

RECEPTORES MUSCARINICOS SELECTIVOS

Se ha demostrado que los receptores colinérgicos muscarínicos tienen una heterogeneidad dependiente del lugar donde se encuentran localizados. Es biológicamente razonable pensar que los receptores muscarínicos localiza-

dos en corazón, cuya activación provoca entre otras cosas una disminución de la frecuencia cardiaca, debe ser por ejemplo intrínsecamente diferente a los receptores ubicados en células parietales de la mucosa gástrica responsables de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina.

Y lo mismo puede pensarse de todos los otros receptores muscarínicos ubicados en distintos órganos o tejidos y cuya activación desencadena funciones totalmente diferentes. En la actualidad ha podido demostrarse claramente la existencia de por lo menos cuatro subtipos de receptores muscarínicos selectivos, en base a estudios con agentes antagonistas específicos. Estos 4 subtipos, fueron incluso aislados por clonación molecular y serían los siguientes:

RECEPTOR MUSCARINÍCO M1 (Gástrico): Este receptor ha sido totalmente caracterizado en la actualidad. El receptor M1 humano es una glicoproteína que tiene 460 aminoácidos en su estructura. El receptor M1 porcino es muy similar al humano ya que solo se diferencia del mismo en la constitución de 5 aminoácidos; este receptor esta ubicado en la célula parietal de la mucosa gástrica. Su activación estimula la secreción de ácido clorhídrico y pepsina. El receptor M1 es bloqueado específicamente por el agente pirenzepina. En tal sentido la pirenzepina tiene 25 veces mas afinidad por el receptor M1 que por el receptor M2. A su vez el receptor M1 tiene una afinidad mucho menor por el antagonista selectivo de los receptores M2 cardiacos el AFDX-116. Los receptores M1 también fueron hallados en ganglios autonómicos, en el SNC y en algunas glándulas exocrinas.

RECEPTOR MUSCARINÍCO M2 (Cardiaco): Este receptor es un polipéptido de 466 a.a. Ha sido caracterizado completamente, predomina en miocardio y se diferencia del M2 porcino en 12 a.a. Los receptores M2 tienen la mas alta afinidad por el antagonista cardioselectivo AFDX 116 (dietil aminometil-pi-peridinilacetil-dihidro-piridolbenzodicepina-ona), lo que define su función cardiaca específica. De los cuatro subtipos de receptores muscarínicos definidos el M2 es el que menor afinidad posee por la pirenzepina. La activación de los M2 desencadena bradicardia por hiperpolarización secundaria a apertura de canales de potasio en el nódulo sinoauricular y/o auriculoventricular. El efecto inotrópico negativo posiblemente se relaciona además con cierre de canales de

calcio en la miofibrilla del miocardio. Ambos efectos moleculares se relacionan a su vez con la inhibición de la adenilciclase consecutiva a la activación de receptores M2. Ello trae aparejado una disminución del AMPc intracelular y de la activación de proteinkinasa dependientes de AMPc, lo que provoca apertura de canales de potasio por un lado y cierre de canales de calcio por otro. Este receptor también fue aislado en algunos músculos lisos.

RECEPTOR MUSCARÍNICO M3 (muscular liso): Este receptor es un polipéptido de 479 a.a. Ha sido determinada su presencia en músculo liso gastrointestinal y en vías aéreas superiores. Los receptores M3 son sensibles al 4-DAMP (Difenil-acetoximetil-piperidina) y hexahidrosiladifenidol, antagonistas anticolinérgicos con mayor afinidad que otros agentes anticolinérgicos como AFDX-116 y pirenzepina. Este receptor aparentemente cumple su función ligado al sistema adenilciclase AMPc, inhibiendo la adenilciclase y al AMPc al ser activado.

La presencia de este tipo de receptor M3 en músculos lisos puede tener importancia en la terapéutica del asma, ya que los anticolinérgicos broncodilatadores que existen en la actualidad (Bromuro de Ipratropio, atropina) no son antagonistas selectivos y por lo tanto bloquean todos los subtipos de receptores muscarínicos. Parece que también existen en algunas glándulas secretorias.

RECEPTORES MUSCARINICOS M4 (glandular): es el receptor de mayor tamaño. Su estructura consiste en una cadena de 590 a.a. Este receptor es posiblemente el más abundante en los tejidos de glándulas exocrinas, habiéndose determinado con claridad en el páncreas exocrino. Se estima que las secreciones glandulares externas se producirían principalmente por la activación de este receptor. El mecanismo de acción de este receptor después de su activación se relacionaría con un incremento de la hidrólisis de fosfatidilinositol y/o fosfoinositoles y la movilización intracelular de calcio.

