

I.- ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) está formado por el cerebro y la médula espinal. Se denomina central en relación con el sistema nervioso autónomo (SNA), periférico o vegetativo, formado por los ganglios raquídeos y los nervios que salen y llegan de la médula y de los ganglios por una parte, y por la otra del sistema nervioso motor, que incluye los nervios que controlan los músculos esqueléticos. A los nervios que llegan al sistema nervioso central, o sea, los centrípetos, se les llama *nervios aferentes*, y los que salen del sistema nervioso se denominan *nervios eferentes*.

EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El SNA se encarga de la regulación del corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas, las vísceras y el músculo liso vascular. El SNA se subdivide a su vez, en una porción *simpática* y otra *parasimpática*, las cuales se distinguen por su distribución anatómica y tipo de neurotransmisores.

El sistema simpático, distribuido por todo el cuerpo, se ramifica ampliamente, mientras que el parasimpático lo hace en forma más limitada y su influencia es más circunscrita (aunque hay excepciones).

CUADRO II.I. *El sistema nervioso autónomo.*

<i>Función/ estructura</i>	<i>Simpático</i>	<i>Parasimpático</i>
Frecuencia cardíaca	Aumenta	Disminuye
Frecuencia respiratoria	Aumenta	Disminuye
Motilidad gástrica	Disminuye	Aumenta
Vasos sanguíneos de la piel	Constricción	Dilatación
Pupila	Constricción	Dilatación (la pupila aumenta su diámetro)
Emesis (vómito)	Estimulación	

Una adecuada comprensión de las respuestas del órgano efector (aquel adonde llegan las terminales de los nervios), producidas por la estimulación de los nervios, en este caso los del SNA, nos permite entender las acciones de ciertos fármacos que imitan o antagonizan dichos nervios. En muchos casos, los sistemas simpático y parasimpático se comportan como antagonistas fisiológicos; es decir, cuando un sistema estimula un órgano, el otro lo inhibe..

Las funciones generales del SNA son controlar funciones inconscientes de vital importancia para el organismo, como el control de la temperatura, la presión arterial, el nivel de azúcar en la sangre, los procesos digestivos, la actividad glandular, etc. En una palabra, la regulación del medio interno, su equilibrio y constancia. Esta regulación está sujeta continuamente al control de estructuras superiores (como el hipotálamo).

Las sustancias neuropsicoactivas tienen efectos tanto en el SNC como en el SNA.

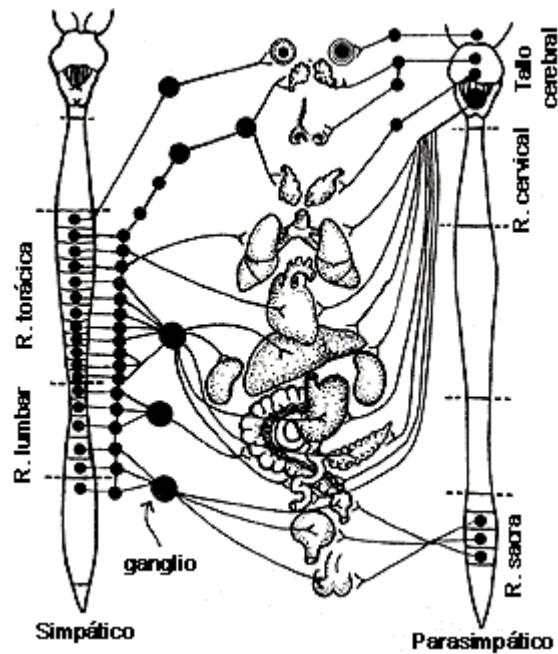


FIGURA II.I. El sistema nervioso autónomo. Sus dos grandes subdivisiones: el simpático y el parasimpático. Como puede apreciarse, el simpático se origina fundamentalmente de las regiones torácica y lumbar, mientras que el parasimpático proviene del tallo cerebral y la región sacra. La distribución anatómica de los ganglios también es diferente : los ganglios simpáticos del tórax y abdomen se encuentran cerca de la médula espinal.

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

En el embrión, el cerebro se origina a partir de las protuberancias localizadas en la extremidad anterior del tubo neural (estructura proveniente del pliegue de la *placa neural*, cuyas paredes forman el SNC), visibles alrededor de la cuarta semana de gestación. Estas protuberancias dan lugar, en todos los vertebrados, a las estructuras que forman el cerebro anterior, el cerebro medio (mesencéfalo) y el cerebro posterior (véase la figura II.2). El canal interior del tubo neural del ser humano forma, de abajo hacia arriba (y de atrás hacia adelante en los animales) el canal medular, los ventrículos cerebrales, cuarto y tercero (situados en la línea media) y los ventrículos laterales, uno por cada hemisferio cerebral. Al interior de éstos se forma, circula y elimina el *líquido cefalorraquídeo* (LCR) (véase la figura VI.2, p. 107). Cuando existe algún tipo de bloqueo de la circulación del LCR, en los niños pequeños, se presenta la hidrocefalia.

La médula espinal

Esta estructura, encerrada dentro del canal espinal formado por las vértebras, está organizada en una región central, compuesta por sustancia gris (cuerpos celulares) y rodeada de sustancia blanca (constituida por fibras nerviosas mielinizadas). La sustancia gris está ordenada por niveles o segmentos de acuerdo con las diferentes partes del cuerpo. Allí se encuentran las neuronas que provocan la contracción de las fibras musculares (motoneuronas). La sustancia blanca contiene los nervios que conectan entre sí los diferentes niveles superiores e inferiores así como las estructuras cerebrales.

El sistema motor incluye a las neuronas motoras (motoneuronas) que se encuentran en las raíces ventrales (en el ser humano, por delante de la porción central de la médula espinal), y que inervan las fibras musculares. Una sola motoneurona puede controlar varias fibras musculares (llamada *unidad motora*).

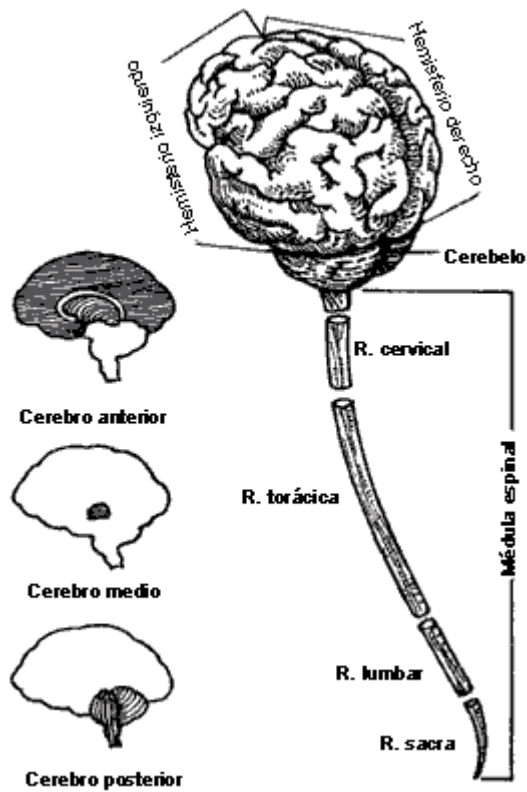


FIGURA II.2. Las principales subdivisiones del sistema nervioso central. El cerebro o encéfalo puede dividirse en tres porciones: anterior, que incluye los hemisferios cerebrales, media (mesencéfalo), y posterior; esta última comprende también al cerebelo. La médula espinal se divide en regiones: cervical, torácica, lumbar y sacra (como se señalan también en la figura II.1.).

El cerebro posterior: tallo cerebral y mesencéfalo

El cerebro posterior contiene estructuras que regulan las funciones autónomas, y es donde se origina buena parte del SNA parasimpático. El tallo cerebral, localizado en la parte más alta de la médula espinal, contiene los centros que regulan la respiración, la temperatura y la frecuencia cardíaca. De allí proceden los pares craneales, nervios que intervienen en la deglución, la salivación, los sentidos del gusto y el olfato, los movimientos oculares, faciales, de la cabeza, cuello y los hombros. También por el tallo (o tronco) cerebral pasan los nervios que provienen de las porciones más altas del SNC y que conectan el cerebro con la médula espinal. Los nervios que se originan en la corteza cerebral pasan por el tallo cerebral, se cruzan al lado opuesto (o sea que nuestro hemisferio cerebral derecho controla la mitad izquierda de nuestro organismo y viceversa) y llegan a las motoneuronas espinales para mediar el control voluntario del músculo esquelético.

En la parte más alta del tallo cerebral se encuentra el mesencéfalo o cerebro medio, que sirve de puente entre el tallo cerebral y el cerebro. Además de contener parte de los centros vitales que enumeramos anteriormente (pues éstos se distribuyen a lo largo del cerebro posterior y medio), el mesencéfalo contiene la *formación reticular*; estructura responsable de los estados de vigilia y sueño. Este sistema participa en fenómenos relacionados con la atención, esto es, cuando se selecciona información, o inversamente, cuando se inhiben señales consideradas irrelevantes (hablaremos acerca de la atención selectiva más adelante).

Esto quiere decir que aquellas sustancias que deprimen la formación reticular (p. ejem., anestésicos generales, hipnóticos) producirán sueño o inconsciencia, mientras que aquellos que la estimulen (como café, anfetaminas) producirán estados de despierto o de agitación.

Las intoxicaciones con drogas depresoras de la formación reticular (p. ejem., barbitúricos) pueden producir estados de coma, en ocasiones fatales.

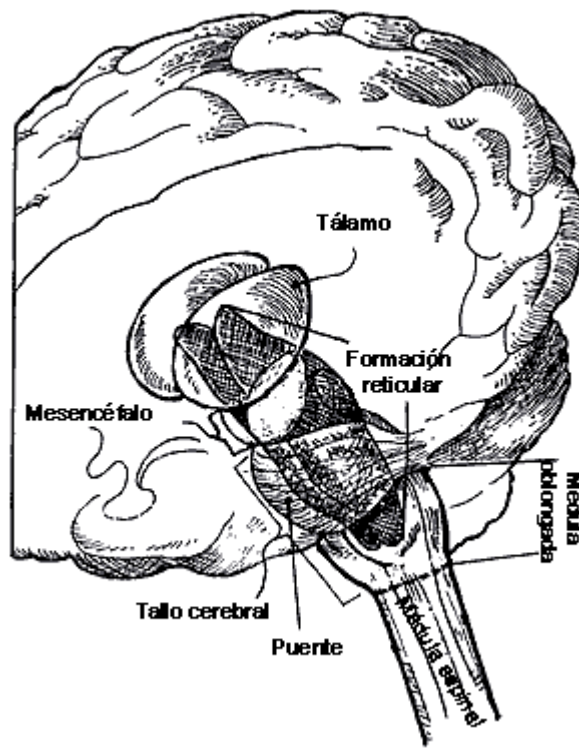


FIGURA II.3. El tallo cerebral y la formación reticular. Localización del tallo cerebral, región cerebral que constituye la continuación, ya dentro del cráneo, de la médula espinal. Esta región incluye la médula oblongada, el puente y el mesencéfalo; allí se encuentran estructuras relacionadas con funciones primarias como la regulación de la temperatura, de la presión arterial, del sueño y la vigilia, etc. Al microscopio, el seno de esta región aparece como una red de donde proviene la denominada formación reticular.

El diencefalo (tálamo e hipotálamo)

El diencefalo es el área cerebral situada por arriba del mesencéfalo donde se encuentran estructuras tan importantes como el *tálamo* y el *hipotálamo*.

El tálamo consiste de dos masas ovales (una a cada lado de la línea media) encerradas en la parte más profunda de cada hemisferio cerebral. Estas masas son agrupaciones de varios núcleos celulares en los cuales se distribuyen diferentes funciones.

En esta estructura se procesa la información sensorial. Todas las modalidades sensoriales —excepto el olfato, el cual envía señales directamente a las áreas corticales sin pasar por el tálamo—, incluida la visión, audición, gusto y tacto, además del dolor, temperatura y presión, pasan por aquí. Es en el tálamo donde las señales sensoriales se integran y pasan a la corteza cerebral para un análisis ulterior. Es también en el tálamo donde se integran las señales corticales, sensitivas y motoras, que constituyen la conducta.

El hipotálamo, a pesar de su pequeño tamaño (como el de un frijol), regula y controla funciones tan importantes como las de la frecuencia cardíaca, el paso de comida a través del estómago e intestino, además de recibir información de esas áreas. El hipotálamo es también el encargado de regular uno de los más importantes órganos endocrinos: la hipófisis. El hipotálamo elabora sustancias que estimulan o inhiben las células de la hipófisis, para que éstas liberen hormonas, las cuales actúan, al verse en la sangre, en las glándulas endocrinas de la periferia. El hipotálamo es el órgano que responde primero a cambios corporales para iniciar respuestas hormonales. Reacciones emocionales como el miedo, la ira, el placer o la excitación, estimulan las estructuras hipotalámicas (el hipotálamo está formado, a su vez, por una docena de "núcleos" diferentes, esto es, acúmulos de cuerpos celulares) para producir los cambios fisiológicos ligados a estas emociones, a través del SNA y de la secreción hormonal. El hipotálamo contiene también los centros del hambre y de la sed. Si en animales de experimentación se lesiona el primero de ellos, éstos pueden morir (por falta de hambre) aunque tengan la comida al alcance. La lesión del centro de la saciedad producirá animales extremadamente obesos.

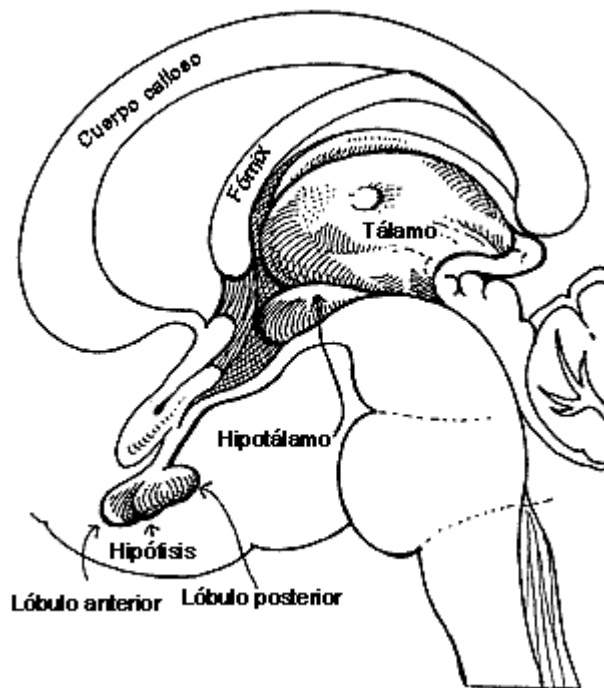


FIGURA II.4. El eje hipotálamo-hipófisis. Vista lateral del tallo cerebral y el mesencéfalo, donde se localiza el tálamo y abajo, el hipotálamo. Éste se relaciona estrechamente con la hipófisis, que regula la secreción de las hormonas de sus dos porciones o lóbulos: la adenohipófisis (o hipófisis anterior) y la neurohipófisis (o hipófisis posterior).

En esta región del cerebro se localiza también un grupo de fibras nerviosas que participa en funciones relacionadas con el placer y la recompensa: el haz del cerebro medio anterior. En ratas a las que se les permite autoestimular esta región por medio de electrodos implantados y conectados a un estimulador y a una palanca, se observa que el animal se fija al pedal para autoestimularse hasta caer exhausto (véase la figura I en la Quinta Parte). Las drogas que inducen dependencia y adicción probablemente actúan, al menos en parte, en esta región hipotalámica.

En seres humanos con tumores o focos epilépticos en los que se han insertado electrodos para destruir eléctricamente la lesión se han observado reacciones parecidas. Las posibilidades de encontrar un tratamiento para la depresión endógena (véase el capítulo XVII, PP. 191 y ss.) mediante sustancias que actúen a este nivel se vuelve una posibilidad terapéutica, así como la de entender el potencial adictivo de ciertas drogas.

El hipotálamo recibe un rico suplemento de sangre, de manera que cuando un fármaco llega a la sangre, esta región puede recibir rápidamente una alta concentración del mismo. En muchas ocasiones, los primeros efectos de una droga se aprecian en el SNA, como respuesta hipotalámica a la droga. Los efectos posteriores aparecen cuando las concentraciones del fármaco alcanzan niveles suficientes en otras áreas del cerebro.

La *hipófisis* (o pituitaria) y la *pineal* (o epífisis) son un par de glándulas localizadas en la línea media (o sea que sólo hay una de cada una), que funcionan estrechamente con el hipotálamo. La hipófisis responde a señales provenientes del hipotálamo para producir una serie de hormonas que regulan la actividad de otras glándulas: la hormona estimulante de la tiroides, la hormona adrenocorticotrópica (que estimula la secreción de adrenalina en casos de estrés), la prolactina (relacionada con la producción y secreción de leche), hormonas sexuales como la hormona estimulante del folículo y la luteinizante (que regulan el desarrollo del huevo y de espermatozoides, así como la ovulación). La hipófisis también produce hormonas con efectos más generalizados: la hormona del crecimiento, la hormona estimulante de los melanocitos (las células que producen el pigmento de la piel, ojos y cabello) y la dopamina (neurotransmisor del que hablaremos en detalle más adelante).

La pineal es el sitio donde se produce la melatonina, otra hormona que se relaciona con funciones hipotalámicas y cíclicas. En efecto, esta glándula, considerada por Descartes como el asiento del alma por su localización central y por su forma

esférica, muestra niveles elevados de melatonina en la noche y niveles bajos durante el día. Este ritmo circadiano, es decir, cercano a un día, a nivel hormonal se relaciona con el ciclo luz-oscuridad.

El cerebelo

Este órgano (en latín quiere decir el pequeño cerebro) se encuentra por detrás del tallo cerebral, y separado de éste por el cuarto ventrículo. Es la segunda estructura, en tamaño, después de la corteza cerebral, y está formado por dos hemisferios y una parte central, el vermis cerebeloso. Cada hemisferio se conecta con la médula espinal del mismo lado y con el hemisferio cerebral del lado opuesto del organismo.

La función del cerebelo consiste en seleccionar y procesar las señales necesarias para mantener el equilibrio y la postura (a través de mecanismos vestibulares) y llevar a cabo movimientos coordinados. El cerebelo recibe continuamente las señales de los músculos y las articulaciones, así como de la corteza cerebral para realizar movimientos controlados. Esta estructura es capaz de almacenar secuencias de instrucciones frecuentemente utilizadas y de movimientos finos que se repiten y contribuyen a la automatización del movimiento. El cerebelo recibe y envía señales de la formación reticular, para integrar señales sensoriales y motoras inconscientes.

Frecuentemente, el cerebelo se ve afectado por fármacos que alteran su función. En esos casos, se pueden observar trastornos del equilibrio y la coordinación.

El sistema límbico

Hasta ahora hemos tratado de estructuras anatómicas bien definidas. En el caso del sistema límbico es un sistema funcional, compuesto de diferentes núcleos distribuidos en varias partes de cerebro, bastante antiguo en la escala filogenética, pues se identifica aun en los reptiles (en lo que se denomina rinencéfalo).