Los cuatro subtipos de receptores muscarínicos selectivos, además de la ubicación periférica descrita, han sido determinados en corteza cerebral y en todo el SNC.

La información referente a los receptores muscarínicos selectivos es aún incompleta y fragmentaria. Algunos autores aceptan que exis-

ten 5 subtipos diferentes y no es tan fácil su sistematización para establecer funciones específicas. Estamos sin duda ante el advenimiento de importantes hallazgos científicos que repercutirán favorablemente en el manejo de la terapéutica farmacológica.

RECEPTORES MUSCARINICOS PRESINÁPTICOS:

Se han descrito también en las terminales muscarínicas receptores presinápticos o autorreceptores, cuya función es regular o modular la liberación de acetilcolina en dichas terminales. El receptor presináptico es estructuralmente semejante al M2 descrito anteriormente. Su activación constituye un mecanismo de autorregulación negativa, inhibiendo la liberación de acetilcolina.

La existencia de estos receptores pueden tener importantes implicancias terapéuticas en el tratamiento del asma bronquial, por ej., ya que la activación de los mismos traería aparejada la disminución de la liberación de acetilcolina y un potencial efecto broncodilatador. En la fisiopatología del asma, además se ha incriminado la disfunción de receptores colinérgicos pre y postsinápticos como contribuyentes en la génesis de los procesos de broncoconstricción.

De la misma manera existe en la actualidad evidencias acerca de la existencia de déficit en la neurotransmisión colinérgica central en padecimientos psiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer o demencia senil. De la misma manera, la pérdida de la integridad de la función colinérgica central parece ser de particular importancia en los disturbios del aprendizaje y memoria. En los estudios necróscopos de cerebro de pacientes con Alzheimer se ha demostrado una falta de la enzima colinacetilasa, lo que indicaría una disminución de la síntesis de acetilcolina central en estos pacientes y una falta de receptores presinápticos de tipo M2. Ambos déficit guardan una correlación directa con la severidad de la demencia y con los hallazgos neurohistológicos. En los cerebros de estos pacientes los receptores M1 postsinápticos se encuentran preservados o se demostraron en "up regulation".

En la actualidad se aceleran estudios bioquímicos para la síntesis de fármacos agonistas o antagonistas muscarínicos que pasen fácilmente la barrera hematoencefálica y que puedan ser utilizados terapéuticamente.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE RECEPTORES MUSCARINICOS

La activación de receptores muscarínicos desencadena mecanismos complejos, no bien determinados hasta la fecha, y que son diferentes según sea el tejido o célula que se encuentre bajo la influencia colinérgica.

Ha sido postulado que el receptor muscarínico, la proteína G reguladora y un canal iónico se encuentran estrechamente ligados o integrados en la membrana celular. Por ej., la activación de receptores M2 (cardíacos) produce inhibición de la adenilciclasa, disminución del AMPc y de la actividad de proteinkinasa dependiente de AMPc. Ello determina la apertura de canales de potasio en el nódulo S-A, en nódulo A-V y en aurículas con la generación de hiperpolarización y bradicardia consecutiva. Por ese mismo mecanismo los canales de calcio sufren un cambio conformacional de cierre, que se relaciona con el efecto inotrópico negativo.

En otras células o tejidos la activación de receptores muscarínicos altera los niveles intracelulares de otros segundos mensajeros como el GMPc, IP3 o DAG (diacilglicerol), relacionados con la regulación de la proteína Gi (inhibitoria) o Gs (estimuladora). Por alguno de esos mecanismos puede ocurrir la apertura o cierre de algún canal iónico (GMPc) interferencia con la actividad de enzimas como la fosfodiesterasa o proteinkinasa (GMPc, AMPc, DAG) o produciendo la liberación de calcio intracelular depositado (IP3). Los canales de Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, y en general de todos los cationes pueden ser así modulados.

Las modificaciones intracelulares desencadenadas originan finalmente el efecto fisiofarmacológico.

RECEPTORES NICOTINICOS: Son los que están ubicados en el ganglio autónomo, tanto del simpático como del parasimpático y en la placa neuromuscular. La **nicotina**, alcaloide del tabaco, estimula ambos tipos de receptores y de allí su denominación.

SUBTIPOS DE RECEPTORES NICOTINICOS: Los receptores nicotínicos han sido ampliamente estudiados. Son proteínas pentaméricas compuestas por 2 a 4 subunidades y múltiples regiones que se ubican alrededor de una canal interno, las subunidades determinan

las características del receptor y las propiedades de afinidad a determinados ligandos. Es decir que los receptores nicotínicos no son idénticos sino que poseen cierta heterogeneidad. Algunos de estos receptores tiene 4 subunidades (receptor muscular) y otros solo 2 subunidades (receptores nicotínicos del SNC). Actualmente se ha aislado el DNA y los DNA complementarios que permiten la clonación de los genes de cada subunidad del receptor. Ello ha permitido un acabado conocimiento de la secuencia de aminoácidos, las propiedades más importantes y las características fundamentales de cada receptor nicotínico.

El receptor se dispone en la membrana celular postsináptica con una exposición extracelular y otra intracelular. El sitio de unión con el fármaco agonista del receptor está estrechamente ligado al canal iónico de Na⁺-K⁺. La acción del agonista produce apertura del canal, por un rápido y específico cambio conformacional y un movimiento de sodio al interior y potasio al exterior. El receptor nicotínico tiene un PM de 250.000 daltons.

Ha sido demostrado que los receptores nicotínicos del ganglio autónomo son diferentes de los de la placa neuromuscular ya que existen variantes en la sensibilidad a los fármacos estimulantes y bloqueadores de dichos receptores. En tal sentido puede comprobarse que ciertos agentes como el hexametonio, pentolinio, trimetaphan y otros fármacos gangliopléjicos bloquean selectivamente los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y no tienen ningún efectos sobre los receptores de la placa neuromuscular. Los gangliopléjicos se unen y ocupan el receptor colinérgico nicotínico sin desencadenar actividad específica, de tal manera que la acetilcolina no puede actuar a ese nivel por el bloqueo producido. Debe enfatizarse que los receptores colinérgicos muscarínicos no son afectados por los agentes gangliopléjicos lo que demuestra con claridad las diferencias estructurales entre ambos tipos de receptores colinérgicos. Los receptores muscarínicos son bloqueados por la atropina.

Los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa neuromuscular, aunque estimulados por la nicotina, al igual que los del ganglio autónomo, no son bloqueados por los gangliopléjicos como el hexametonio. Estos receptores nicotínicos de la placa neuromuscular son bloqueados por la dtubocurarina (curare), gallamina, decametonio y otros curarizantes que producen un bloqueo de la transmisión neuro-

muscular al impedir la acción despolarizante de la acetilcolina. Por otra parte estos agentes bloqueadores neuromusculares no afectan para nada la actividad de los receptores muscarínicos. Resulta interesante observar que la acetilcolina estimula a los tres tipos de receptores colinérgicos (que producen acciones de la acetilcolina) o los antagonistas del receptor son capaces de distinguir entre estos 3 tipos de receptores y actuar solo en algunos de ellos. La acetilcolina también estimula receptores específicos ubicados en ciertas estructuras sensoriales como los receptores sensibles a los cambios en la presión arterial (barorreceptores) y a ciertos agentes químicos (quimiorreceptores). Estos receptores son de tipo nicotínico y pueden ser bloqueados por el hexametonio. Otros receptores nicotínicos también están localizados en el SNC y médula espinal.

Algunas diferencias pueden también existir en los receptores muscarínicos, en lo que respecta a variaciones en la sensibilidad.

RECEPTORES NICOTINICOS PRESINAPTICOS

Recientemente se demostraron receptores nicotínicos presinápticos, tanto en terminaciones colinérgica muscarínicas como nicotíni-

cas. La activación de los receptores nicotínicos presinápticos induce una autorregulación positiva de la liberación de la acetilcolina. De esta manera el fenómeno de la regulación presináptica de la liberación del neurotransmisor colinérgico se completa ya que como vemos, la activación del receptor muscarínico presináptico induce una autorregulación negativa.

IV. BIOTRANSFORMACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

La acetilcolina que es el neurotransmisor que se libera en el ganglio autónomo tanto del simpático como del parasimpático, es metabolizada o biotransformada muy rápidamente por la acetilcolinesterasa.