El sistema límbico es responsable de la mayoría de los impulsos básicos, de las emociones y los movimientos asociados que son importantes para la sobrevivencia del animal: miedo, furia, sensaciones ligadas al sexo, al placer pero también al dolor y la angustia. En todos los animales, el olfato es un potente activador del sistema límbico.

Los principales componentes del sistema límbico incluyen estructuras corticales (amígdala, hipocampo, cíngulo), el hipotálamo, algunos núcleos talámicos, los cuerpos mamilares y el septo pelúcido, entre otras.

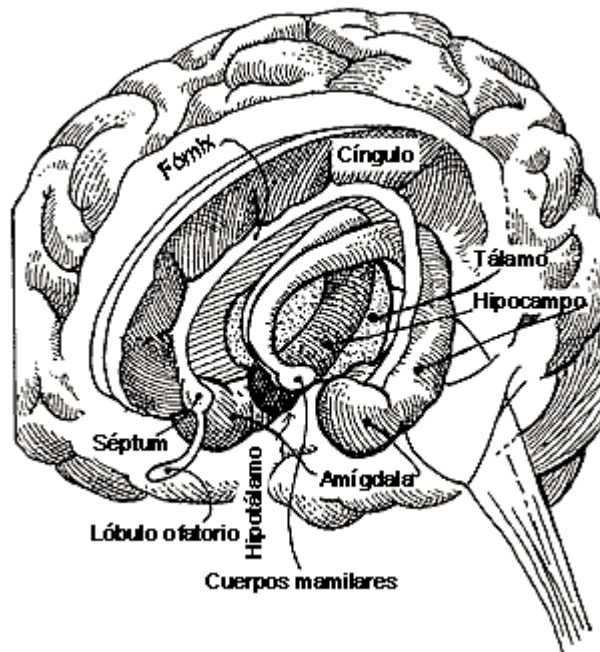


FIGURA II.5. El sistema límbico. Incluye varias estructuras: el hipocampo, la amígdala, el cíngulo, el hipotálamo, y las áreas vecinas con las que se interconectan. Este sistema interviene en la expresión de las emociones y en funciones vinculadas con la memoria.

En casos de epilepsia del lóbulo temporal es relativamente frecuente oír al paciente reportar olores extraños justo antes del inicio de la crisis. Estos síntomas se deben a la invasión, por la actividad neuronal excesiva característica de la epilepsia, de estructuras límbicas, básicamente la amígdala y el hipocampo.

Esta última estructura ofrece, en nuestros días, un interés particular. El hipocampo debe su nombre a su semejanza con un caballito de mar. Se encuentra en la base del lóbulo temporal y se conecta profusamente con otras estructuras corticales. Se ha visto que el hipocampo participa en funciones relacionadas con la memoria reciente (p. ejem., información recién adquirida). Así, en pacientes en los que se ha lesionado el hipocampo para disminuir las crisis epilépticas que no podían controlarse con medicamentos, se han observado deficiencias de esta función. Son pacientes que pueden leer el mismo periódico todos los días, puesto que no recuerdan lo que acaban de leer.

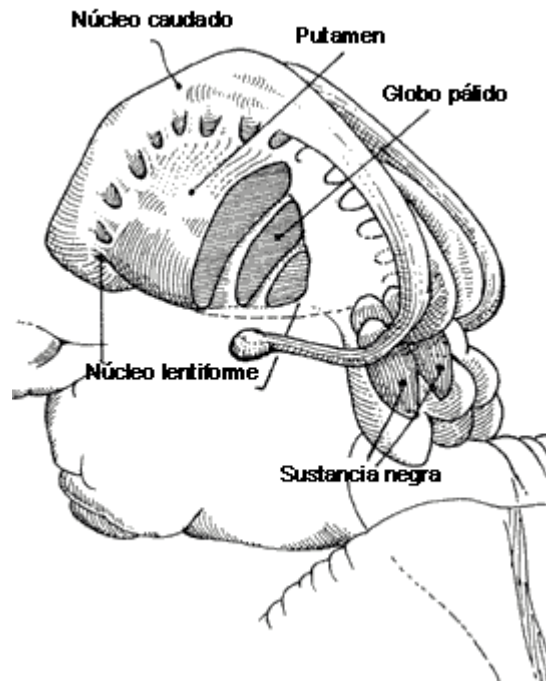
Aquellos fármacos que producen alteraciones de la memoria, como el alcohol o la marihuana, deben su efecto, en parte, a acciones sobre el sistema límbico.

Los ganglios basales

Son centros primarios para el control motor involuntario relacionado, entre otras funciones, con la postura y el tono muscular.

Es un grupo de núcleos localizado en las partes profundas de los hemisferios cerebrales (entre la corteza y el tálamo), que incluyen el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el núcleo lentiforme, y la sustancia negra, entre otros. Las alteraciones de los ganglios basales dan lugar a patologías del movimiento, como la enfermedad de Parkinson (caracterizada por temblor, rigidez y lentitud de movimientos) o la de Huntington (que se manifiesta por movimientos involuntarios progresivos de tipo danzístico y demencia).

Varios fármacos del grupo de los tranquilizantes mayores (o antipsicóticos), ejercen su acción a este nivel.



Los ganglios basales. Este sistema está constituido por el núcleo caudado, el núcleo lenticular o lentiforme, a su vez formado por el putamen y el globo pálido, la sustancia negra y una pequeña porción del tálamo, el núcleo subtalámico. Además participa de forma importante en funciones relacionadas con el movimiento.

FIGURA II.6.

La corteza cerebral

Ocupa el área más grande del cerebro y representa la estructura evolutivamente mas reciente y más compleja. También llamada *neocorteza*, está conformada por una capa de células nerviosas que rodea completamente al resto del cerebro (excluido el cerebelo que tiene su propia corteza) y que diferencia al ser humano de los animales. La corteza cerebral es responsable de la interpretación de la información que llega del mundo exterior y del medio interno, así como de la iniciación de movimientos voluntarios. Los centros del lenguaje y las áreas de percepción de las sensaciones de todas partes del cuerpo se encuentran en la corteza cerebral.

Esta área del cerebro se ha desarrollado de tal manera que, para poder acomodarse en el reducido espacio intracraneal, ha ido plegándose sobre sí misma formando las circunvoluciones. Estos pliegues, a pesar de ser variables entre cerebro y cerebro, tienen ciertos elementos comunes. Por ejemplo, todos tienen una cisura interhemisférica (el canal que divide el cerebro en dos hemisferios y que va de adelante hacia atrás, por la línea media) y todos muestran una cisura (hendidura) central y otra lateral, que divide a cada hemisferio en lóbulos: frontal, parietal, temporal (este último incluye, por dentro, la ínsula y el occipital).

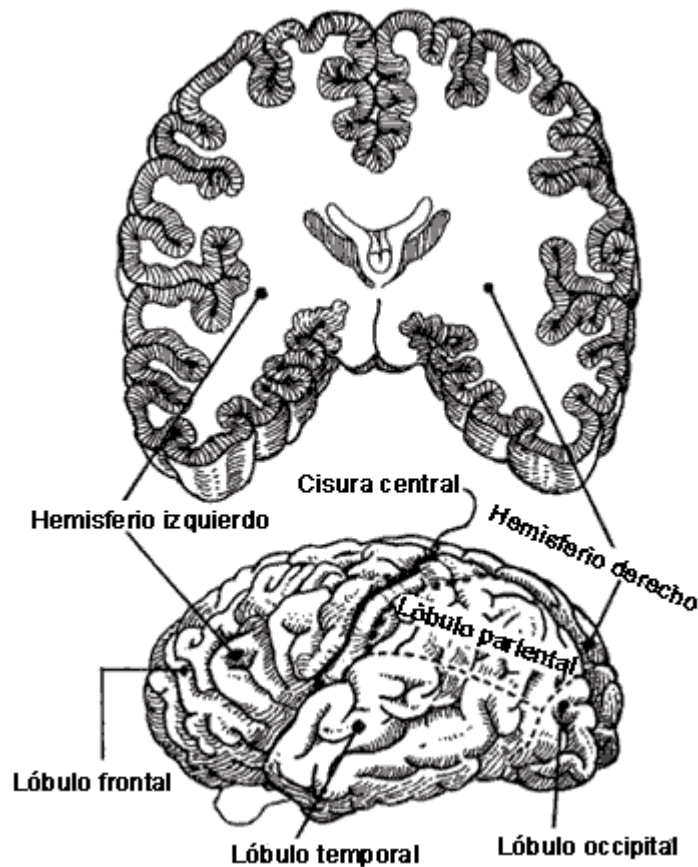


FIGURA II.7A. La corteza cerebral: anatomía. Aspecto lateral del hemisferio cerebral izquierdo, ilustrando las principales regiones corticales: frontal, parietal, temporal y occipital. La corteza cerebral es la parte más superficial de los hemisferios, representando los últimos 6 a 8 mm de tejido nervioso. En la sección coronal (parte superior de la figura) se puede apreciar el grosor del tejido cortical.

Otra división posible de la corteza cerebral es por sus funciones. Así podemos considerar las áreas de recepción, de salida y de asociación. Por delante de la cisura o surco central se encuentra la circunvolución precentral, donde se localizan los centros responsables del control voluntario y consciente de los movimientos (área de salida). Todas las áreas del

organismo desde los pequeños músculos de la cara que permiten expresar emociones, hasta los de la mano del violinista, por mencionar un ejemplo, tienen una representación en esta área de la corteza. Grupos de neuronas se encargan de dirigir estos movimientos en forma precisa y cambiante. En conjunción con la corteza somatosensorial (localizada por atrás del giro central), las neuronas corticales hacen mapas de movimientos y sensaciones que generan los patrones conductuales. Estos mapas varían con la edad y el uso. Así, el área cortical donde se halla representada la mano ocupa una superficie desproporcionada en relación con otras partes del cuerpo (a excepción, quizá de la boca). Su tamaño corresponde a los complejos circuitos neuronales necesarios para efectuar movimientos finos (o para el canto). En la corteza auditiva, los sonidos se descomponen en diferentes frecuencias para ser mejor interpretados, de acuerdo con la experiencia anterior del sujeto. En la corteza visual, las formas, los colores, los movimientos de las imágenes y la memoria de ellos se componen, para informar a las áreas de asociación (las más desarrolladas del ser humano), que integran la información para dar a la conciencia los datos necesarios que le permiten planificar y organizar las ideas (funciones de áreas prefrontales y parietales). Estas funciones son, quizá, las de más reciente aparición evolutiva del reino animal.

Pensemos por un momento lo que hace un pianista al interpretar la música junto con una orquesta: al leer las notas, primero informa a su corteza visual, luego a las áreas auditivas que, a su vez, enviarán señales a la corteza motora para mover alguno de sus dedos. Al mismo tiempo, el músico debe oírse a sí mismo, oír a la orquesta que lo está acompañando y, además, tratar de imprimirle "personalidad" a su música (lo que significa sentirse e interpretarse a sí mismo, utilizando en este caso el lenguaje de la música). Un músico puede realizar más de 10 movimientos por segundo, al tiempo que se oye, que escucha a los demás, y que toma decisiones. Ante tal complejidad, se puede uno imaginar el porqué una droga puede alterar fácilmente estos complejos patrones de actividad.

Las áreas de asociación no reciben información directamente ni la envían a algún músculo o glándula. Son áreas que pueden almacenar recuerdos o control de conductas complejas. Por lo demás, son las áreas corticales que más se han desarrollado en el ser humano.

La barrera hematoencefálica (BHE)

Este término es más bien funcional que anatómico, y se refiere a la filtración selectiva de compuestos que pasan de la sangre al SNC. En otras palabras, no todo lo que llega a la sangre puede pasar hacia el sistema nervioso. La BHE bien podría representar un órgano, con una maduración y funciones específicas, aunque sin una localización, por el momento, definida. En efecto, la barrera hematoencefálica en el feto y en el niño pequeño es mucho más permeable a sustancias provenientes de la sangre que en el adulto. Tanto sustancias como algunos virus pueden atravesar la BHE del feto, y provocar malformaciones congénitas. Y en contraste, cuando deseamos que la BHE deje pasar algún medicamento cuyo sitio de acción es el cerebro, y así ejercer un efecto terapéutico, nos vemos obligados a aumentar la dosis o buscar cómo hacer más permeable la BHE. Tal es el caso de la L-DOPA, útil en la enfermedad de Parkinson, como veremos más adelante (capítulo XIV Antiparkinsonianos).

El análisis anatómico de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales ha mostrado diferencias importantes con los del resto del organismo. Básicamente están formados por células (endoteliales) unidas por sus paredes en forma muy estrecha. Este endotelio es un órgano en sí, capaz de seleccionar sustancias y secretar hormonas. Otros capilares del cuerpo tienen poros en sus membranas que dejan pasar nutrimentos y otras sustancias. Además, estas células tienen gran cantidad de mitocondrias, organelos celulares que participan en las reacciones energéticas. En otras palabras, si las sustancias no pueden pasar de un lado a otro de la pared celular libremente, entonces debe existir un sistema que las transporte activamente. Por supuesto, estos transportadores o acarreadores necesitan energía para funcionar, y son las mitocondrias las que la proporcionan.

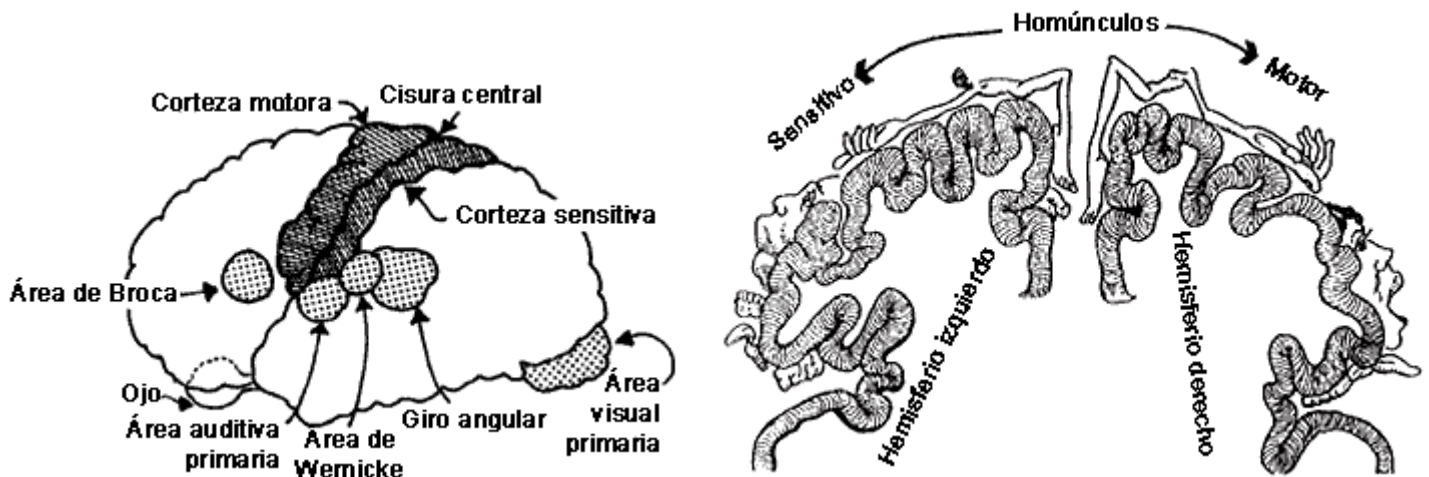


FIGURA II.7B. La corteza cerebral: función. Esta estructura también puede dividirse de acuerdo con la representación funcional. En la porción superior de la figura se ilustra el área de Broca, relacionada con el lenguaje hablado, el área de Wernicke, concerniente a la comprensión del lenguaje, la corteza motora, la sensitiva, la visual y la auditiva. En la porción inferior de la figura se muestra un corte del hemisferio cerebral a dos niveles: la corteza motora (porción derecha) y la sensorial (mitad izquierda), los cuales corresponden a las áreas anterior y posterior de la cisura central. Se ilustran los homúnculos (las representaciones del cuerpo en la corteza cerebral) motor y sensorial, respectivamente.

Además, estas células tienen gran cantidad de mitocondrias, organelos celulares que participan en las reacciones energéticas. En otras palabras, si las sustancias no pueden pasar de un lado a otro de la pared celular libremente, entonces debe existir un sistema que las transporte activamente. Por supuesto, estos transportadores o acarreadores necesitan energía para funcionar, y son las mitocondrias las que la proporcionan.

Lo mismo puede suceder con las drogas. Como veremos, todas las sustancias que son moléculas pequeñas y que se disuelven fácilmente en los lípidos (grasas), atraviesan fácilmente barreras membranales, como la bhe. Y cuando existe una ruptura de la bhe, en caso de lesiones o tumores, las sustancias que se encuentran en la sangre pueden tener mayor acceso al sistema nervioso, con la posibilidad de que aparezcan signos de toxicidad con fármacos utilizados a dosis "terapéuticas".

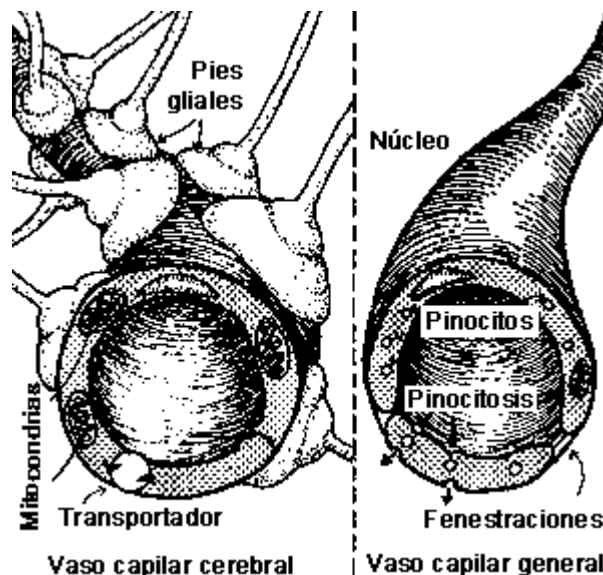


FIGURA II.8. La barrera hematoencefálica. Es una separación funcional entre el cerebro y el resto del organismo; y uno de los componentes de esta barrera se encuentra en los capilares sanguíneos cerebrales, los cuales son menos permeables, que los del resto del cuerpo, a sustancias que circulan en la sangre. Los pies gliales, extensiones astrocíticas que rodean los vasos capilares, también son parte de la barrera hematoencefálica. A la izquierda se muestra un capilar cerebral y a la derecha un capilar no cerebral. Nótese que la unión entre las células endoteliales de este último muestran aberturas (fenestraciones) que los capilares cerebrales no poseen; éstos, por lo contrario, contienen más mitocondrias, proveedoras de energía de los sistemas de transportación, que acarrear sustancias a uno y a otro lado de la pared capilar.

II. LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO

EL CEREBRO, la médula espinal, los ventrículos cerebrales, los vasos nerviosos y los músculos que podemos mover a voluntad están formados por células. Se trata de pequeñas sociedades de sistemas químicos que interactúan unos con otros para ayudarse y comunicarse. Si el cerebro y el riñón son diferentes es porque sus células son diferentes. La evolución celular, desde las bacterias hasta las células nerviosas (neuronas), ha provocado la aparición de "bloques" funcionales al interior de cada miembro. Así, las neuronas son células que, a diferencia de todas las otras células del organismo (a excepción de los óvulos), han perdido la capacidad de dividirse, de formar otras neuronas. En cambio, han desarrollado su capacidad de expresión de moléculas ligadas a la comunicación, de sustancias que median la interconversión de energías eléctrica y química.

Hablemos un poco de las principales células que constituyen el sistema nervioso, al menos desde el punto de vista neurológico: las neuronas y la glía.

LAS NEURONAS

A pesar de que existe gran variedad de tipos neuronales (por su tamaño, forma y organización), las células nerviosas comparten una serie de características generales.

Estas células conducen señales a través del axón, una prolongación que se extiende desde el cuerpo de la neurona hacia afuera, y reciben información a través de las dendritas, otras ramas de la célula que se dirigen hacia el soma o cuerpo neuronal. La capacidad del axón para conducir impulsos nerviosos aumenta significativamente por la mielina, capa formada por células especializadas que producen una membrana adiposa que envuelve al axón varias veces, en forma concéntrica. La mielina de estas membranas protege el impulso nervioso de las interferencias del medio, disminuyendo la pérdida de corriente eléctrica y aumentando la velocidad con la que ésta se conduce por la fibra nerviosa. En el sistema nervioso las neuronas se organizan por medio de cúmulos de células en sitios relativamente circunscritos. Esta acumulación de cuerpos neuronales, a diferencia del aspecto que tienen los haces de fibras, constituye la sustancia gris (que en el tejido fresco es más bien rosa grisáceo) y se organiza frecuentemente en *núcleos*. Las áreas de fibras o tractos nerviosos, particularmente mielinizados, constituyen la sustancia blanca.

En la actualidad podemos distinguir mucho mejor estos grupos de cuerpos neuronales (los núcleos, de los que hablamos antes), gracias a tinciones especiales y al uso de anticuerpos que nos señalan su posición en las diferentes partes de la célula. Esta técnica, llamada inmunocitoquímica, ha servido para identificar subgrupos de neuronas, al interior de núcleos de sustancia gris.

Además de marcar las neuronas con anticuerpos, se pueden estudiar teñidas con colorantes de plata que nos muestran toda la arquitectura de la célula. De hecho, estas técnicas de plata (llamadas de impregnación argéntica) fueron las que permitieron estudiar en detalle el sistema nervioso. Como vimos, los trabajos de Golgi en Italia, y de Santiago Ramón y Cajal en España, a finales del siglo pasado y principios de éste, significaron un avance cualitativo en el estudio del sistema nervioso. Nunca antes el hombre se había asomado tan profundamente al interior de su materia pensante.

Actualmente, la microscopía electrónica nos ofrece paisajes cerebrales a una escala mucho más pequeña, para darnos cuenta de que la complejidad ya aparente a nivel celular, se acrecienta a nivel subcelular.

Una de las propiedades fundamentales del tejido nervioso es la excitabilidad. Tanto la producción del impulso nervioso como su conducción a través de los nervios o de las fibras musculares se deben a las características especiales de la membrana neuronal. En particular, a su capacidad de filtrar en forma selectiva las pequeñas moléculas cargadas que existen en el medio: los iones. Las células excitables tienen la propiedad de poder mantener diferentes concentraciones de iones a uno y otro lado de su membrana plasmática. Gracias a esta diferencia de concentración iónica existe una diferencia

de potencial (es decir, de voltaje) a ambos lados de esta membrana. Esta diferencia de potencial está dada por una acumulación de iones de sodio (Na^+) en el exterior de la célula y de iones de potasio (K^+) en el interior. Si ponemos un electrodo en el exterior de la neurona y otro en el interior, veremos que el interior de la célula es más negativo [aproximadamente -70 milivoltios (mV)] en relación con el exterior. (Hablaemos más en detalle de estos mecanismos iónicos en el capítulo IV, sección "La transmisión neurohumoral".)

LA GLÍA

Se trata de, al menos, la otra mitad de las células del sistema nervioso. La glía agrupa a por lo menos tres familias principales de células (los astrocitos, la microglia y la oligodendroglia), y es la encargada de "sostener" a las neuronas, no sólo desde el punto de vista espacial, sino también metabólico, endocrino e inmunológico.

La glía también tiene relación con el desarrollo cerebral. Se ha visto que existen células gliales que orientan a los axones en su camino hacia el establecimiento de conexiones a larga distancia. Estas células proveen al axón de sustancias de adhesión celular y de factores tróficos, que le sirven a la terminación nerviosa para aumentar su superficie en direcciones específicas, para así ir avanzando hacia su blanco. Estas señales son críticas para el establecimiento de los circuitos funcionales que organizan más tarde secuencias complejas de reacciones. Si no, ¿cómo podría una neurona localizada en la corteza cerebral saber a qué motoneurona, en la médula espinal, debe conectarse? Aquí estamos hablando de distancias enormes, en relación con el tamaño de la neurona, que se deben recorrer en busca de un blanco preciso. También nos referimos a una programación genética que se encuentra en la base del cableado original del sistema nervioso, de las interconexiones con las que nacemos y que esculpimos a lo largo de la vida en nuestra interacción con el medio. Estos cambios se ubican tanto a nivel de las neuronas como al de la glía. Las células gliales, que no han mostrado aún su complejidad real, se especializan tanto como las neuronas. Las técnicas inmunocitoquímicas muestran que los astrocitos de un núcleo nervioso dado no son los mismos que los de otro, aun situados en la vecindad del sitio.

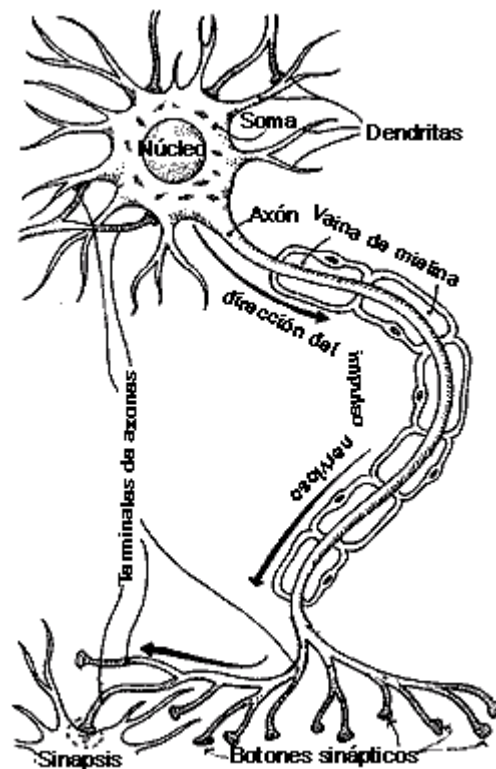


FIGURA III.1. Esquema de una neurona. Se ilustran las principales partes de una neurona: el cuerpo celular o soma, las dendritas, que reciben la información desde otras neuronas, el axón, por donde el impulso nervioso viaja hacia otras células. El axón de esta neurona en particular está mielinizado. La mielina está formada por células gliales que envuelven el axón para favorecer la conducción de la señal nerviosa. El axón se ramifica hacia terminales o botones sinápticos.

Por otra parte, existen células gliales que forman parte de la BHE. Algunos astrocitos emiten prolongaciones que envuelven los vasos sanguíneos (pies gliales) casi completamente. De esta manera, una sustancia que se quiera introducir al sistema nervioso tendrá que atravesar no sólo la barrera capilar (formada por las células endoteliales) sino también la membrana astrocitaria. Finalmente, los pies gliales tienen capacidades contráctiles que les permiten establecer un paso de regulación del flujo sanguíneo cerebral a este nivel.

Las células gliales tienen también la capacidad de controlar la composición del medio extracelular. Las sustancias metabólicamente activas o los productos de este metabolismo no se acumulan en este espacio extracelular porque la glía se encarga de procesar estos productos. Lo mismo en el caso de los iones, hormonas, drogas, etcétera.

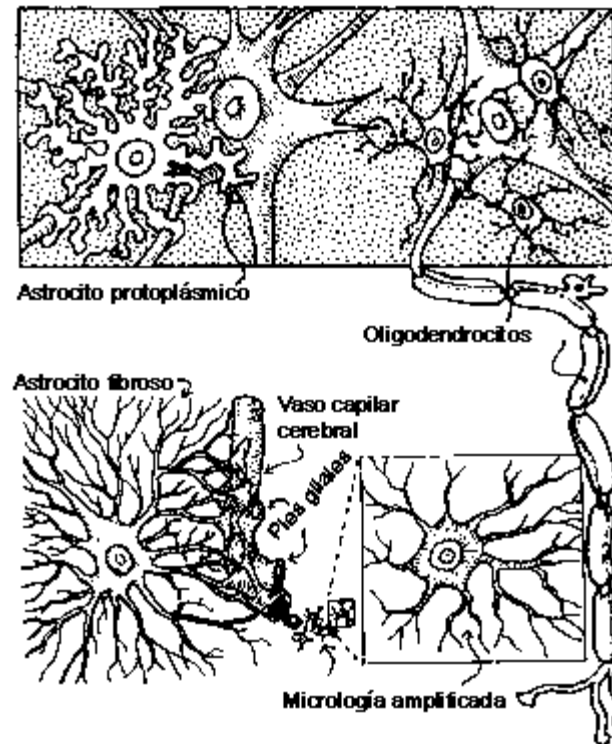


FIGURA III.2. Tipos de células gliales. Las células gliales, que no se consideran nerviosas, son más numerosas que las neuronas, A diferencia de ellas, se dividen de acuerdo con sus funciones, y en parte, por su morfología . Existen dos familias principales de astrocitos (por su forma estrellada): los fibrosos y los protoplásmicos. La microglia forma parte del sistema de defensa del cerebro, con funciones inmunológicas, mientras que la oligodendroglia interviene en la formación de varias de mielina; por lo tanto, son predominantes en la sustancia blanca.

III. LA SINAPSIS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

AL SITIO DE COMUNICACIÓN entre dos neuronas se le conoce como sinapsis. No se trata de un contacto directo, puesto que existe una separación infinitesimal entre las dos células, sino del punto en el que las dos células muestran, con el microscopio electrónico, áreas especializadas identificables tanto a nivel de la membrana celular como del interior y donde ocurre la transferencia de información entre dos células nerviosas. En el caso de la célula que "envía" la señal, nos referimos a la terminación presináptica (axonal). La neurona que recibe esa información representa la porción postsináptica (dendrítica). La parte distal del axón muestra un engrosamiento en forma de botón, en cuyo interior podemos encontrar mitocondrias (para el aporte de energía) y pequeñas vesículas que contienen moléculas de neurotransmisor (que discutiremos más adelante). Al otro lado hay dendritas con forma de espina, a las que la terminación axónica puede asociarse, ya sea en su parte terminal (cabeza) o en la unión con la dendrita principal (cuello). En muchos casos podemos identificar esta porción postsináptica por la presencia de una capa más densa localizada justo al lado opuesto de la presinapsis, como veremos más adelante. Este espesamiento o densidad postsináptica puede contener las sustancias receptoras que interactúan con los neurotransmisores liberados desde la presinapsis.

Existen varios tipos de sinapsis: por una parte las llamadas químicas, que ocuparán la mayor parte de nuestra atención aquí, pues en ellas actúan los fármacos que nos interesan. Existen también las sinapsis eléctricas que representan sitios donde las membranas de las dos neuronas están casi juntas. Es decir, no se observa (todo esto con el microscopio electrónico) ninguna hendidura o brecha entre las células. En estas sinapsis, el impulso nervioso pasa de una célula a otra manteniendo su forma eléctrica, sin pasar por una transformación de fuerzas químicas. En este último caso, se habla de transmisión neurohumoral. Anatómicamente, podemos referirnos a sinapsis axodendríticas, aquellas en las que el impulso nervioso parte del cuerpo celular y viaja hacia la periferia, para establecer comunicación a nivel de las dendritas (que son las que hemos mencionado); asimismo, podemos hablar de sinapsis axoaxónicas, axosomáticas (de un axón al cuerpo de una neurona) e incluso dendrodendríticas.

LA TRANSMISIÓN NEUROHUMORAL

Los impulsos nerviosos provocan respuestas en el músculo liso (el de los vasos y vísceras), en el cardíaco, el esquelético, las glándulas exocrinas (las que vacían su contenido al exterior) y en las porciones postsinápticas de las neuronas por medio de la liberación de neurotransmisores químicos específicos. El descubrimiento de esta forma de neurotransmisión química modificó profundamente nuestra concepción sobre el funcionamiento del cerebro y estableció las bases para la comprensión de los mecanismos íntimos de los efectos farmacológicos. Vale la pena ver un poco en detalle el proceso seguido por los científicos para descubrir los diferentes pasos de la transmisión nerviosa.

La historia parece haber comenzado alrededor del año 1700, cuando Luigi Galvani notó que las ancas de rana que colgaban de ganchos de cobre en un balcón de hierro de vez en cuando se contraían solas, como si todavía estuvieran vivas. A partir de estas observaciones y de experimentos posteriores, Galvani concluyó que la fuerza que hacía mover los músculos y que existía en el sistema nervioso era electricidad, y no los "espíritus animales", idea propuesta más de mil años antes por Galeno. A partir de ese momento se utilizó la electricidad en experimentos fisiológicos para estimular todo tipo de tejido, y algo más de un siglo después se trataba de detectar y registrar (recordemos los experimentos de Einthoven), con galvanómetros de cuerda, los impulsos cardíacos, y que fueron los precursores de la electrocardiografía.

Entre 1898 y 1901, Lewandowsky por un lado, y Langley por otro, notaron en forma independiente la similitud entre los efectos de la inyección de extractos de glándulas suprarrenales y los de la estimulación eléctrica de nervios simpáticos. Pocos años después (1905), Elliot, alumno de Langley, propuso que la estimulación eléctrica de los nervios simpáticos producía la liberación de pequeñas cantidades de adrenalina, la hormona encontrada en las glándulas suprarrenales. También observó que este órgano permanecía sensible a la adrenalina aun después de que los nervios hubieran degenerado. Pensó entonces que existían sustancias receptoras de tipo excitador o inhibidor en el órgano efector, y que la acción de la adrenalina dependía de cualquiera de estas dos sustancias predominaba. En 1907, Dixon notó la impresionante similitud entre los efectos del alcaloide muscarina y los de la estimulación del nervio vago y propuso que este nervio liberaba una sustancia parecida a la muscarina para producir sus efectos. Ese mismo año Hunt describía los efectos de la acetilcolina y otros ésteres de la colina. En 1914 sir Henry Dale investigó las propiedades farmacológicas de la acetilcolina, y se sorprendía de la fidelidad con la que esta sustancia reproducía las respuestas a la estimulación eléctrica de nervios parasimpáticos. Observó además que la acetilcolina actuaba durante poco tiempo, por lo que propuso la existencia de otra sustancia (una enzima) que fraccionaba a la molécula para terminar su acción.

En 1921 Otto Loewi realizó un experimento crítico: el líquido con el que había perfundido un corazón de rana estimulado eléctricamente, y a través del nervio vago, lo hizo circular por un segundo corazón no estimulado. Dicha estimulación produce usualmente una lentificación de la frecuencia cardíaca. Loewi notó que el líquido del primer corazón perfundido producía lentificación de la frecuencia del segundo corazón y dedujo que se había liberado alguna sustancia por la

estimulación del nervio vago a partir del corazón estimulado. Denominó a esta sustancia *vagusstoff* cinco años más tarde mostró que se trataba de la acetilcolina.

También en 1921, Walter Cannon reportó que la estimulación de los nervios simpáticos del hígado producía la liberación de una sustancia parecida a la adrenalina que aumentaba la presión arterial y la frecuencia cardíaca. A esta "simpatina" de Cannon se le identificó años más tarde como la noradrenalina, que es la adrenalina sin un grupo metilo. Así se desarrollaron los criterios para identificar el fenómeno de la transmisión neurohumoral:

1) La demostración de la presencia de una sustancia biológicamente activa y de las enzimas necesarias para su elaboración (síntesis) en el sitio analizado.

2) La recuperación de la sustancia a partir de perfusados (baños en donde se mantiene el tejido) de estructuras que reciben algún tipo de nervio después de periodos de estimulación de los nervios de la misma y, a la inversa, de su ausencia cuando no se estimula.

3) La demostración de que el compuesto, administrado exógenamente, reproduce los mismos efectos de la estimulación eléctrica.

4) La demostración de que tanto la respuesta a la estimulación eléctrica como aquella producida por la administración de la sustancia se afectan de la misma manera ante un mismo fármaco.

Por largo tiempo se pensó que cada nervio liberaba un solo tipo de neurotransmisor, pero se ha visto que una misma neurona puede liberar varios tipos de sustancias neuroactivas. Neuronas localizadas en varias partes del cerebro son capaces de liberar neurotransmisores como la acetilcolina y también otros de carácter peptídico (es decir, formados por aminoácidos).

Veamos un poco los pasos que participan en la neurotransmisión neurohumoral, pues éstos resultan de particular importancia en farmacología. Muchos fármacos deben sus efectos a acciones sobre etapas particulares de la neurotransmisión.

Para que se efectúe la neurotransmisión es necesario que haya *conducción* del impulso nervioso. Hablamos de conducción cuando nos referimos al paso del impulso nervioso a través de un axón o de una fibra muscular. En contraste, el término *transmisión* significa el paso del impulso nervioso a través de una sinapsis o de una unión neuroefectora, o sea, cuando una célula diferente a la que conduce o produce la impulsión nerviosa es activada (así sea para inhibirse).

La conducción axonal

Mucho de lo que sabemos actualmente sobre la transmisión del impulso nervioso se lo debemos a los trabajos de Hodgkin y Huxley, en Inglaterra. Estos investigadores, trabajando justo antes y después de la Segunda guerra mundial, aprovecharon el calamar para sus experimentos. La gran ventaja que este animal representa es que posee algunas neuronas de gran tamaño que tienen axones visibles a simple vista (esto significa cientos de veces el tamaño de un axón de mamífero). Fue en este axón gigante de calamar donde el grupo inglés realizó sus estudios.

Como habíamos dicho antes, el interior de una neurona (incluyendo su axón) tiene menos cargas positivas que el exterior, produciéndose una diferencia de voltaje o potencial eléctrico en ambos lados de la membrana neuronal (aproximadamente -70 milésimas de voltio). Esto es, se encuentra *polarizada*, siendo el polo negativo el interior de la célula y el positivo el exterior. Este *potencial de reposo* se debe a que existen casi 40 veces más iones del potasio al interior de la célula en relación con el exterior, además de que la membrana neuronal es altamente permeable a este ion. Por otra parte, el sodio (Na^+) y el cloro (Cl^-) tienen altas concentraciones en el medio extracelular, pero la membrana es mucho menos permeable a estos iones que al potasio (K^+). Estas diferencias (gradientes) de concentración a uno y otro lado de la membrana son mantenidas por la presencia de bombas (para meter o sacar iones) asociadas a la membrana. Son sistemas enzimáticos asociados a sustancias productoras de energía (la trifosfatasa que produce adenosín trifosfato (ATP), compuesto de donde se obtiene gran parte de la energía que necesita la célula para todo tipo de funciones), que transportan en forma activa las partículas con carga eléctrica.