Esta enzima que está presente en grandes cantidades en todas las terminales colinérgicas, se sintetiza principalmente en el hígado y posee una compleja estructura formada por oligómeros simples (subunidad catalítica) y estructuras moleculares complejas. La acetilcolinesterasa es una de las enzimas más eficientes que se conoce ya que provoca la biotransformación del neurotransmisor en forma inmediata, menos de un miliseg. en la placa neuromuscular. La acetilcolinesterasa es una molécula de gran tamaño comparada con la acetilcolina, posee dos sitios activos donde se liga la acetilcolina para su degradación.

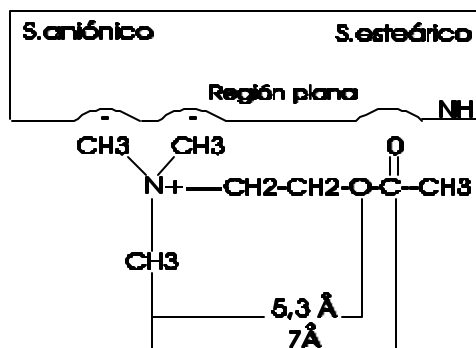
RECEPTORES COLINÉRGICOS

TIPO	LOCALIZACIÓN	ACTIVADO por	BLOQUEADO por
RECEPTOR NICOTÍNICO	Ganglio autónomo	Acetilcolina Lobelina OMPP - TMA	Hemicolinio Pentolinio Trimetaphan Clorison- damina
	Unión neuromuscular	Acetilcolina	d-tubocurarina galla- mina
	Baro y quimiorreceptores	Acetilcolina	Hexametonio pentolinio
RECEPTOR MUSCARÍNICO (en general)	Unión neuroefectora postganglionar	Acetilcolina y ésteres de la colina: carbacol, betancol, metacolina Anticolinesterasas reversibles. Alcaloides colinomiméticos: pilocarpina, muscarina	Atropina
RECEPTORES MUSCARÍNICOS SELECTIVOS	M1: gástrico (gl. de secreción gástrica, células parietales)	Acetilcolina, carbacol, betancol	Pirenzepina

M2: cardíaco	Acetilcolina Metacolina	Metocramina AFDX-116
M3: Muscular liso músculo liso G-I	Acetilcolina Betancol Carbacol	Secoverina
M4: Glandular Glándulas lagri-males. Páncreas	Acetilcolina	4-DAMP Difenilacetoximetil-piperidina
SNC: M1 y M4	Acetilcolina	4-DAMP

El sitio **aniónico** posee una carga negativa posiblemente a raíz de la presencia en dicho lugar de aminoácidos electronegativos como el ácido aspártico y glutámico. El sitio **esteárico** tiene otros componentes donadores de electrones como el aminoácido lisina. (VER GRÁFICO)

Acetilcolinesterasa



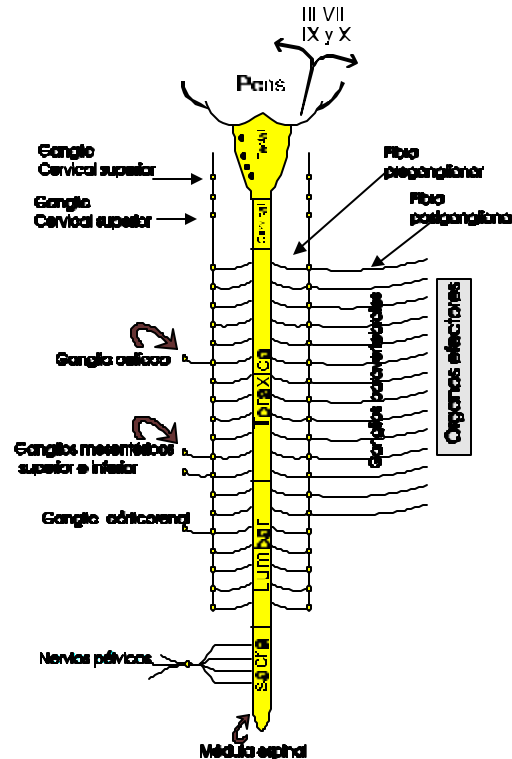
La molécula de acetilcolina es atraída por fuerzas electromagnéticas hacia los mencionados sitios de la enzima. El N cuaternario que posee la colina, de carga positiva es atraído con intervención de fuerzas de Van der Waals al sitio aniónico de la molécula, en tanto que el oxígeno carbonílico del grupo acilcarbano se fija al sitio esteárico por puentes o enlaces de hidrógeno. El carbono posiblemente interactúa con una de las varias áreas dadoras de electrones como el grupo NH₂ de la lisina. A su vez la cadena CH₂-CH₂ de la molécula de acetilcolina también se une a una región plana de la enzima por fuerzas de Van der Waals. Se ha determinado que entre el N cuaternario y el C del oxígeno carbonílico existe una distancia de 7 Å, que sería la distancia de separación de ambos sitios en la molécula de acetilcolinesterasa. El complejo enzimasustrato reacciona rápidamente produciendo por hidrólisis liberación de la colina. La enzima queda en principio acetilada, mientras la colina vuelve al espacio intersináptico para sufrir el proceso de captación colínica. La enzima acetilada reacciona con H₂O produciendo ácido acético libre y enzima regenerada, lista para reaccionar con otras moléculas de acetilcolina.

V. SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR EN LA UNIÓN NEUROEFECTORA

En el sistema colinérgico o parasimpático el neurotransmisor que se libera en la unión neuroefectora es la acetilcolina. Su síntesis, almacenamiento y liberación, siguen las pautas que ya fueron explicadas en la unión ganglionar.

En el sistema simpático o adrenérgico los neurotransmisores que se liberan son las catecolaminas: Noradrenalina, adrenalina y dopamina. Su síntesis, almacenamiento y liberación serán explicados en el tema: drogas que afectan el sistema simpático.

ESQUEMA ANATÓMICO DEL SNA



SECCIÓN II:

CAPITULO 6 - CONTINUACIÓN

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

-CLASIFICACIÓN DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS Y PARASIMPATICOLITICAS

-UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN

-CLASIFICACIÓN DE DROGAS ADRENERGICAS Y ANTIADRENERGICAS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN

-SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARINICOS (ACTUALIZACIÓN)

-FARMACOLOGIA DEL SISTEMA SIMPATICO O ADRENERGICO

-AGENTES SIMPATICOMIMETICOS

Malgor-Valsecia

CASIFICACIÓN DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS

I. ESTERES DE LA COLINA: (Colinérgicos de acción directa sobre los receptores de células efectoras)

Acetilcolina
Metacolina
Carbacol
Betancol

II. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA o agentes anticolinesterasa (colinérgicos de acción indirecta, potencian la acetilcolina endógena)

A. De acción reversible

Neostigmina (Prostigmin)
Fisostigmina (Eserina)
Piridostigmina (Mestinon)
Edrofonio (Tensilon)
Ambenonium (Mytelase)

B. De acción irreversible (compuestos organofosforados)

Ecotiofato (Fosfolina)
Diisopropilfluorofosfato (DFP)
Tetraetilpicrofosfato (TEPP)
Tabun, Sarin, Soman (Gases nervinos, de guerra)
Malathion
Parathion
Paraoxon

III. ALCALOIDES COLINOMIMETICOS (de acción directa en receptores colinérgicos de células efectoras)

Pilocarpina (del *Pilocarpus Jarobando*)
Muscarina (de la *Amanita Muscaria*)
Arecolina

CLASIFICACIÓN DE DROGAS ANTICOLINERGICAS O PARASIMPATICOLITICAS

I. NATURALES

Atropina (D-I-hiosciamina)
Scopolamina (Hioscina)

II. SEMISINTETICAS Y SINTÉTICAS:

a. Anticolinergicos Generales

Metilnitrato de atropina
Tanato de Atropina (Atratanic)
Metil-bromuro de Scopolamina
Butilscolamina (Buscapina)
Metilbromuro de homatropina (paratropina)
Difenamil (Pantral)
Propinoxato (Sertal)
Octatropina (Espasmo-dioxadol)
Clidinio (Librax)
Metascopolamina (Mascopil)
Metantelina (Banthine)
Propantelina (Probanthine)
Mepenzolato (Centril)
Trimebutina (Miopropan)
Pipoxolan (Espasmolit)
Adifenina (Espasmo-Cibalena)
Valetamato (Epidosan)

b. DE USO OFTALMOLOGICO

Eucatropina (Eufталmina)
Ciclopentolato (Cyclogil)
Tropicamida (Midriaticum Alconmydril)

c. Antisecretor Gástrico

Pirenzepina (Bisvanil, Ulcosan)

d. Antiasmático, broncodilatador

Ipratropio, bromuro (Atrovent)

e. Espasmolíticos Urinarios

Prifinio (Riabal)
Flavoxato (Bladuril)

f. Anticolinérgicos antiparkinsonianos centrales

Trihexifenidilo (Artane)
Biperideno (Akineton)
Orfenadrina (Distalene)