Cuando una fibra nerviosa es estimulada (despolarizada) se inicia un impulso nervioso o *potencial de acción*. Éste tiene dos fases: una fase inicial producida por la entrada rápida de iones de sodio al interior de la célula, a través de canales de la membrana del axón que son sensibles al voltaje de la misma. La rápida entrada de estas cargas positivas hacen que el valor negativo del interior de la célula *en la región estimulada*, disminuya rápidamente hacia la positividad. La segunda fase del potencial de acción ocurre por la apertura retardada de canales potásicos que hacen que este ion salga de la célula

(recordemos que normalmente los iones de K^+ están mucho más concentrados al interior que al exterior), contribuyendo así a una mayor despolarización (la falta de polarización significa la ausencia de una diferencia de potencial, o sea, un valor cercano o igual a cero voltios) de la membrana, pero también a una inactivación de los canales de sodio. Este último fenómeno ya anuncia la repolarización membranal.

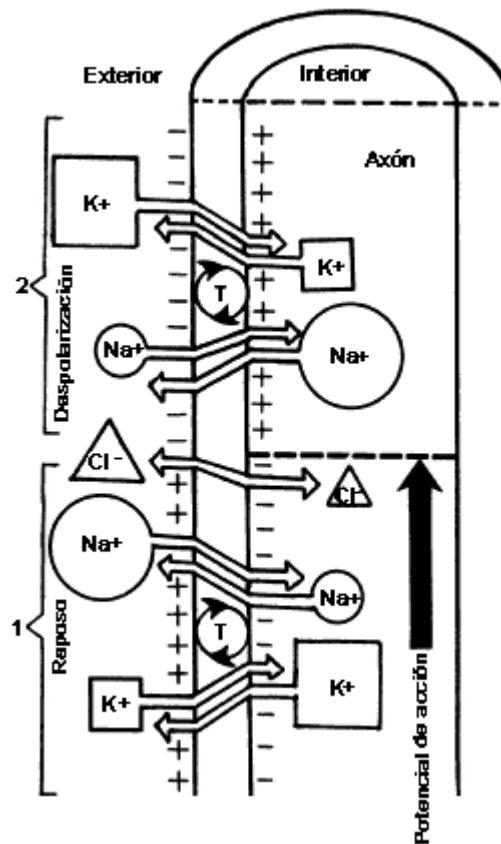


FIGURA IV.1. El potencial de acción: bases iónicas. Aquí se muestra el corte de una fibra nerviosa donde se ilustran las diferencias de concentración de iones dentro y fuera del citoplasma: en estado de reposo (1) el sodio (Na^+) tiene mayor concentración fuera de la célula, mientras que el potasio (K^+) es más abundante en el interior de la célula. Estas diferencias de concentración iónica producen un desequilibrio eléctrico: el interior de la célula es más negativo que el exterior. Esta electronegatividad, causada por la presencia de canales iónicos y bombas o transportadores (T) que mueven los iones de un lado a otro de la membrana, hace que la célula sea excitable. Cuando llega el impulso nervioso (cabeza de flecha en la porción media de la figura), la polaridad se invierte pues el Na^+ entra rápidamente a la célula, al tiempo que sale el K^+ , produciendo una despolarización: la carga de la membrana pasa de negativa a positiva (2). La repolarización (el retorno al estado de excitabilidad previo o de reposo) se logra cuando las bombas membranales (T), las cuales funcionan por la energía proveniente de la conversión de ATP en ADP, sacan el Na^+ y vuelven a introducir el K^+ (de nuevo, al estadio ilustrado en 1). Éste es el proceso participante en la excitación. En la inhibición el ion cloro (Cl^-) desempeña un papel importante, aumentando su concentración intracelular.

El movimiento de corriente eléctrica alrededor del sitio despolarizado hace que los canales iónicos situados en la vecindad también se activen, produciendo una cascada de excitación membranal, y de esta manera, la propagación del impulso nervioso a todo lo largo de la fibra.

Éste es el mecanismo básico por el que un potencial de acción se produce, el fonema fundamental del cerebro, la letra mayúscula del lenguaje neuronal. Cualquier sustancia que afecte estos procesos puede ser mortal. Existen venenos que deben su acción mortífera justamente a sus acciones sobre estas etapas de la producción del impulso nervioso. La tetrodotoxina, extraída de la glándula del pez globo, y la saxitoxina, proveniente de la almeja, bloquean la primera fase del

potencial de acción (el aumento de la permeabilidad al Na^+). La batracotoxina, producida por glándulas de la piel de una rana sudamericana, produce parálisis por su efecto sobre estos mismos canales, aunque esta vez para activarlos en forma sostenida. Otros venenos de serpiente o alacrán actúan sobre los mismos mecanismos iónicos (es decir, activación, inactivación y sus correspondientes: inactivación de la activación o activación de la inactivación).

La transmisión neuroefectora

Ya sea a una glándula, una fibra muscular o una sinapsis, la llegada del impulso nervioso produce una serie de eventos pre, trans y postsinápticos sensibles a la acción farmacológica. Veamos qué sucede en el interior de cada uno de estos compartimientos, para luego examinar sus interacciones.

Al compartimiento presináptico llega el potencial de acción y allí se produce la conversión de la señal eléctrica en señal química, la cual vuelve después a recuperar sus propiedades eléctricas. Es aquí donde, dependiendo del tipo de neurona, las moléculas del neurotransmisor se elaboran, o si lo hacen en el cuerpo neuronal, maduran para su liberación hacia la hendidura sináptica. En este último caso se trata, generalmente, de péptidos que se sintetizan en el soma y que son transportados por el *flujo axonal* (el movimiento de sustancias a través del axón) anterógrado (hacia la periferia) hasta la terminal sináptica. Las sustancias que se transportan *hacia* el soma neuronal lo hacen por flujo axonal retrógrado.

El neurotransmisor puede almacenarse en *vesículas sinápticas*, pequeños reservorios globulares que contienen receptores en su pared exterior y permiten que el neurotransmisor se libere en sitios específicos de la terminal presináptica. Se ha hecho la analogía de la terminal presináptica como un espacio donde las vesículas sinápticas, así como las mitocondrias y otras estructuras subcelulares, están flotando. Sólo en un lugar determinado de este espacio se localizan los sitios por donde el neurotransmisor puede liberarse hacia el exterior. Como si las vesículas fueran huevos que sólo pudieran acomodarse en los huecos de sus cajas, que se encuentran en el piso de este espacio. Y sólo a través de los huecos de estas cajas se puede descargar el contenido hacia el exterior. En este caso, los huecos tienen receptores que reconocen los componentes de la cáscara del huevo.

La presencia de estas vesículas y de receptores en sus membranas, y de moléculas de el neurotransmisor significa que existe todo lo necesario en el interior de la terminal para sintetizar todos estos componentes, y de mecanismos para la regulación de esta síntesis y de la liberación sináptica. La terminal presináptica tiene *autorreceptores* que le informan sobre los niveles del neurotransmisor en el exterior de la terminal. Si sus niveles son elevados, la terminal puede fabricar o liberar menos. Si éstos son bajos, puede hacer lo contrario. La activación, pues, de los autorreceptores puede tener efectos de estimulación o, generalmente, de inhibición de la liberación sináptica. La membrana de la terminal presináptica también posee moléculas transportadoras del mismo neurotransmisor que ellas liberan. Es un mecanismo de recaptación que sirve no sólo para ahorrar neurotransmisor al reutilizarlo, sino también contribuye a limitar sus efectos postsinápticos.

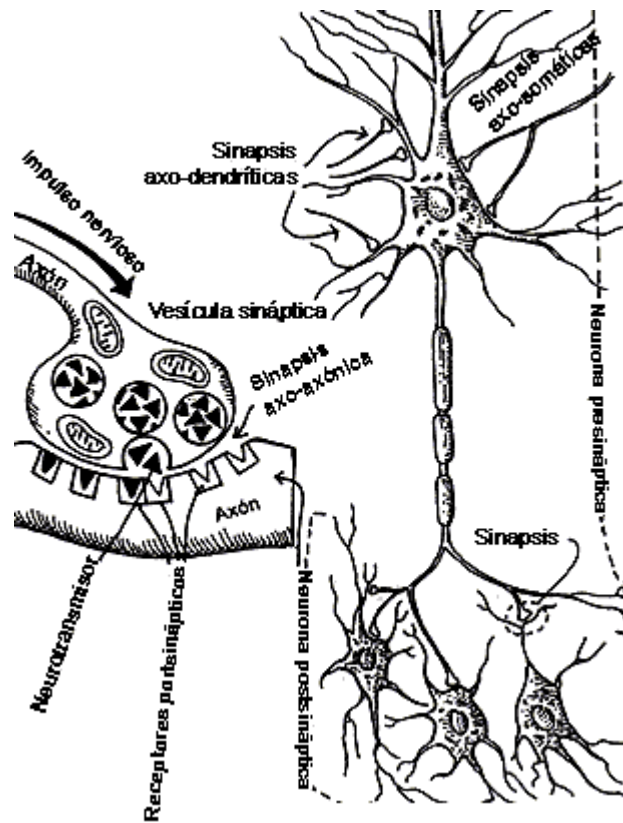


FIGURA IV.2. La sinapsis. Es el sitio donde una célula nerviosa se comunica con otro. Aquí se ilustran los sitios posibles de contacto: en el cuerpo celular (*sinapsis axosomáticas*), en las dendritas (*sinapsis axodendríticas*) o en el axón mismo, como en las *sinapsis axoaxónicas* (figura de la izquierda). El impulso nervioso, al llegar a la sinapsis, provoca la liberación del neurotransmisor a partir de vesículas sinápticas, que actúa en los receptores postsinápticos.

Cuando el potencial de acción llega a la sinapsis, se produce la entrada del ion calcio (Ca^{2+}), que hace que las vesículas se fusionen con la membrana celular y liberen su contenido al exterior. Este proceso se conoce como *exocitosis*. Normalmente hay vesículas que están liberando neurotransmisor todo el tiempo, produciendo los llamados potenciales miniatura en la postsinapsis. Lo que hace el potencial de acción, mediante o ayudado por el aumento de calcio intracelular, es provocar la liberación del contenido de cientos de vesículas al mismo tiempo.

Junto con el neurotransmisor se liberan otras sustancias proteicas que también contribuyen a los efectos postsinápticos, quizá con una acción cuya duración es mucho más prolongada que la del neurotransmisor mismo, probablemente con efectos tróficos sobre otras células (los efectos tróficos son aquellos que favorecen la sobrevivencia, la diferenciación y el crecimiento celular).

Como en el caso del potencial de acción, existen fármacos cuyos efectos se deben a estos mecanismos. Así, todas las sustancias que interfieran con la entrada de calcio a la terminal presináptica (porque actúan sobre los canales iónicos de este ion) se comportarán como antagonistas de la liberación del neurotransmisor. Todas aquellas drogas que estimulen autorreceptores inhibitorios harán lo mismo. Y a la inversa, los fármacos que aumenten la entrada de calcio o inhiban los autorreceptores, producirán una estimulación de la liberación del neurotransmisor.

EL COMPARTIMIENTO POSTSINÁPTICO

Cuando el neurotransmisor liberado por la presinapsis alcanza la membrana postsináptica se combina con receptores específicos allí localizados. Entonces pueden suceder tres cosas: a) aumentar la permeabilidad a cationes (usualmente el Na^+ , a veces el Ca^{2+}), lo que produce una *despolarización*, llamado *potencial postsináptico excitador* (PPSE) o, en el caso del músculo esquelético, *potencial de placa motriz*; b) aumentar la permeabilidad membranal a aniones (moléculas cargadas negativamente, como el cloro), lo que producirá una estabilización del potencial de membrana o incluso una *hiperpolarización*, es decir, un *potencial postsináptico inhibitorio* (PPSI). En otras palabras, el potencial de reposo

conservara sus valores normalmente negativos o incluso los aumentará (véase la figura IV.1.); y c) aumentar selectivamente la permeabilidad a iones de K^+ . Este aumento de la permeabilidad provoca que el K^+ *salga* de la célula (pues es allí donde se encuentra más concentrado), lo que conduce a una hiperpolarización o estabilización de la membrana, o sea, a un PPSI. De esta manera, un neurotransmisor puede excitar la membrana postsináptica (generando un PPSE) o inhibirla (con un PPSI).

Mucho de lo que conocemos sobre la sinapsis lo hemos averiguado gracias al estudio de la unión neuroneuromuscular, llamada también placa motriz, esto es, el sitio donde el nervio hace contacto con el músculo; el neurotransmisor que allí se libera es la acetilcolina. Sabemos que justo en este sitio existe una acumulación de receptores de esta sustancia. La ocupación del receptor muscular da lugar a la contracción de las fibras musculares. El bloqueo del mismo produce parálisis. En la actualidad sabemos que el nervio motor no sólo produce contracción muscular, sino que también provee al músculo de factores necesarios para su conservación (factores tróficos). En ausencia de ambos el músculo se atrofia (las fibras musculares van muriendo) en forma irreversible.

Como vemos, los efectos netos producidos por un neurotransmisor se deben a flujos iónicos pasivos, de acuerdo con los gradientes de concentración de los mismos. Los cambios de la permeabilidad de los canales a través de los cuales estos iones se desplazan están regulados por *receptores* especializados que se localizan en la membrana postsináptica. Existen muchos tipos de receptores. Los que hemos mencionado hasta ahora se conocen como receptores *ionotrópicos*, por su afinidad o relación con iones. Existen otros receptores llamados *metabotrópicos*, por tener relación con el metabolismo celular, es decir, con moléculas presentes en el interior del compartimiento postsináptico encargados de funciones intracelulares (versus las puramente membranales de los ionotrópicos). Frecuentemente, la ocupación de estos receptores da lugar a movilización del calcio, el cual activará diversas enzimas. Esto lo detallaremos más adelante.

Cuando decimos receptor nos referimos a proteínas. Se trata de moléculas compuestas por cadenas de aminoácidos que forman enlaces entre sí. Al establecer estos enlaces se crean cavidades y protuberancias, que pueden constituir receptores para sustancias que tengan la forma correspondiente (como un listón que se dobla sobre sí mismo varias veces). Es como si el neurotransmisor fuera una llave que pudiera abrir o cerrar una cerradura, y ésta sería una proteína que acepta sólo un tipo de llave. Si la llave adecuada entra bien en la cerradura, ésta podrá activarla. Si esta llave sólo entra un poco, impedirá que otra llave entre y, por tanto, actuará como un antagonista.

Recientemente se ha observado que los receptores ionotrópicos se organizan en familias de proteínas con semejanzas estructurales y pequeñas diferencias que les permiten interactuar con diferentes transmisores. En esta familia encontramos los receptores a la acetilcolina, al g- aminobutirato (GABA), a la glicina y a otros aminoácidos que veremos en detalle más adelante.

El neurotransmisor termina su efecto cuando su concentración disminuye. Esto puede lograrse por la recaptación del neurotransmisor en la terminal presináptica, como habíamos visto, por ataque enzimático a nivel de la hendidura sináptica o por su captación por las células gliales, que consideraremos como parte del tercer compartimiento sináptico: el transináptico.

EL COMPARTIMIENTO TRANSINÁPTICO

Consideramos este compartimiento como el espacio formado por la glía y el medio extracelular. El espacio extracelular contiene, además de los iones que mencionamos, otras sustancias, como hormonas, factores tróficos, péptidos, etcétera.

En sus membranas la glía contiene receptores para todas estas sustancias, así como transportadores que pueden captarlas activamente hacia el interior de la célula, donde serán metabolizadas. Además, la glía secreta sustancias que permiten a las neuronas crecer y extender sus terminaciones (factores tróficos y tróficos, respectivamente) hacia el espacio extracelular. La glía se encarga también de formar cicatrices, en casos de lesión y desempeña un papel importante en funciones inmunológicas en el interior del sistema nervioso. Finalmente, la glía contribuye con la función de barrera hematoencefálica. En la actualidad conocemos pocas drogas que actúen *específicamente* con las células gliales. Sabemos, por el contrario, que existen enfermedades que afectan exclusivamente a esta población celular, y son tan graves como las correspondientes a las neuronas (la esclerosis múltiple es una de ellas). El día que descubramos sustancias que sean específicas para este tipo de células, podremos actuar contra padecimientos como los tumores gliales o interferir con la cicatrización anormal que puede ocurrir en casos de traumatismos al sistema nervioso.

IV. LOS NEUROTRANSMISORES

DEFINIMOS A UN NEUROTRANSMISOR como una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos.

Aquí tenemos que imaginar las posibilidades de un neurotransmisor. La sustancia es capaz de estimular o inhibir rápida o lentamente (desde milésimas de segundo hasta horas o días), puede liberarse hacia la sangre (en lugar de hacia otra neurona, glándula o músculo) para actuar sobre varias células y a distancia del sitio de liberación (como una *hormona*), puede permitir, facilitar o antagonizar los efectos de otros neurotransmisores. O también puede activar otras sustancias del interior de la célula (los llamados *segundos mensajeros*, véase la figura VII.2, p. 113) para producir efectos biológicos (p. ejem., activar enzimas como las fosforilasas o las cinasas). Y además, una misma neurona puede tener efectos diferentes sobre las estructuras postsinápticas, dependiendo del tipo de receptor postsináptico presente (p. ejem., excitar en un sitio, inhibir en otro e inducir la secreción de una neurona en un tercero).

Para todas estas posibilidades se han usado términos como el de neuromodulador, neurorregulador, neurohormona o neuromediador. Aunque el uso de términos diferentes puede ayudar a definir acciones y contextos de comunicación intercelular, aquí utilizaremos el de neurotransmisor, pues hablamos simplemente de intercambio de información, de *transmisión* de señales, de uniones funcionales entre células.

¿Cómo se reconoce a un neurotransmisor? ¿Cómo saber que una neurona produce una sustancia que afecta a otra? Los criterios para identificar a una sustancia como neurotransmisor son semejantes a los que mencionamos cuando hablamos del sistema nervioso autónomo (básicamente, la acetilcolina y adrenalina). Antes de tratar estos puntos es necesario decir que las técnicas de las que actualmente disponemos para abordar estos problemas siguen siendo relativamente burdas. Querríamos saber lo que sucede en una fracción de la célula que mide millonésimas de milímetro y los instrumentos que tenemos sólo detectan porciones más grandes. A medida que estos instrumentos se acercan más a lo pequeño, requieren que el objeto a examinar sea lo más puro (o concentrado) posible, si es que queremos distinguirlo de otros objetos (o moléculas) igualmente diminutos. Ya sea con electrodos pequeñísimos o con procedimientos de purificación y enriquecimiento de "jugos" cerebrales, estamos alterando la forma y funciones originales. A pesar de estas limitaciones, ha sido posible averiguar muchos elementos de la función sináptica. Se han utilizado técnicas de citoquímica y de fraccionamiento subcelular con bastante éxito, las cuales han permitido aislar estos componentes y así estudiarlos. Recordemos nuevamente los criterios:

a) Se debe demostrar la presencia del transmisor en las terminales presinápticas y en las neuronas de donde estas terminales provienen.

Hay varios implícitos en estas condiciones. Veamos algunos de ellos.

Si decimos que una sustancia debe estar presente en algún sitio, significa que su *distribución* y *concentración* son particulares. Varios transmisores fueron descubiertos al detectarlos en el tejido nervioso en concentraciones particularmente elevadas. Se pensó que si se concentraban tanto en un solo sitio, algo tendrían que ver con la función de tal sitio. Si decimos que allí se localiza y concentra, entonces pensaríamos que la sustancia en cuestión también debería producirse (sintetizarse) en la neurona que suponemos libera ese transmisor. Ésto quiere decir que también tendríamos que identificar los componentes celulares necesarios para su fabricación (enzimas, precursores, metabolitos, etc.), para su transporte (si es que se producen en el soma neuronal para ser liberados a nivel de las terminales) y para su procesamiento una vez liberados (en este caso, la recaptura del neurotransmisor, que constituye uno de los mecanismos de inactivación).

Finalmente, si seccionamos o lesionamos una vía o núcleo neuronal, esperamos que el transmisor en cuestión desaparezca del sitio donde se encuentran sus terminales.

b) El transmisor debe liberarse de la terminal presináptica por estimulación nerviosa. Aquí se incluyen los procesos necesarios para esta liberación, como la existencia de transportadores del transmisor desde el citoplasma al sitio de liberación, lo cual implica a moléculas que interactúan con el esqueleto celular (una red de estructuras que dirige el tránsito de sustancias al interior de la célula) y otras que permiten que la membrana celular pueda abrirse para expulsar el neurotransmisor: Sabemos que para que estos procesos se realicen es necesario el calcio, y por lo mismo, los canales iónicos por los cuales este ion penetra a la terminal.

c) Identidad de acción. Ésta ha sido considerada el criterio principal para tratar a una sustancia como neurotransmisor. Podemos enunciarlo de otra manera: los efectos de la sustancia en cuestión, cuando ésta se aplica al sitio de estudio, deben ser idénticos a aquellos producidos por la estimulación de la terminal presináptica.

El investigador pretende demostrar que la sustancia propuesta como transmisor produzca los mismos cambios iónicos que la estimulación sináptica directa; (sea con electricidad o químicos). Sin embargo, este tipo de estudios requiere registrar intracelularmente la terminal o neurona postsináptica por largo tiempo e, idealmente, contar con una sustancia que antagonice específicamente al transmisor natural. Si el antagonista bloquea los efectos tanto de la estimulación eléctrica como los de la sustancia en cuestión, a dosis semejantes, entonces podremos decir que existe identidad de acción.

Al aplicar diversas técnicas de marcado neuroquímico se han identificado vías nerviosas que tienen neurotransmisores específicos, a partir de neuronas que los sintetizan y envían sus proyecciones hacia lugares distantes del sistema nervioso. Gracias a técnicas que utilizan anticuerpos dirigidos a las enzimas de síntesis de los diversos neurotransmisores, los cuales se conjugan con otras sustancias que fluorescen o que se colorean, se ha podido determinar el curso de las fibras de estas neuronas. En la figura V.I. se ilustran algunas de ellas.

Estudios recientes indican que una misma terminal puede contener varios tipos de transmisores, los cuales pueden liberarse juntos o independientemente.

Un ejemplo de identificación de un transmisor lo constituye la acetilcolina en la unión nervio-músculo. La estimulación del nervio motor libera acetilcolina; existen los mecanismos para su síntesis, almacenamiento y recaptura a nivel de la terminal; el músculo contiene receptores específicos para la acetilcolina; los efectos de la estimulación nerviosa o los de la aplicación externa de esta sustancia dan lugar a los mismos cambios iónicos a nivel de la fibra muscular (la postsinapsis, en este caso) y existen las enzimas necesarias para su metabolismo. En el caso del SNC el problema se complica por la gran densidad de neuronas y sobre todo de terminales, además del factor que mencionábamos de coexistencia de varios transmisores en la misma terminal. A pesar de estas limitaciones, existen pruebas acerca de varias sustancias que permiten que las consideremos como neurotransmisores centrales. Hagamos una revisión de las principales.

ACETILCOLINA

Ya vimos el papel que tuvo la acetilcolina en la transmisión neurohumoral (los experimentos de Loewi en los años 20). A pesar de que conocemos esta sustancia desde hace mucho tiempo, no se le ha podido investigar en detalle, a nivel central, por falta de técnicas adecuadas. Está bien establecido que la acetilcolina es el transmisor a nivel de la unión neuromuscular y en muchas áreas del SNA. La distribución y concentración de la acetilcolina en el SNC hizo pensar que también allí podría tener una función. Y finalmente, el efecto neurológico de varias drogas que se sabía interactuaban con la acetilcolina sugería que se podría tratar de un transmisor. En los años 50, John Eccles y sus colaboradores demostraron que un tipo particular de neurona de la médula espinal, la célula de Renshaw, era sensible a antagonistas colinérgicos y a la misma acetilcolina. La célula de Renshaw es inervada por motoneuronas (las neuronas que excitan fibras musculares), así sabemos que en esa sinapsis se libera acetilcolina (recordando el llamado *Principio de Dale*, que postula que una neurona libera el mismo neurotransmisor en todas sus terminales). Hasta ahora es de los pocos ejemplos de sinapsis centrales donde se reúnen casi todos los criterios necesarios para considerar a esta sustancia como neurotransmisor, a pesar de que se ha demostrado que la acetilcolina se encuentra en otras áreas del SNC y que muchas regiones cerebrales son sensibles a esta sustancia.

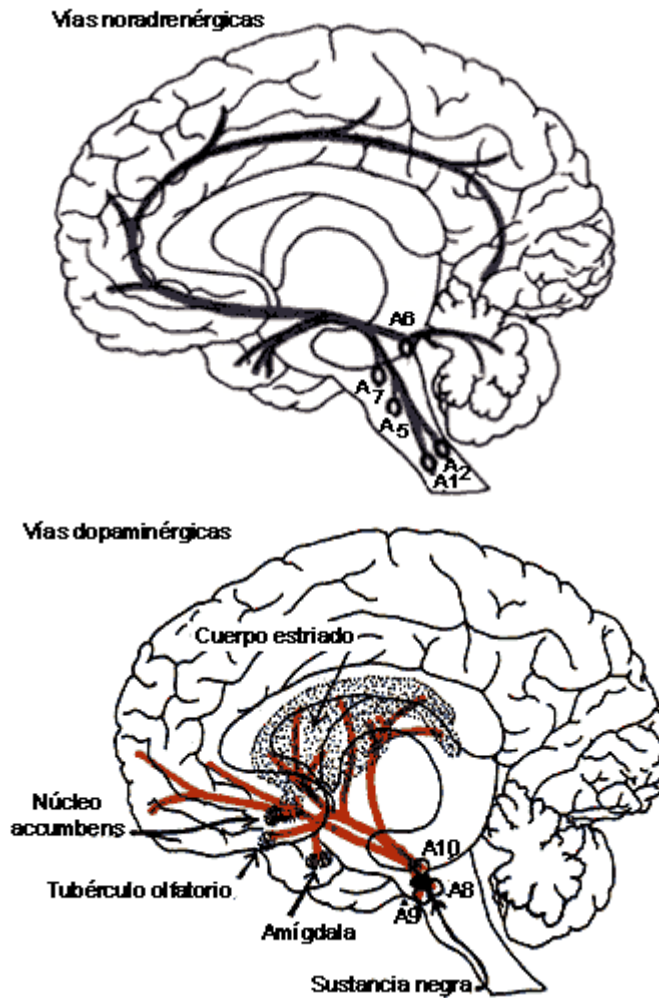
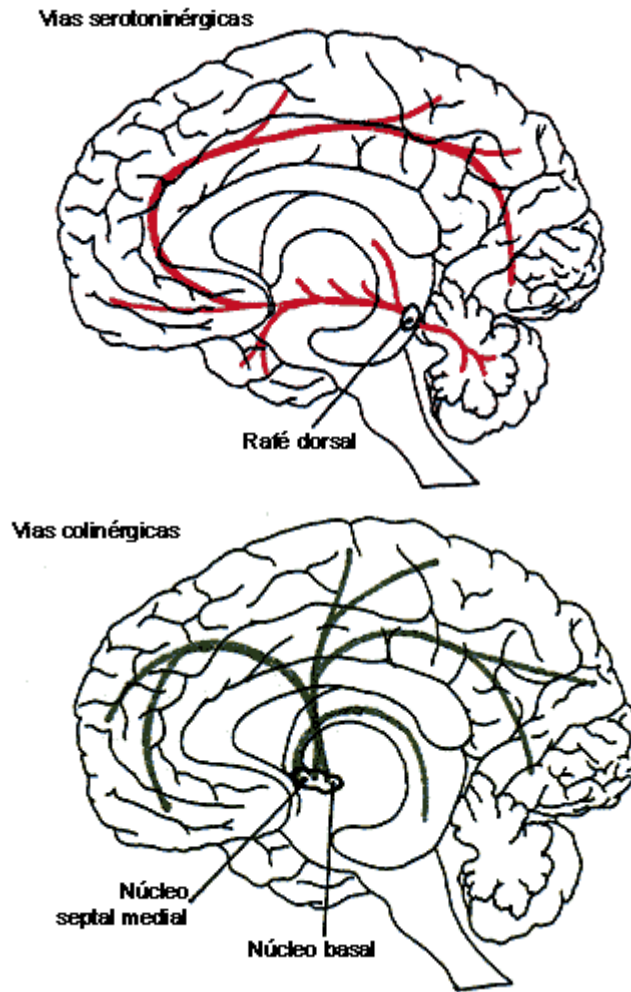


FIGURA V.1A. Las vías de los neurotransmisores: noradrenérgicos (en azul) y dopaminérgicos (en amarillo). Las letras A indican la localización de grupos neuronales que sintetizan el neurotransmisor.

La acetilcolina se elabora a partir de la colina, cuyo origen en general es la dieta, y de la acetil-coenzima A, que proviene de la glucosa a través de varios pasos metabólicos que ocurren en las mitocondrias. La enzima que une estas dos moléculas para producir acetilcolina es la colina- acetiltransferasa (véase la figura V2.). Las enzimas que destruyen a la acetilcolina se llaman acetilcolinesterasas. Se ha visto que existen varias colinesterasas, y que diversas áreas cerebrales pueden contener niveles diferentes de ellas.

VÍAS COLINÉRGICAS CENTRALES

La primera vía colinérgica demostrada a nivel del SNC fue la que se forma con fibras colaterales del axón de las motoneuronas espinales (llamadas colaterales recurrentes, porque salen del mismo axón y retornan en dirección al cuerpo neuronal) hacia la célula de Renshaw. Esta célula, al activarse por estas recurrentes, inhibe a la motoneurona, constituyendo así un circuito de retroalimentación negativa. A niveles superiores ha sido más difícil hacer los mapas de las vías colinérgicas, por la ausencia de marcadores de las mismas. Hace años se utilizaron técnicas histoquímicas para hacer que la acetilcolinesterasa reaccionara con ciertos colorantes, y así señalar su presencia. Actualmente se utilizan anticuerpos contra la enzima que participa en la síntesis de la acetilcolina, la colina-acetiltransferasa, asociados a otras moléculas que pueden marcarse para ser vistas por microscopía. La inervación colinérgica central se distribuye ampliamente, sea por medio de *interneuronas* (neuronas contenidas en un núcleo, y que no envían sus prolongaciones axónicas fuera de él) o por vías largas que se ramifican. Entre estas últimas están las fibras que nacen del núcleo basal de Meynert (llamado magnocelular en la rata), localizado a lo largo de la porción basal del cerebro anterior y que, por una parte, envía prolongaciones a la corteza cerebral en forma difusa y, por la otra, a grupos de neuronas situados en el tallo cerebral que se proyectan hacia estructuras como el tálamo, la formación reticular y los núcleos cerebelosos y vestibulares, además de hacia varios nervios craneales (como el vago, del que ya hablamos).



FIGURAV.IB. Las vías de neurotransmisores: serotoninérgicos (en rojo) y colinérgicos (en verde). Se indican los principales núcleos de origen de dichas vías.

Existen neuronas que responden a la acetilcolina en muchas partes del cerebro, y de acuerdo con la región que se estudie, este neurotransmisor puede tener efectos excitadores o inhibidores. Los receptores colinérgicos han sido divididos en dos tipos: los *muscarínicos* y los *nicotínicos*. Estos términos se refieren a los efectos de la muscarina, sustancia proveniente de un hongo (*Amanita muscaria*) que tiene efectos similares a los de la nicotina, contenida en el tabaco, y de la acetilcolina. La muscarina, en general, estimula los receptores colinérgicos, mientras que la nicotina primero los estimula y después los bloquea.

Los receptores colinérgicos

Como vimos, existen dos familias de receptores colinérgicos: los muscarínicos y los nicotínicos. Hasta la fecha, se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos (que llamaremos M_1 a M_5). La ocupación de todos ellos produce respuestas relativamente lentas (de 100 a 250 milisegundos de duración), mediadas directamente por receptores ionotrópicos (canales de K^+ , Ca^{2+} o Cl^-) o por segundos mensajeros (la familia de proteínas G). Dependiendo del tipo celular participante, se obtendrán respuestas excitatorias o inhibitorias. La identificación de estos subtipos de receptor ha sido posible gracias a que se cuenta con antagonistas de algunos de ellos, y a técnicas de biología molecular por medio de las cuales se han aislado cadenas de aminoácidos particulares de cada subtipo.

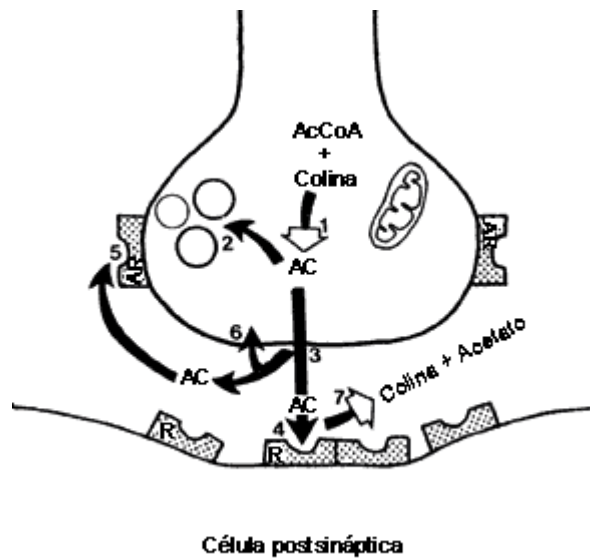


FIGURA V.2. La sinapsis colinérgica. Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera acetilcolina. El neurotransmisor proviene de la conversión del aminoácido precursor: la colina, junto con la acetil-coenzima A (AcCoA), a través de la enzima colina-acetilasa (1), hacia acetilcolina (AC). Esta puede almacenarse en vesículas (2) o liberarse directamente (3). Una vez fuera de la terminal sináptica, la acetilcolina puede ocupar sitios receptores (R) en otra célula (4), en ella misma —autorreceptores, AR—(5), recaptarse (6) o metabolizarse —por colinesterasas—(7) hacia colina y acetato.

Habíamos mencionado la utilidad que tuvo el axón gigante de calamar en los estudios sobre la generación y la conducción del impulso nervioso. En el campo de la transmisión colinérgica se tuvo la suerte de contar con otra preparación marina para investigar, esta vez, el receptor colinérgico. Se trata de la llamada electroplaca. Se encuentra en peces y anguillas eléctricas y corresponde a la placa neuromuscular de los vertebrados. En este caso, el nervio motor también libera acetilcolina, la cual interactúa con su receptor. Sólo que en lugar de producirse una contracción muscular, hay una descarga eléctrica. En estos animales las descargas sirven no sólo para defenderse o atacar, sino también para comunicarse y para marcar territorios. La gran ventaja que ofrecen estas electroplacas es su abundancia de receptores colinérgicos. Y gracias a esta abundancia se pudieron obtener preparaciones ricas en receptor en las cuales estudiar su estructura y función. A partir de experimentos bioquímicos y electrofisiológicos se ha visto que la acetilcolina puede liberarse no sólo a partir de vesículas sinápticas, sino también directamente del citoplasma de la terminal. El grupo de Y. Israel, en Francia, ha descrito la presencia de una proteína citoplásmica que se encarga de liberar la acetilcolina al medio extracelular. La han llamado *mediatóforo*.

En cuanto al receptor nicotínico, aislado del órgano eléctrico, se ha podido marcar y aislar por el descubrimiento de sustancias contenidas en venenos de cobras de la India (bungarotoxina). Gracias a ellos, y a técnicas inmunológicas, se han identificado al menos cuatro subtipos de receptor, de acuerdo con su localización en el organismo.

Mecanismos y funciones colinérgicas

Se ha relacionado a la acetilcolina con funciones mnésicas (las ligadas a la memoria), así como en la transmisión del dolor, el calor y los sabores. También en la regulación de los movimientos voluntarios y el control del ciclo sueño-vigilia. Muchas de las pruebas que originaron estas hipótesis funcionales se obtuvieron por el uso de agonistas (sustancias que imitan el efecto de la sustancia en cuestión) y antagonistas colinérgicos. Por ejemplo, la oxotremorina y la arecolina, agonistas muscarínicos, producen temblor que se bloquea con atropina, antagonista muscarínico por excelencia. La nicotina también produce temblor, pero no puede antagonizarse con atropina. Esto sugiere que ambos tipos de receptor (muscarínico y nicotínico) participan en el temblor. También se ha visto que microinyecciones de agonistas colinérgicos en el tallo cerebral pueden afectar el ciclo sueño-vigilia. De estos aspectos funcionales hablaremos más adelante, cuando tratemos las drogas utilizadas en la enfermedad de Parkinson y de fármacos que inducen sueño (los hipnóticos).

En ciertas enfermedades neurológicas, claramente se han identificado anticuerpos contra el receptor colinérgico del músculo esquelético, como en casos de pacientes con *miastenia gravis*. En otros padecimientos cerebrales, el papel de la

acetilcolina es menos claro, aunque de acuerdo con los efectos de agonistas y antagonistas, se ha propuesto que participa en padecimientos como la corea de Huntington, y las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. De estas alteraciones hablaremos más adelante.

Mencionemos finalmente, que muchos insecticidas y algunos gases utilizados en situaciones de guerra deben sus acciones a los efectos antagónicos irreversibles de la acetilcolinesterasa.

NORADRENALINA Y ADRENALINA

Estas sustancias pertenecen al grupo de las *catecolaminas*, que también incluyen a la dopamina.