**CLASIFICACIÓN DE DROGAS
ADRENERGICAS O
SIMPATICOMIMETICAS**

**1. ESTIMULANTES ADRENERGICOS
ALFA: (Predominantemente)**

Noradrenalina (Levofed)
Metaraminol (Aramina)
Etilfenadrina (Effortil)
Fenilfedrina (Neosinefrina)
Nafazolina (Dazolin, Privina)
Xilometazolina (Otrivina)
Foledrina (Veritol)
Tiramina
Metoxamina

**2. ESTIMULANTES ADRENERGICOS
ALFA Y BETA:**

Adrenalina
Dopamina (Inotropin)
Efedrina
Anfetamina (Actemina)
Metanfetamina (Metedrine)

**3. ESTIMULANTES ADRENERGICOS BETA
(predominantemente)**

a. Estimulantes beta 1 y beta 2:

Isoproterenol (aleudrin)
Isoxuprina (duvadilan)
Bametano (Vasculat)

b. Estimulantes beta 1 (Predom.)

Dobutamina (Dobutrex)

c. Estimulantes beta 2 (Predom.)

Orciprenalina (Alupent)
Salbutamol (Ventolin)
Fenoterol (Berotec)
Terbutalina (Bricanil)
Clenbuterol (Clebumar)
Procaterol (Bron novo)

**4. SIMPATICOMIMETICOS
ADRENERGICOS O PSICOMOTORES (Ac-
ción predominante en SNC)**

Amfetamina (Benzedrina, Actemin)
Dextroanfetamina (Dexedrina)
Metanfetamina (Metedrine)
Fentermina (Omnibex)
Clorfentermina (Presate)
Dietilpropion (Alipid)
Fenfluramina (Ponderal)
Fenmetrazina (Preludin)
Fendimetrazina (Obehistol)
Mefenorex (Pondinol)
Penproporex (Lineal)
Mazindol (Diminex)

**CLASIFICACIÓN DE DROGAS
SIMPATICOLITICAS O ADRENOLITICAS.**

I. SIMPATICOLITICOS PRESINAPTICOS.

a. Axoplasmáticos:

*Reserpina (Serpasol)
Deserpídina
Rescinamina
Guanetidina (Ismelin)
Batanidina
Debrisoquina (Declinax, Sintiapress)
Bretilio
IMAO: Pargilina (Eutonil)
Tranilcipromina (Parnate)

**b. Agonistas alfa 2: (Adrenolíticas de ac-
ción central)**

Clonidina (Catapresan)
*Alfa-metil-dopa (Aldomet)
Guanabenz (Rexitene)
Guanfacina (Estulic, Hipertensal)

**II. SIMPATICOLITICOS
POSTSINAPTICOS**

**a. BLOQUEADORES ALFA 1
ADRENERGICOS:**

*Prazosin (Minipres)
Trimazosin
Terazosin
Doxazosin

<p>b. BLOQUEADORES ALFA 2 ADRENERGICOS Yohimbina</p> <p>c. BLOQUEADORES ALFA TOTALES (alfa 1 y alfa 2) Fentolamina (Regitina) Fenoxibenzamina Alcaloides dihidrogenados del Ergot, dihidroergotoxina (Hidergina)</p> <p>b. BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA</p> <p>Bloqueadores beta 1-2:</p>	<p>*Propanolol (Inderal) Timolol (Proflax) Nadolol (Corgard) Pindolol (Visken) Sotalol (Betacardone)</p> <p>Bloqueadores beta 1:(cardioselectivos) *Atenolol (Prenormine) Metoprolol (Lopresor) Acebutolol (Rodhiasectral)</p> <p>Bloqueadores beta 2: Butoxamine Zinterol</p> <p>Bloqueadores alfa y beta: Labetalol (Labelol)</p>
---	--

*: SIGNIFICA AGENTES PROTOTIPOS.