Las catecolaminas

Antes mencionamos que en el SNA han sido utilizados los extractos de glándula suprarrenal para producir respuestas fisiológicas (de allí el término adrenalina). No fue sino hasta 1946 cuando se identificó el verdadero transmisor de los nervios de la división simpática del SNA: la noradrenalina.

A diferencia de la acetilcolina, las catecolaminas muestran una distribución bastante desigual en el sistema nervioso, es decir, hay áreas donde son muy abundantes y en otras son muy escasas.

En los años 60, dos grupos de investigadores suecos descubrieron que si se exponían tejidos nerviosos congelados al vapor de formaldehído caliente (entre 60 y 80°C) se lograba que las catecolaminas emitieran fluorescencia. De esta manera, por primera vez en la historia de la neurotransmisión, se pudo avanzar en la delimitación de vías y en aspectos morfológicos de las neuronas catecolaminérgicas. Se vio que una sola neurona podía tener terminales hasta de 10 a 20 cm de distancia del soma, y que éstas mostraban varicosidades (al microscopio aparecían como un rosario) ricas en fluorescencia.

Estudios más detallados mostraron después, que las tres principales catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) se distribuían en forma diferente en el interior del sistema nervioso, y que en ciertas áreas eran más abundantes unas que otras.

Actualmente conocemos con bastante detalle cómo se forman las catecolaminas en el interior del cerebro, en las células cromafines (de la glándula suprarrenal) y en los nervios y ganglios del sistema simpático. A partir del aminoácido *L- tirosina*, la enzima tirosina-hidroxilasa (TH) lo convierte en DOPA (dihidroxifenilalanina) y ésta se transforma, por la DOPA-descarboxilasa, en dopamina, ésta a su vez puede transformarse, en aquellas células que contengan la enzima dopamina- β -hidroxilasa (DBH), en noradrenalina. La noradrenalina puede convertirse en adrenalina por otra transferencia de metilos, a cargo de la fenil-etanol-amina-N-metiltransferasa (PNMT). La noradrenalina, a su vez, inhibe a la tirosina-hidroxilasa, funcionando así como señal de interrupción de la síntesis. A este mecanismo se le conoce como "inhibición por producto final". Estas vías metabólicas se ilustran en las figuras V.3 y V.4.

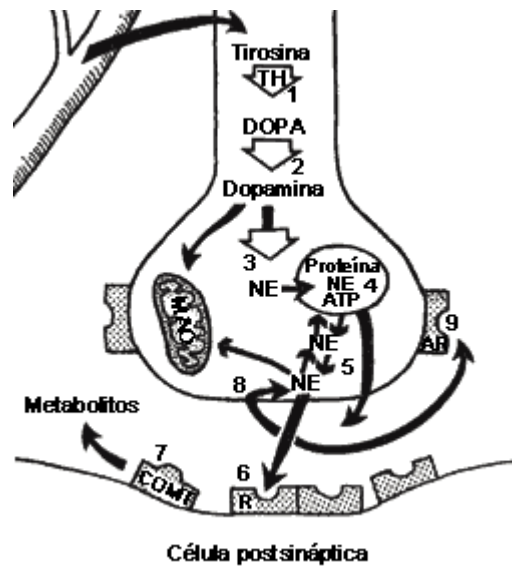


FIGURA V.3. La sinapsis noradrenérgica. Esquema de una sinapsis que sintetiza, acumula y libera noradrenalina o norepinefrina (NE). El neurotransmisor proviene de la conversión del aminoácido precursor, la tirosina, a través de varios pasos enzimáticos, hasta noradrenalina: la tirosina-hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en DOPA (1); la DOPA-decarboxilasa la convierte en dopamina (2), y la dopamina- β -hidroxilasa en noradrenalina (3). Ésta puede almacenarse junto con otras proteínas sinápticas y con ATP (4) para de allí liberarse, directa o indirectamente (5). Una vez liberado, el neurotransmisor puede ocupar receptores postsinápticos (6), metabolizarse por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) (7), recaptarse (8) para su eventual reutilización u ocupar autorreceptores (AR) (9).

La tirosina-hidroxilasa parece ser el paso limitante de todas estas reacciones. Es decir, se trata del paso enzimático crítico en la síntesis de las catecolaminas. Si queremos aumentar sus niveles, tendremos que aumentar los volúmenes de la enzima. Estos cambios dependen, por un lado, de la cantidad de enzima y del sustrato (la molécula sobre la cual actúa la enzima), de la disponibilidad de los llamados cofactores (como las vitaminas, que funcionan como "ayudantes" de las enzimas) y, por otro, de la intensidad y patrón de activación nerviosa.

Las catecolaminas se almacenan en vesículas que se transportan desde el cuerpo celular hasta las terminales. La liberación del neurotransmisor parece efectuarse no solamente en éstas, sino también en las varicosidades de las fibras catecolaminérgicas. Muchas de esas varicosidades no están asociadas a terminales postsinápticas, por lo que se ha sugerido que puede haber liberación "extrasináptica" del neurotransmisor. Esta liberación podría contribuir a la existencia de niveles cambiantes de catecolaminas en el espacio extracelular, con posibilidad de inducir efectos a distancia y sobre un gran número de estructuras cerebrales. Es lo que se ha llamado "transmisión de volumen" en el sistema nervioso y, aunque aún está sujeto a controversia, se trata de un interesante concepto que podría tener relación con estados cerebrales "difusos" como el sueño, la vigilia o la atención selectiva.

La liberación de catecolaminas se regula por la existencia de autorreceptores en la terminal presináptica, los cuales responden a la concentración del neurotransmisor en la sinapsis. Los nervios adrenérgicos parecen tener varios tipos de autorreceptores. Unos responden a las mismas catecolaminas, mientras que otros lo hacen a diferentes neurotransmisores. Esto agrega posibilidades de regulación del tránsito sináptico y ofrece también oportunidades de intervención farmacológica.

En lo que respecta al metabolismo de las catecolaminas, tanto la dopamina como la noradrenalina se degradan por la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), en ácido homovanílico (HVA) y ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). Ambos metabolitos pueden cuantificarse en el líquido cefalorraquídeo u orina para tener un índice de actividad catecolaminérgica.

Quizás el lector se encuentre un poco abrumado con tantos nombres y detalles. Pero si se quiere entender, al menos un poco, lo que algunas drogas hacen en el cerebro, es mejor tener a la mano la información necesaria. Un par de ejemplos: a sujetos con Parkinson, que como veremos tienen deficiencia de dopamina cerebral, se les administra no sólo su precursor

(la L-DOPA), sino también inhibidores de la descarboxilasa (la enzima que, como acabamos de ver, la destruye), para aumentar su efecto. Los inhibidores de la MAO se utilizan clínicamente como antidepresivos.

Los receptores adrenérgicos

Como consecuencia del desarrollo de agonistas y antagonistas catecolaminérgicos específicos se ha podido establecer la existencia de varios tipos de receptores adrenérgicos. Clásicamente se les ha dividido en dos familias: los α y los β -adrenérgicos. Ahora se sabe que al interior de estas familias existen otros subtipos. Así, se conocen hasta la fecha tres tipos de receptores β (1, 2 y 3), cuatro α -1 (A, B, C, y D) y tres α -2 (A, B y C), de acuerdo con sus efectos sobre las llamadas proteínas G, aunque este número puede aumentar. Las proteínas G representan una familia de segundos mensajeros (véase la figura VII.2) que traduce la señal dada por la ocupación del receptor membranal al lenguaje neuronal intracelular a través de la activación o inhibición enzimática. Así tendremos proteínas G estimuladoras y proteínas G inhibitoras.

En el SNC, se ha asociado la presencia de receptores α -1, α -2 y β -1 con neuronas, y los β -2 con la glía y células vasculares.

Los receptores adrenérgicos están sujetos a varios tipos de regulación. Su número puede aumentar o disminuir, lo mismo que su sensibilidad a fármacos (p. ejem., después del uso crónico).

Vías noradrenérgicas

Se ha podido determinar la distribución de fibras y cuerpos celulares con contenido catecolaminérgico. Es un sistema de transmisión notable: se origina en áreas muy circunscritas del tallo cerebral y envía ramificaciones a todas las áreas del cerebro, cerebelo y médula espinal que se han estudiado. Esta proyección amplia hace que sus influencias sean generalizadas (véase la figura V.1).

Las principales fibras noradrenérgicas nacen de dos sitios principales del tallo cerebral: el locus coeruleus y el área tegmental lateral.

El locus coeruleus se encuentra en la porción más inferior del tallo cerebral. En el ser humano está constituido por aproximadamente 12 000 neuronas en cada lado del cerebro. Estas neuronas dan lugar a cinco haces de fibras principales, que llegan al tálamo, hipotálamo, hipocampo, bulbo olfatorio, y muchas otras áreas, para eventualmente terminar en la corteza cerebral.

Neuronas noradrenérgicas

A partir del momento en que se identificó y aisló la enzima que convierte la noradrenalina en adrenalina (la PNMT), se crearon anticuerpos contra ella para así localizarla en el sistema nervioso. Se encontraron dos grupos principales de neuronas que contienen esta enzima (y que, por tanto, pueden elaborar adrenalina) también a nivel del tallo cerebral inferior y lateral. Estas células están asociadas a centros de regulación autónoma de funciones respiratorias, cardiovasculares y viscerales, por una parte, y por otra, a estructuras hipotalámicas más anteriores.

DOPAMINA

Hasta hace relativamente poco tiempo, se pensaba que la dopamina era sólo un producto intermedio del metabolismo de las catecolaminas. Sin embargo, al observarse que la distribución cerebral de la dopamina y la noradrenalina eran francamente diferentes y que la primera era mucho más abundante que la segunda, se le empezó a considerar más seriamente como un neurotransmisor aparte. El refinamiento de las técnicas anatómicas (p. ejem., histofluorescencia) mostró que gran parte de la dopamina cerebral se concentraba en los ganglios basales (véase el capítulo II), concluyendo entonces que esta sustancia podría tener algo que ver con el control del movimiento y patologías como la enfermedad de Parkinson.

La dopamina, como el resto de las catecolaminas, se sintetiza a partir de la L- tirosina, que debe ser transportada hacia el cerebro a través de la barrera hematoencefálica hasta la neurona dopaminérgica. Allí, la enzima tirosina-hidroxilasa la transformará en 1-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), y la DOPA-descarboxilasa a dopamina. Si queremos aumentar los niveles cerebrales de dopamina es necesario aumentar la concentración de DOPA, que normalmente es bastante baja. No se obtiene tal efecto aumentando los niveles de L- tirosina, que ya de por sí son relativamente elevados.

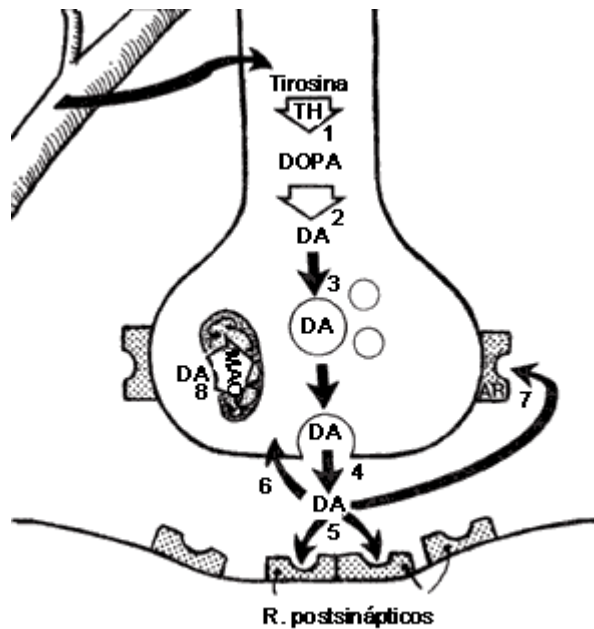


FIGURA V.4. La sinapsis dopaminérgica. La dopamina (DA) se sintetiza a partir de la tirosina, a través de los mismos pasos enzimáticos que la sinapsis noradrenérgica: la tirosina-hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en DOPA (1); la DOPA-decarboxilasa la convierte en dopamina (2). La DA puede almacenarse (3) para de allí liberarse (4). Una vez liberado el neurotransmisor puede ocupar receptores postsinápticos (5), metabolizarse, recaptarse (6) u ocupar autorreceptores (AR) (7). Dentro de la terminal, la DA puede metabolizarse por la monoamino-oxidasa mitocondrial (8).

Vías dopaminérgicas centrales

Se han descrito tres sistemas dopaminérgicos principales en el cerebro:

- El sistema nigro-estriado, donde los cuerpos celulares se hayan localizados en la sustancia nigra y sus axones proyectan hacia el neostriado (núcleos caudado y putamen). Se considera parte del llamado sistema extrapiramidal.
- El sistema mesolímbico y mesocortical, que se origina en el área tegmental ventral del mesencéfalo, y envía sus axones hacia estructuras estriales, límbicas y corticales, y
- El sistema tuberoinfundibular, con fibras relativamente cortas que nacen en el hipotálamo (núcleo arcuato y periventricular) y terminan en la hipófisis (lóbulo intermedio) y la eminencia media.

Existen también interneuronas dopaminérgicas en la retina, el bulbo olfatorio y el hipotálamo.

Los receptores dopaminérgicos

Hay varias formas de clasificar a los receptores dopaminérgicos (de hecho a todos los receptores de interés farmacológico). Una de ellas es por su localización: *a)* receptores de las células no dopaminérgicas: por definición, receptores postsinápticos, y *b)* receptores de células dopaminérgicas, también llamados autorreceptores, pues responden al mismo neurotransmisor liberado por la neurona.

Los receptores dopaminérgicos postsinápticos se han clasificado en dos grandes grupos, dependiendo de sus efectos en una enzima llamada adenilato-ciclasa. Esta enzima es parte de la familia de los segundos mensajeros (véase la figura VII. 2), y está encargada de aumentar los niveles intracelulares del adenosín monofosfato cíclico (AMP_c), compuesto que sirve

para activar sistemas enzimáticos ligados más directamente a los efectos biológicos. Así; los receptores D_1 *estimulan* la adenilato-ciclasa, mientras que los D_2 la *inhiben*. El receptor D_1 es aproximadamente lo veces menos sensible a la dopamina que el D_2 , y como veremos después, estas diferencias de sensibilidad se correlacionan con la potencia de drogas tranquilizantes.

Ambos tipos de receptores han sido encontrados en las áreas de proyección dopaminérgica, aunque es posible que se localicen en células diferentes. En el estriado la activación de los receptores dopaminérgicos disminuye la actividad de la vía estriado-nigral (la que regresa al sitio de origen de la vía dopaminérgica nigroestriada), constituyendo así un sistema de retroalimentación negativa. Es importante mencionar que la exposición prolongada a agonistas o antagonistas dopaminérgicos puede producir cambios importantes en la sensibilidad del receptor.

En relación con los autorreceptores, éstos pueden existir en cualquier nivel de la neurona dopaminérgica para regular su actividad. Así, los localizados en la región somatodendrítica disminuyen la frecuencia de generación de potenciales de acción, mientras que la estimulación de los autorreceptores a nivel de la terminal sináptica inhibe la síntesis y liberación del neurotransmisor. Ambos tipos de autorreceptores son, en su mayoría, del tipo D_2 (por tanto, varias veces más sensibles al neurotransmisor que los D_1).

Existen diferencias farmacológicas tanto entre los receptores D_1 y D_2 como entre los autorreceptores.

Mencionemos, para terminar, que técnicas recientes de neurobiología molecular han permitido identificar *subtipos* de receptor dopaminérgico. Así, se han descrito cuatro subtipos del receptor D_2 y dos subtipos del D_1 . Quizá la lista se extienda en el futuro.

Como veremos después, los receptores dopaminérgicos participan en gran número de efectos farmacológicos, incluyendo los de agentes tranquilizantes, antidepresivos, antiparkinsonianos y estimulantes y en patologías neurológicas y psiquiátricas serias, como la enfermedad de Parkinson ya mencionada, la esquizofrenia y en fenómenos de adicción a drogas.

SEROTONINA

Desde el punto de vista histórico, la serotonina (cuyo nombre químico es 5- hidroxitriptamina o 5-HT) ha sido el neurotransmisor que más ha influido en el campo de la neuropsiquiatría. La mayoría de los llamados alucinógenos posee efectos serotoninérgicos, además de cierto parecido estructural con la serotonina misma. Cuando se detectó la presencia de la 5-HT en el cerebro aparecieron las teorías que relacionaban a este neurotransmisor con varias formas de enfermedades mentales.

Aunque existe serotonina en todo el cuerpo, ésta no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que el cerebro produce la propia. La síntesis depende del aporte de un aminoácido, el triptófano, proveniente de la dieta (por lo que sus niveles cerebrales dependen, en parte, de los alimentos). El siguiente paso en la síntesis de serotonina es la hidroxilación (adición de un grupo OH) del triptófano, para dar lugar al 5 -hidroxitriptófano. La enzima responsable de esta reacción es la triptófano hidroxilasa. Existe la p- clorofenilalanina que bloquea justamente a esta enzima, y que ha sido de gran utilidad en investigación. La administración de esta sustancia puede disminuir el contenido cerebral de serotonina en casi 80%. Estas manipulaciones se han hecho para investigar las funciones en las que participa este neurotransmisor, y que estudiaremos más adelante.

La serotonina se obtiene por descarboxilación del 5- hidroxitriptófano, reacción que sucede rápidamente, a medida que el precursor inmediato se encuentra disponible.

La serotonina se metaboliza por medio de la monoaminoxidasa (MAO) y el producto detectable de este catabolismo es el ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

Existen varios mecanismos por los cuales se regula la síntesis, liberación y metabolismo de la serotonina, y varios de ellos son sensibles a drogas de uso clínico.

Vías serotoninérgicas centrales

Por medio de técnicas de histofluorescencia (mismas que se utilizan para la visualización de las catecolaminas) se han podido identificar núcleos serotoninérgicos en el interior del sistema nervioso (véase la figura V.I).

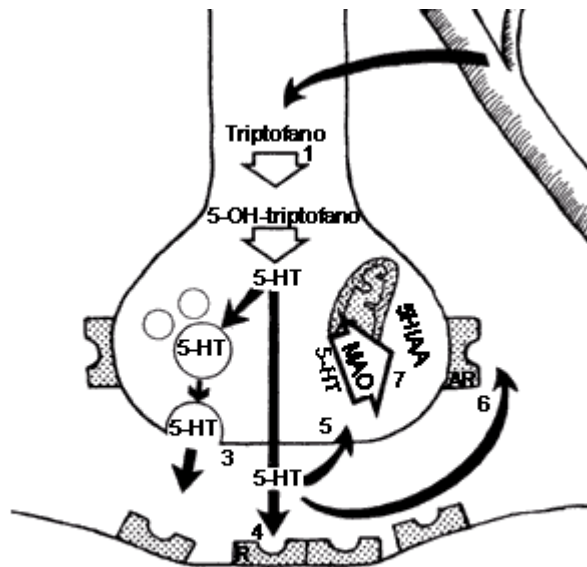


FIGURA V.5. La sinapsis serotoninérgica. La serotina (5- hidroxitriptamina) (5-HT) se sintetiza a partir del triptófano, el cual se convierte en 5 - hidroxitriptófano por la enzima triptófano-hidroxilasa. La 5-HT puede almacenarse en vesículas (2) y/o liberarse (3). Una vez liberada, puede ocupar receptores postsinápticos (4), recaptarse (5), ocupar autorreceptores (6) o metabolizarse por la MAO mitocondrial (7) hacia ácido 5 - hidroxindolacético (5HIAA).

Sin embargo, cuando se aplican a la 5-HT, la sensibilidad de estas técnicas es mucho menor que con las catecolaminas, por lo que ha resultado difícil el mapeo de las fibras serotoninérgicas. Para ello se ha tenido que tratar previamente a los animales con altas dosis de triptófano, además de con inhibidores de la MAO, buscando aumentar al máximo los niveles de la amina.

Así, se ha observado que las células serotoninérgicas se concentran en la parte media del tallo cerebral, agrupándose en nueve núcleos principales, conocidos como *complejo nuclear del rafé*. A partir de estos núcleos nacen fibras que llegan a prácticamente todo el sistema nervioso (ganglios basales, hipotálamo, tálamo, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal). Los núcleos más anteriores (en animales) proyectan hacia las partes más rostrales (hacia adelante), mientras que las más posteriores envían sus fibras hacia las áreas del tallo cerebral y la médula. A través de estas proyecciones, la serotonina participa en el control de los estados de sueño y vigilia, el ánimo, las emociones, el control de la temperatura, la dieta, la conducta sexual, algunos tipos de depresión, conducta suicida y ciertos estados alucinatorios inducidos por drogas.

Los receptores serotoninérgicos

La respuesta obtenida después de estimular los núcleos serotoninérgicos puede consistir, por un lado, en una inhibición (hiperpolarización membranar) provocada por aumento de la permeabilidad (conductancia) al K^+ , o por el otro, en aumento de la frecuencia de disparo (así se le llama al incremento en la ocurrencia de los potenciales de acción) por *disminución* de la conductancia al K^+ . A partir de estos estudios fisiológicos y de otros farmacológicos en los que se han empleado diferentes antagonistas, se ha sugerido la existencia de varios subtipos de receptores a la serotonina.

Se han descrito tres tipos principales de receptor: el 5-HT₁, el 5-HT₂ y el 5-HT₃. Y éstos, a su vez, se han subdividido en cuatro subtipos del 5-HT₁ (de la A a la D), dos del 5-HT₂ (A y B) y, hasta ahora, uno del 5-HT₃. De ellos, la mayoría son postsinápticos, pero al menos dos de ellos (el 5-HT_{1B} y el 5-HT_{1D}) pueden ser autorreceptores, modulando la liberación del neurotransmisor. La ocupación de receptores postsinápticos produce sus efectos a través de segundos mensajeros ligados a la fosforilación de moléculas intracelulares y, en algunos casos, por acoplamiento con canales iónicos de calcio.

Aminoácidos

El sistema nervioso contiene gran cantidad de aminoácidos extremadamente activos para lograr el funcionamiento neuronal. Durante muchos años no se sabía si estas sustancias eran activas en sí o sólo representaban precursores de proteínas (recordemos que todas las proteínas están hechas de aminoácidos). Ahora sabemos que estas pequeñas moléculas son las principales responsables de la conducción nerviosa rápida en el sistema nervioso.

Aminoácidos inhibidores: el GABA y la glicina

El GABA es el neurotransmisor inhibidor predominante del SNC en su parte supraespinal (*grosso modo*, la porción intracraneal). En los años 50 y gracias a técnicas neuroquímicas más sensibles, se observó que el GABA (g-aminobutirato) no sólo estaba en el cerebro, sino que además era el órgano que más GABA contenía.

El GABA se forma a partir de otro aminoácido también abundante en el cerebro: el 1- glutamato. Paradójicamente, este precursor es, a su vez, neurotransmisor, pero esta vez excitador.

La enzima que hace esta conversión es la glutamato-descarboxilasa (GAD), de la que se han encontrado dos formas diferentes; ambas producen GABA y están codificadas en diferentes genes; sin embargo, no sabemos aún el porqué. La GAD necesita para su funcionamiento de vitamina B₆ (fosfato de piridoxal).

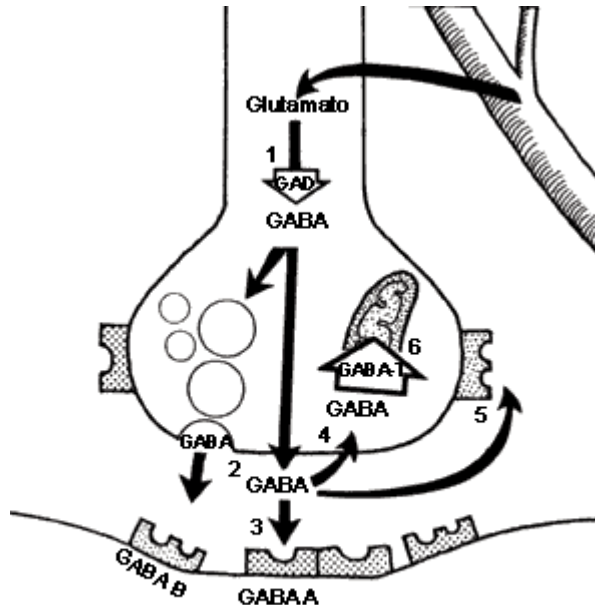


FIGURA V.6. La sinapsis GABAérgica. El ácido y aminobutirato (GABA) se sintetiza a partir del glutamato a través de una descarboxilasa (1), la glutamato-des-carboxilasa (GAD). El GABA puede liberarse hacia el espacio sináptico directamente o desde almacenes vesiculares (2). Una vez fuera de la terminal, el GABA puede ocupar receptores postsinápticos (3), los cuales se han clasificado en tipo A (GABA_A) o el tipo B (GABA_B). El aminoácido puede recaptarse (4), ocupar autorreceptores (AR), que usualmente son tipo B (5), o metabolizarse por la transaminasa del GABA (GABA-T) (6).

El GABA ha satisfecho los criterios requeridos para considerarlo como neurotransmisor en la unión neuromuscular de crustáceos, como el acoil (lo cual resulta una buena indicación de que también puede serlo en mamíferos, porque si no ¿dónde quedaría la evolución?) En esta preparación, el GABA produce los mismos efectos que los de la estimulación del nervio correspondiente y la potencia para inducir inhibición producida por extractos de nervio se correlaciona con el contenido de GABA del extracto. Finalmente, tanto el GABA como la estimulación del nervio producen un potencial

inhibitorio (una hiperpolarización) por aumento de la conductancia al cloro. Ambos efectos pueden ser bloqueados por el mismo antagonista, la bicuculina.

Las neuronas GABAérgicas muestran una distribución difusa, lo que sugiere que funcionan como interneuronas. Existen, sin embargo, algunas vías GABAérgicas algo más largas como la estriadonigral y la cerebelo-vestibular.

Existen numerosas sustancias que interactúan con receptores GABAérgicos. Todas las que interfieren con su funcionamiento producen aumento de la excitabilidad cerebral hasta el punto de producir crisis convulsivas.

Sustancias que producen sueño (los barbitúricos), o que se utilizan como ansiolíticos (las benzodiazepinas), actúan en buena parte porque favorecen la transmisión GABAérgica (véase la figura XVIII.I).

Se han descrito dos tipos de receptor del GABA: el GABA_A y el GABA_B. El agonista específico para el primero es el muscimol, y el antagonista la bicuculina. Para el receptor GABA_B, el agonista específico es el baclofén y el antagonista el flaclofén (o el saclofén). Como dijimos, la ocupación del receptor GABA_A por un agonista produce aumento de la permeabilidad membranal al cloro. En cambio, la activación del receptor GABA_B da lugar a la activación de segundos mensajeros de la familia de las proteínas G.

El otro neurotransmisor inhibidor de importancia, particularmente en el tallo cerebral y la médula espinal, es la *glicina*. Su efecto es similar al del GABA: hiperpolarización (inhibición) por aumento de la conductancia al cloro. Esta inhibición puede ser antagonizada por la estricnina, otra sustancia convulsivante.

Aminoácidos excitadores: el glutamato y el aspartato

Estas sustancias se encuentran particularmente concentradas en el sistema nervioso, y ejercen potentes efectos excitadores sobre la actividad neuronal. Durante la última década se ha producido muchísima información relativa a la neurobiología de la transmisión glutamatérgica, gracias al desarrollo de sustancias con propiedades agonistas y antagonistas de los diferentes subtipos de receptor del glutamato. Algunas de ellas se han aislado del reino vegetal y muestran potentes efectos despolarizantes: el ácido quisquálico, obtenido de semillas, el ácido iboténico, aislado de hongos, y el ácido kaínico, proveniente de algas marinas. Este último es cerca de 50 veces más potente que el glutamato mismo, y su inyección intracerebral produce destrucción selectiva de cuerpos neuronales. Este efecto neurotóxico ha sido utilizado a nivel experimental para inducir lesiones en sistemas de los cuales queremos averiguar su función. Al eliminarlos y estudiar los déficits que aparecen, podemos inferir el tipo de función en los que participan. La ventaja de este tipo de lesiones neuroquímicas sobre las eléctricas (en las que se produce una destrucción localizada mediante corriente eléctrica) radica en que las neurotoxinas afectan únicamente los cuerpos celulares del área, ya que los axones y las fibras nerviosas son relativamente resistentes al kainato, mientras que la corriente eléctrica afecta todos los elementos del área en cuestión. Por otra parte, se ha relacionado esta neurotoxicidad, que induce pérdida neuronal, con la patología de la epilepsia y enfermedades cerebrovasculares. En ambos casos, se ha detectado aumento de la concentración extracelular de glutamato después de crisis convulsivas o accidentes isquémicos (por falta de irrigación sanguínea) o hipóxicos (por falta de oxígeno). Parte de las pruebas de estos hallazgos radican en el uso de antagonistas del receptor del glutamato, que han mostrado proteger a las neuronas de este tipo de patologías.

Finalmente, se ha relacionado al glutamato con un tipo de memoria, representado por el fenómeno conocido como *potenciación a largo plazo*, a nivel de la sinapsis. Todos estos factores han contribuido a estimular la investigación sobre los aminoácidos excitadores.

Hasta la fecha, se han descrito al menos cinco subtipos de receptor del glutamato. Tres de ellos se han definido por los efectos excitatorios (despolarizantes) de agonistas específicos: N-metil-D-aspartato (NMDA) kainato y quisqualato (o AMPA, el nombre de otro agonista más específico) y por los de sus antagonistas específicos. Un cuarto receptor, el del L-2-amino-4-fosfonobutirato (AP₄) que parece representar a un autorreceptor inhibitor. Y un quinto receptor, activado por el ácido transamino-ciclopentano-dicarboxílico (ACPD) y que constituye un receptor metabotrópico, pues tiene efectos sobre el metabolismo de los derivados fosfatados intracelulares.

Las técnicas modernas de neurobiología molecular han permitido obtener información sobre las características fisicoquímicas del receptor así como de sus interacciones con otras sustancias. Se ha visto, por ejemplo, que la glicina, aminoácido con propiedades inhibitoras (como vimos antes), a concentraciones muy bajas, *facilita* los efectos del NMDA (excitadores), y que drogas como la ketamina (agente anestésico) y la fenciclidina (droga que produce alucinaciones), son antagonistas del receptor al NMDA.

Dada la ubicuidad de los receptores del glutamato, ha resultado difícil establecer con precisión vías nerviosas que utilicen preferentemente a este aminoácido como neurotransmisor; pero existen pruebas de que gran número de fibras cuya estimulación eléctrica produce excitación a nivel de las estructuras a las que proyecta, son de carácter glutamatérgico. El aspartato, otro aminoácido relacionado, podría tener también sus vías específicas, así como efectos particulares y separables de los del glutamato.

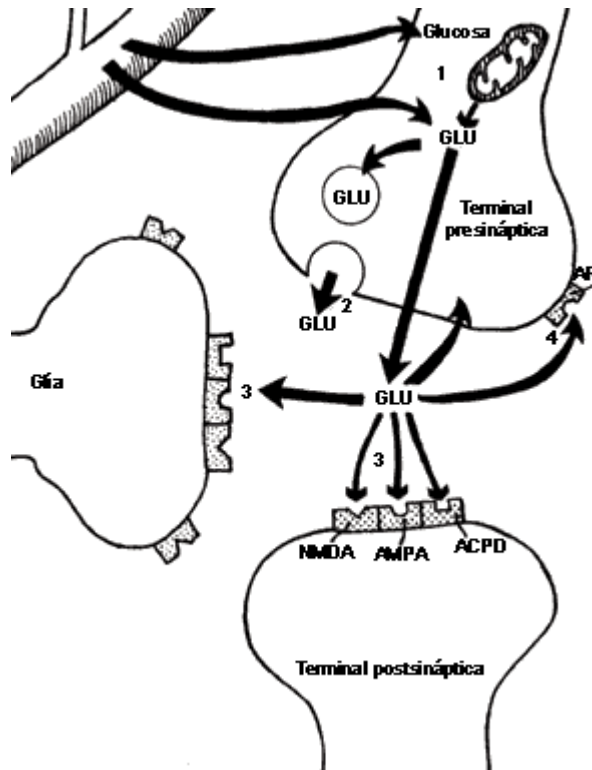


FIGURA V.7. La sinapsis glutamatérgica. El glutamato (GLU), aminoácido excitador por excelencia, se capta directamente de la sangre y el espacio extracelular o a través de glucosa y la conversión metabólica en la terminal presináptica (1). Desde allí puede liberarse directamente o desde almacenes vesiculares (2). El GLU puede ocupar receptores postsinápticos neuronales o gliales (3) de tres tipos diferentes, denominados de acuerdo con la sustancia que interactúa con ellos en forma más específica: los receptores al NMDA (N-metil-D-aspartato), los no NMDA (sensibles al AMPA) y los metabotrópicos, sensibles al ácido transamino-ciclopentano-dicarbixílico (ACPD). El aminoácido también podría interactuar con autorreceptores. (AR) (4).

PÉPTIDOS

Recordemos al lector que un péptido está formado por una cadena de aminoácidos. A su vez, los péptidos forman proteínas. Esta secuencia se controla desde el núcleo de la célula.

Los llamados neuropéptidos constituyen varias familias de moléculas que han mostrado ejercer efectos particulares a nivel del sistema nervioso (aunque muchos de estos péptidos se descubrieron en el intestino). Mencionemos que el sistema gastrointestinal contiene tantas neuronas como el cerebro, las cuales producen los mismos neurotransmisores que las neuronas centrales.

Las neuronas secretoras de péptidos difieren de las productoras de transmisores aminoácidos: estos últimos se forman mediante una o dos reacciones enzimáticas a partir de precursores que provienen, en general, de la dieta. El producto de estas reacciones se almacena en la terminal nerviosa hasta el momento de su liberación. Una vez que ésta ocurre, el transmisor es recaptado por la terminal para ser reutilizado.

A diferencia de estas células, las neuronas liberadoras de péptidos los sintetizan en el cuerpo celular (en los ribosomas) y siempre a partir de precursores mucho más grandes. O sea, a partir de moléculas mucho más largas que el neuropéptido. Estos precursores, o *prohormonas*, son fraccionados después por enzimas específicas, en fragmentos más pequeños, algunos de los cuales serán los neuropéptidos que se liberarán por la terminal (véase la figura X.I. como un ejemplo). Tanto la prohormona como sus fragmentos pueden tener efectos biológicos (y, por tanto, receptores) diferentes. Estos fragmentos se transportan después (por flujo axonal) hasta las terminales, donde se pueden liberar solos o junto con otro neurotransmisor de tipo aminoácido. En esta "coliberación" participa el calcio.

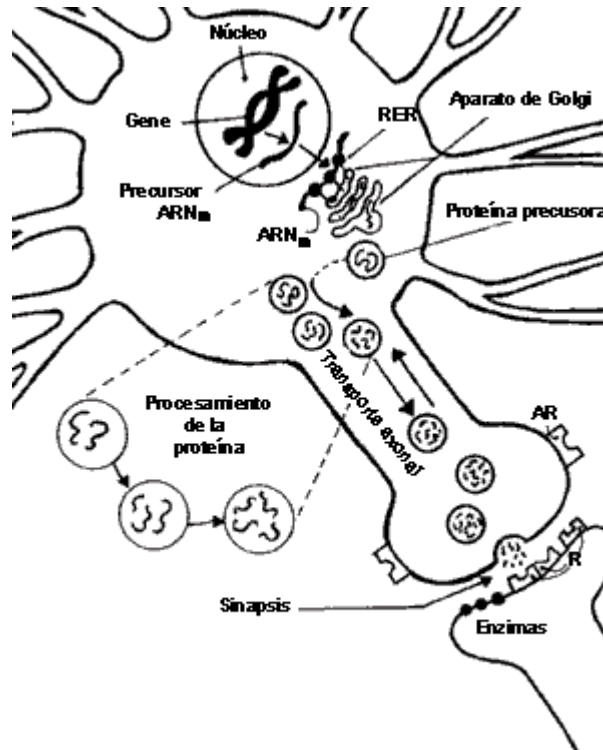


FIGURA V.8. La sinapsis peptidérgica. En éste esquema se ilustra la síntesis, el procesamiento, el transporte y la secreción de neuropéptidos. En el núcleo de la célula los genes codifican la formación de ARN_m (ácido ribonucleico mensajero), el cual, en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y el aparato de Golgi, se convierte en una proteína precursora, que a su vez se procesa en los almacenes vesiculares al tiempo que se transporta hacia las terminales sinápticas. Este transporte axonal puede ser hacia delante (anterógrado) o hacia el cuerpo celular (retrógrado). Finalmente, la neurona libera péptidos (cadenas de aminoácidos) en la terminal presináptica, que representan fracciones determinadas de la proteína precursora. Una vez liberados, interactúan con receptores propios o ajenos, o se degradan enzimáticamente.

Los efectos postsinápticos son, en cuanto a mecanismos íntimos, similares a los de los neurotransmisores "clásicos", esto es, a través de la ocupación de receptores ionotrópicos (canales iónicos) o metabotrópicos (por segundos mensajeros). Algunas asociaciones transmisor-péptido encontradas en el sistema nervioso son las siguientes:

GABA-somatostatina, acetilcolina-colecistoquinina o péptido vasoactivo intestinal (VIP), noradrenalina-somatostatina o sustancia P o encefalina o neuropéptido Y, dopamina-neurotensina o colecistoquinina (CCK), adrenalina-neuropéptido Y o neurotensina, serotonina-sustancia P o encefalina.

Existen varias familias de péptidos, algunos más parecidos entre sí que otros. Unos funcionan por sí solos, mientras que otros modulan el efecto de aminoácidos: el VIP acentúa la respuesta de neuronas corticales a concentraciones muy pequeñas (subóptimas) de noradrenalina.