RECEPTORES COLINERGICOS

TIPO	LOCALIZACION	ACTIVADO POR	BLOQUEADO POR
RECEPTOR NICOTINICO	Ganglio autónomo	Acetilcolina Lobelina OMPP - TMA	Hemicolinio Pentolinio Trimetaphan Clorisondamina
	Unión neuromuscular	Acetilcolina	d-tubocurarina gallamina
	Baro y quimiorreceptores	Acetilcolina	Hexametonio Pentolinio
RECEPTOR MUSCARINICO (en gral.)	Unión neuroefectora postganglionar	*Acetilcolina y *Esteres de la colina: carbacol betanacol, metacolina. *Anticolinesterasas reversibles e irreversibles *Alcaloides colinomiméticos: Pilocarpina, muscarina.	Atropina
RECEPTORES MUSCARINICOS SELECTIVOS	M1: gástrico (gland.de secreción gástrica). Células parietales	Acetilcolina Betancol Carbacol	Pirenzepina
	M2: cardíaco	Acetilcolina Metacolina	Metoctramina AFDX-116
	M3: Muscular liso Músculo liso G-I	Acetilcolina Betanacol Carbacol	Secoverina
	M4: Glandular Glándulas lagrimales. Páncreas	Acetilcolina	4-DAMP (Difenilacetoximetil-piperidina)
	SNC: M1 y M4	Acetilcolina	4-DAMP

UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN

TIPO: MUSCARINICO	LOCALIZACION	RESPUESTA	BLOQUEADO POR
	Músculo circular o esfínter del iris	Estimulación, contracción: miosis	ATROPINA
	Músculo ciliar	Contracción para visión cercana	ATROPINA
	Músculo liso arteriolar	Relajación Vasodilatación	ATROPINA
	Músculo liso bronquial	Estimulación Broncoconstricción	ATROPINA
MÚSCULOS LISOS	Músculo liso G-I motilidad, tono esfínteres:	Incremento de la contracción relajación	ATROPINA
	Vejiga urinaria: Detrusor: Trigono y esfínter	contracción relajación	ATROPINA
	Uréteres	Contracción	ATROPINA
CORAZÓN	Vesícula biliar y conductos	Estimulación Contracción	ATROPINA
	Contractilidad Nódulo A-V Nódulo sinusal Conductibilidad Consumo de O2	Disminución m.veloc.conduc. Dis-Bradicardia Disminución Disminución	ATROPINA
	Secrec.bronquiales secreción gástrica secrec.intestinal secreción salival secreción pancreática secreción naso-faringea secreción sudorípara secreción lagrimal	Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento	ATROPINA
	HÍGADO	hepatocitos	estimula síntesis de glucógeno
ORG. SEXUALES	sexo masculino	erección	-----

NICOTINICOS	Ganglio autónomo	Estimulación	gangliopléjicos
	Placa neuromuscular	Acetilcolina	curarizantes

TIPO Y UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN

ÓRGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a de ACTIVACIÓN RECEPTORES
CORAZÓN	Nódulo S-A	Beta-1	Aumento frecuencia y veloc.conducción
	Aurículas	Beta-1	Aum.contraccción 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
MUSCULO LISO	Músculo radial del iris	Alfa	Contracción (Midriasis)
OJOS	Músculo ciliar	Beta 2	Relaj / visión cercana
ARTERIAS	A. cerebrales	Alfa 1	Vasoconstricción
	piel y mucosas	Alfa 1 y alfa 2	
	glánd.salivales	Alfa 1 y alfa 2	
	coronarias	Alfa 1 y alfa 2	
	renales	Beta 2	Contracción
			Relajación
		Alfa 1 y alfa 2	Vasoconstricción
		Beta 1 y beta 2	Dilatación
MUSCULO LISO	bronquios	Beta 2	Relajación
BRONQUIOS			Broncodilatación
VENAS	Venas	Alfa 1	Contracción Relajación
		Beta 2	
APARATO DIGESTIVO	Motilidad y tono estómago e intest.	Alfa 1 y alfa 2	ambos prod.relajación relajación. relajación contracción
	Vesícula	Beta 2	
	Esfínteres	Beta 2	
		Alfa 1	
VEJIGA	Detrusor	Beta 2	Relajación
	Trígono y esfínter	Alfa 1	Contracción
	Uréteres motilidad/tono	Alfa 1	Aumento
PIEL	Piel:músc. pilomotores	Alfa 1	Contracción
ÚTERO	Útero	Alfa 1	Contracción
		Beta 2	Relajación
BAZO	Cápsula esplénica	Alfa 1	Contracción
		Beta 2	Relajación
MUSCULO ESQUELÉTICO		Beta 2	-contractilidad -glucogenólisis -captación de K+

TIPO Y UBICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS, RESPUESTA DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A SU ESTIPULACIÓN (Continuación).....

ÓRGANO EFECTOR	ESTRUCTURA	TIPO RECEPTOR	RESPUESTA a de ACTIVACIÓN RECEPTORES
SECRECIONES EXOCRINAS- ENDOCRINAS	glándulas 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
	Glándulas salivales	Alfa 2 Beta	secreción de agua y K+ secreción amilasa
	Aparato yuxtglomerular: secreción renina	Alfa 2 Beta 1	disminuye aumenta
	Glándula pineal	Beta	↑ síntesis melatonina
EFECTOS METABÓLICOS	Hepatocitos: Potasio, glucogenólisis, gluconeogénesis	Beta 2	↑ glucogenólisis ↑ gluconeogénesis hiperglucemia e hiperpotasemia
	Adipocitos (lipólisis)	Beta 3	↑ lipólisis
	Ácido láctico muscular	Beta	Hiperlactacidemia
	Metabolismo basal	----	>20-30%/> cons.O2
ÓRGANOS SEXUALES MASCULINOS	Testículos Conductos Vesícula seminal	Alfa	Eyaculación
S.N.C.	Núcleo caudado, putamen sustancia nigra, núcleo amigdalino medial, corteza frontal parietal	D1	Estimulación de la actividad locomotora extrapiramidal
S.N.C.	Núcleos de la base: c.estriado, s.nigra globus palidus, ZQG, hipotálamo, hipófisis posterior.	D2	Inhibición actividad loco-motora extrapiramidal, emetizantes, secr.prolactina
ÓRGANOS 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

AUTOREGULACIÓN DE NEUROTRANSMISORES AUTONÓMICOS

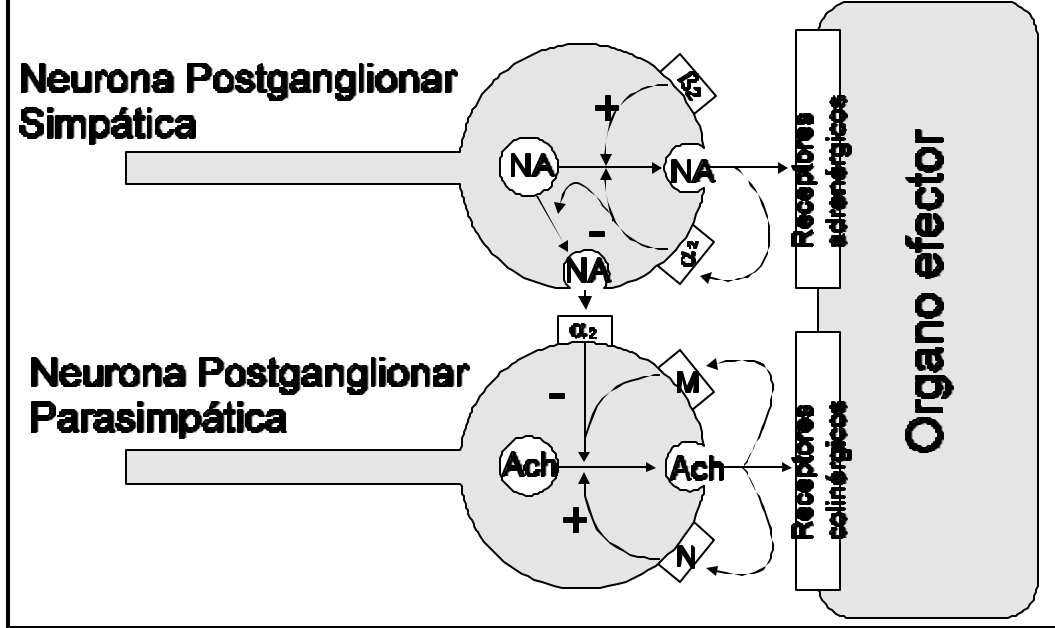


Fig.1: Los receptores alfa 2 y beta 2 presinápticos adrenérgicos inhiben y facilitan la liberación de noradrenalina respectivamente.

Los receptores colinérgicos muscarínicos (M) y nicotínicos (N) presinápticos inhiben y facilitan la liberación de acetilcolina (ACh), respectivamente.

En la neuronas colinérgicas existen además receptores alfa 2 presinápticos que cuando son activados por la NA, inhiben la liberación de ACh.