Encontramos otros neuropéptidos que pueden ser considerados aparte: la colecistoquinina (CCK), somatostatina, angiotensina, péptido relacionado con el gene de la calcitonina (CGRP), factor liberador de la corticotropina, etc. Esta lista seguramente aumentará en los años por venir.

No podemos tratar en detalle cada uno de estos neuropéptidos. Abordaremos en otros capítulos aquellos que se han relacionado con efectos farmacológicos definidos (como los péptidos opioides y los efectos de la morfina). Sólo se enumerarán los miembros más conocidos de cada una de las cinco grandes familias de neuropéptidos considerados hasta ahora:

a) Oxitocina/ vasopresina.

b) Taquiquininas (que incluye la sustancia P, la kassinina, la eleodoisina y la neuroquinina A).

c) Péptidos relacionados con el glucagon (que incluye el VIP, la secretina, la hormona liberadora de la hormona de crecimiento —GHRH₁₋₂₄—, etcétera.)

d) Péptidos relacionados con polipéptidos pancreáticos (que incluye al neuropéptido Y, entre otros).

e) Péptidos opioides (que incluye las prohormonas proopiomelanocortina, la proencefalina, la prodinorfina y sus derivados, como las endorfinas y las encefalinas).

HISTAMINA, PURINAS, PROSTAGLANDINAS

Histamina

La histamina se ha relacionado clásicamente con los fenómenos alérgicos. A nivel periférico, una reacción alérgica puede producir la aparición de urticaria, comezón, enrojecimiento de la piel, constricción bronquial, etc. Estas reacciones alérgicas pueden ser disminuidas con antihistamínicos, agentes farmacológicos que muestran efectos a nivel del sistema nervioso. Este hecho, aunado al de la imposibilidad para la histamina que circula por la sangre de atravesar la barrera hemoencefálica, hizo pensar que esta sustancia podría ser un neurotransmisor que se producía en el cerebro. La detección neuroquímica de la síntesis de histamina por las neuronas, junto con la particular distribución de estas neuronas histaminérgicas en el sistema nervioso ha apoyado esta sospecha. La histamina se concentra particularmente en el hipotálamo. De allí, estas células envían sus fibras en forma difusa a todo el sistema nervioso, tal como lo hacen las demás neuronas aminérgicas.

Se han descrito tres tipos principales de receptores a la histamina. El H₁, descrito en neuronas, glía y células vasculares, es el más prominente y parece actuar por medio de la movilización de calcio intracelular. Los receptores H₂, están relacionados directamente con la adenilato-ciclase, y los H₃, los más sensibles a la histamina, se concentran a nivel de los ganglios basales y el bulbo olfatorio.

Purinas

En esta familia de moléculas se encuentran los nucleótidos de adenosina. La adenosina ha sido encontrada virtualmente en todas las sinapsis en las que se le ha buscado. Sus principales efectos electrofisiológicos muestran una tendencia a inhibir la liberación de transmisores, pero también se le han descrito efectos postsinápticos, que incluyen desde la interrupción de la liberación en las ardillas, actividad anticonvulsiva (se le ha llamado el anticonvulsivo endógeno), aumento del flujo sanguíneo cerebral e interacciones con el receptor de las benzodiazepinas. Se han localizado al menos dos subtipos de receptor: los P₁, que estimulan a la adenilato-ciclase (y por lo tanto, aumentan la concentración intracelular del AMP cíclico) y que son más sensibles a la adenosina que al ATP. Y los P₂, más sensibles al ATP que a la adenosina y cuya activación estimula la producción de prostaglandinas.

A los receptores purinérgicos también se les ha clasificado en relación con los efectos de la adenosina sobre la adenilato-ciclase en A₁, que la estimulan, y en A₂, que la inhiben.

Prostaglandinas

Son derivados del ácido araquidónico, consideradas —como las purinas— más como moduladores que como transmisores. Las prostaglandinas, y sustancias relacionadas (prostaciclina y tromboxano), se forman por medio de la ciclooxigenasa, una enzima presente en virtualmente todas las células del organismo (curiosamente, esta enzima es

inhibida por la aspirina, y esta inhibición representa parte del efecto terapéutico, analgésico y antiinflamatorio de este medicamento).

Existen varias prostaglandinas. En el cerebro se ha demostrado la existencia de prostaglandinas de la serie E y de la F (PG_E y PG_F, respectivamente), en las que cada serie tiene varios miembros. A nivel del hipotálamo, intervienen en la producción de fiebre inducida por bacterias o toxinas.

Para terminar, mencionemos que pueden existir otras moléculas que contribuyen en la comunicación entre células, ya sea neuronas o glía. La descripción relativamente reciente de los potentes efectos de gases como el óxido nítrico (NO) o el monóxido de carbono (CO) a nivel de la sinapsis hacen pensar que la lista de neurohumores aumentará en el futuro. A estos agentes, junto con el ácido araquidónico, se les ha denominado "terceros mensajeros", pues son capaces de transmitir información en "sentido contrario", es decir, desde la terminal postsináptica a la presináptica. Son moléculas que seguramente mostrarán su participación en fenómenos nerviosos en un futuro cercano.

V. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

¿CUANDO FUE LA PRIMERA VEZ QUE EL SER HUMANO SE ADMINISTRÓ una droga? ¿Es éste el único animal que ingiere sustancias independientemente de su aspecto nutritivo? ¿Cómo se descubre un fármaco?

Partes de la respuesta están al alcance de la mano. ¿Quién no ha visto un perro o un gato que de pronto se pone a comer pasto? Y puesto que estos animales no son herbívoros, entonces deben comer pasto por otras razones. En Tanzania, tierra de gorilas, se les ha visto ingerir plantas que no sólo no tienen valor alimenticio, sino que hasta saben mal (así han interpretado los antropólogos la mueca que hacen los animales al masticar la planta). En Brasil existen monos que hacen lo mismo pero sólo ciertas temporadas del año. El análisis químico de estas plantas ha mostrado que contienen sustancias muy eficaces contra parásitos intestinales e incluso ciertas hormonas que pueden favorecer la reproducción. Así que no sería tan aventurado pensar que nuestros ancestros eran capaces de imitar a los animales y de esta forma fueron descubriendo las propiedades medicinales de algunos elementos de su entorno. El porqué ciertos hombres se "especializaron" en reunir este tipo de conocimiento no lo sabemos. Indiscutiblemente, este saber se construyó en un poder al interior del grupo social. La autoridad del brujo, curandero o chamán sigue viva.

Estos hombres aprendieron a reconocer plantas, hongos y animales, a prepararlos de cierta manera para extraer las sustancias activas, a conocer su dosis, mezclarlos para favorecer cierto efecto o antagonizar otro, saber cuándo administrarlos o no (p. ejem., para fines curativos, adivinatorios o rituales). Actualmente se introducen nuevos fármacos al mercado mediante el hallazgo fortuito o accidental; o la modificación de la estructura química de sustancias ya conocidas, o a través del ensayo directo de sustancias para buscar efectos biológicos (cernimiento o *screening*). Así, en la actualidad, aproximadamente 10% de los medicamentos provienen del reino animal y mineral (hormonas, vacunas, globulinas, etc.), cerca del 15% de microorganismos (esta cifra tiende a aumentar, con la introducción de técnicas de ingeniería genética con las cuales podemos hacer que una bacteria produzca una proteína), 25% de las plantas y casi 50% se origina en la síntesis química.

¿Qué datos se deben conocer de una droga? Entremos un poco al terreno de la *farmacología* para referirnos a sus conceptos básicos, aplicables a todas las drogas.

La farmacología abarca todos los aspectos relacionados con las sustancias capaces de modificar la sustancia viva (*fármaco o droga*), incluida la historia, la fuente, las características fisicoquímicas, la preparación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, distribución, biotransformación, excreción, los usos terapéuticos y la toxicidad. En el contexto clínico, el médico se interesa en el uso de fármacos para la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades.

Para una correcta utilización de los fármacos es necesario el conocimiento de las bases teóricas en las que reposa la práctica médica. La asimilación de los principios generales de acción farmacológica permitirán al médico aumentar las probabilidades de ayuda al paciente y disminuir la ocurrencia de complicaciones iatrogénicas (aquellas producidas por el médico mismo). En este capítulo hablaremos en forma somera de estos principios, es decir, de aquellos conceptos aplicables a la gran mayoría de los fármacos. Aunque las excepciones son cada día más numerosas, las generalizaciones sobre las sustancias que ejercen sus efectos por la interacción con receptores celulares son aún válidas.

Abarcaremos estos conceptos en dos grandes campos: el de la *farmacocinética*, que se refiere a todos los procesos derivados del traslado del fármaco dentro del organismo, incluyendo su metabolismo, y al de la *farmacodinamia*, relacionada con los mecanismos de acción. A continuación, trataremos aspectos acerca de los principales factores

capaces de modificar la acción farmacológica, para concluir con algunas recomendaciones para el buen logro del arte y ciencia de recetar.

VI. FARMACOCINÉTICA

EL PASO DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE BARRERAS BIOLÓGICAS

PARA QUE UN FÁRMACO ACTÚE es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, la sustancia tiene que absorberse, esto es, alcanzar el compartimiento acuoso del organismo. Excepto la piel y algunas mucosas, en todos estos mecanismo participa la sangre. Así, la distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de droga que cada tejido reciba depende de la concentración del fármaco en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que el fármaco penetra al tejido hasta alcanzar niveles suficientes.

Un fármaco puede administrarse por vía enteral o por vía parenteral, inyectarse directamente al espacio intravascular o ser depositado en sitios fuera de este espacio, para su absorción gradual. El sistema gastrointestinal es el sitio habitual para ello, aunque las vías pulmonar (por inhalación), subcutánea e intramuscular son otras opciones (véase la figura VI.I).

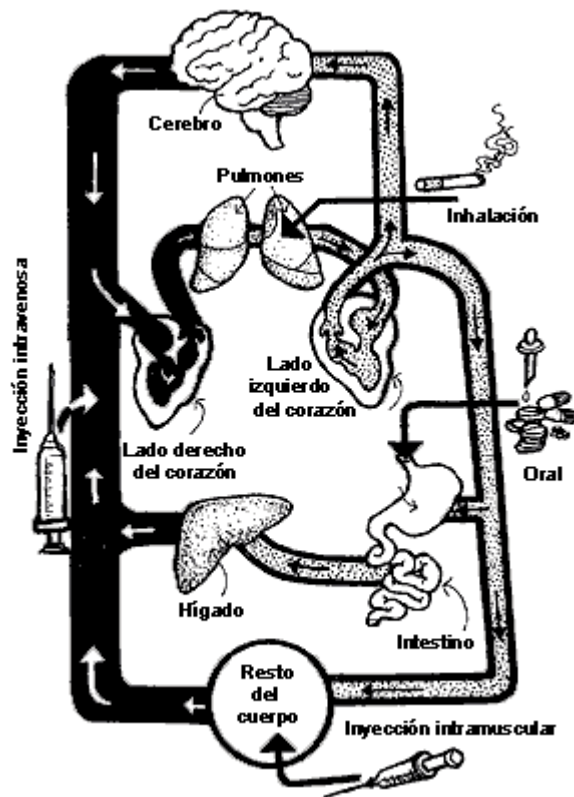


FIGURA VI.I. Esquemas de las vías de administración y distribución de las drogas. Diferentes vías de administración de fármacos enterales o parentales (inhalación, intramuscular, intravenosa). Una vez dentro del cuerpo, el fármaco se distribuye por medio de la sangre a los diversos órganos y sistemas.

En el cuadro VI.I se resumen las principales *vías de administración*, sus ventajas y desventajas.

Para que una sustancia atraviese las membranas celulares es condición esencial que se encuentre en forma libre, es decir, que no esté unida a otras moléculas. En la sangre, la albúmina representa una proteína con múltiples sitios de unión para fármacos. Mientras éstos se mantengan unidos a la albúmina no podrán abandonar el torrente sanguíneo y, por lo tanto, no llegarán a sus sitios de acción. Por otra parte, los fármacos, a su vez, competirán con otras moléculas endógenas

contenidas en la sangre (p. ejem., hormonas, bilirrubina, vitaminas, iones, etc.) por los sitios de transporte, con consecuencias potencialmente peligrosas de acumulación.

El paso de fármacos a través de las barreras biológicas está condicionado por las características fisicoquímicas de la sustancia. En particular, del tamaño o *peso molecular*; grado de *ionización* (carga eléctrica) y *liposolubilidad* (capacidad de disolverse en las grasas). Así, una sustancia pequeña, poco ionizada y muy liposoluble atraviesa rápidamente las membranas celulares. Tal es el caso de la mayoría de los anestésicos volátiles, agentes broncodilatadores o solventes orgánicos.

La transferencia (translocación) de fármacos a través de barreras membranales puede realizarse por filtración, difusión, transporte activo, pinocitosis o fagocitosis (procesos en los que la célula envuelve e introduce moléculas a su interior). La diferencia de estos procesos depende del tamaño de la droga que se transporte, su solubilidad y la necesidad de acarreadores membranales. Para la filtración y la difusión, la velocidad de transferencia depende también del gradiente de concentración del fármaco en ambos lados de la membrana. En el caso del transporte activo, una sustancia puede ser introducida al espacio intracelular independientemente de su tamaño o liposolubilidad; sin embargo, en esta situación se requiere de cierta especificidad estructural; recordemos que este transporte activo es un mecanismo saturable y dependiente de energía.

CUADRO VI.I. Vías de administración

Vía	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
ENTERAL			
Oral	Fácil, segura, conveniente	Absorción limitada o errática de algunas drogas; posibilidad de inactivación hepática	Analgésicos, sedantes e hipnóticos, etcétera
Sublingual	Inicio rápido del efecto. No se inactiva en el hígado	El fármaco debe absorberse en la mucosa oral	Nitroglicerina
Rectal	Opción de la vía oral. Efectos locales en la mucosa rectal	Absorción pobre o incompleta. Riesgo de irritación rectal	Laxantes, supositorios y otros
PARENTAL			
Inhalación	Inicio rápido. Aplicación directa en alteraciones respiratorias. Gran superficie de absorción	Riesgo de irritación tisular. Problemas de dosificación	Anestésicos generales, agentes antiasmáticos
Inyección (SC, IV, IP, intratecal*)	Administración a órganos blanco. Inicio rápido	Riesgo de infección. Dolor. Imposibilidad de recuperar la droga.	Insulina, antibióticos, drogas anticancerígenas, narcóticos

		Sólo fármacos solubles	
Tópica	Efectos locales sobre la superficie de la piel	Sólo eficaz en capas superficiales de la piel	Ungüentos, cremas, gotas nasales y oculares, preparaciones vaginales

SC=subcutánea; IV= intravenosa; IP= intraperitoneal.

* Se refiere a la administración en el canal raquídeo

Finalmente, es necesario considerar la *biodisponibilidad*, entendida como la facilidad con la que un fármaco se incorpora a sus sitios de acción; aquí se incluye la presentación farmacéutica en la que se ofrece el medicamento. La absorción no es la misma para una tableta que para una cápsula, que para una preparación de liberación prolongada. En este último caso, la sustancia activa se halla incluida en una matriz de degradación lenta que va liberando gradualmente el principio activo, y como la dosis que se administra representa varias dosis únicas, existe el peligro potencial de una liberación masiva del fármaco contenido en la preparación y los consecuentes efectos tóxicos por sobredosis.

En relación con la *distribución* del fármaco, una vez que alcanza el espacio intravascular, es necesario tomar en cuenta su volumen aparente de distribución (V_d), o sea, el volumen fluido en el que el fármaco se distribuye, puesto que es un índice de la compartimentalización de la sustancia. Un fármaco con V_d elevado es una sustancia que se almacena o secuestra en algún compartimiento del organismo, por lo que tendrá un potencial de toxicidad por acumulación. El V_d es diferente entre niños y adultos, y entre sujetos sanos y enfermos.

Así, la distribución de una fármaco determinará en parte la latencia, intensidad y duración de la actividad biológica del fármaco. Existen varios factores que pueden afectar el V_d : la afinidad del fármaco por las moléculas transportadas por la sangre, el flujo sanguíneo regional, la afinidad por los componentes de los tejidos, las barreras especiales (p. ejem., placenta, cerebro), factores fisiológicos (p. ejem., ritmos biológicos, pH, glicemia, etc.), patológicos (p. ejem., inflamación o edema, diarrea, fiebre, etc.) y farmacológicos (p. ejem., interacción con otras sustancias).

Mencionemos los casos especiales del paso de fármacos al sistema nervioso y al feto.

En el caso del cerebro y médula espinal, muchas sustancias pasan de la sangre al *líquido cefalorraquídeo* (LCR) de los ventrículos cerebrales. El LCR se forma cuando la sangre pasa a través de los *plexos coroideos* donde células especializadas filtran y cambian su composición. Así, el LCR transporta sustancias alimenticias, hormonas o productos de desecho a los sitios más profundos del SNC, allí donde los vasos sanguíneos son demasiado pequeños o insuficientes para mantener la función de esas estructuras.

En cuanto al feto, la distribución de todo tipo de sustancias es a través de los vasos umbilicales formados por tejido placentario. La placenta es un órgano en sí: tiene una estructura anatómica definida, con capacidad de filtrar y metabolizar sustancias provenientes de la sangre materna (incluyendo fármacos), así como de producir hormonas necesarias para el proceso de la gestación, además, sirve de barrera entre el ambiente de la madre y el feto; y las drogas que atraviesan la barrera placentaria pueden afectar al feto a veces en forma irreversible.

La *eliminación* de un fármaco se efectúa por medio del metabolismo, el almacenamiento y la excreción. Todos estos procesos tienden a disminuir los niveles extracelulares del fármaco. El proceso más frecuente es el de la excreción a través de los riñones, sistema biliar, intestino y, en ocasiones, los pulmones.

La *excreción renal* de fármacos representa el mecanismo predominante de eliminación. Las diferentes porciones de la nefrona, unidad funcional del riñón, realizan funciones de filtración, secreción y excreción diferencial las cuales pueden alterarse por cambios fisiológicos o patológicos. Así, la acidificación de la orina tiene como consecuencia una mayor ionización del fármaco y aumento en la eliminación de sustancias con pH —grado de acidez— elevado (bases débiles). Una aplicación de este principio sería administrar bicarbonato (es decir, un álcali) para acelerar la eliminación de barbitúricos (que son ácidos) en casos de intoxicación. En otras palabras, restablecer el equilibrio ácido-básico.

El *metabolismo* (biotransformación) de fármacos se realiza, en gran parte, en el hígado. En este órgano (sistema microsomal) hay reacciones químicas que convierten el fármaco en una sustancia menos soluble y más ionizada, por lo tanto, menos absorbible y menos reutilizable (p. ejem., por reabsorción intestinal a partir de la bilis) aunque puede darse el caso de una transformación metabólica necesaria para que ocurra el efecto biológico. Se habla entonces de un proceso de bioactivación. El metabolismo medicamentoso puede inhibirse o estimularse debido a enfermedades sistémicas y locales, malformaciones o exposición previa a otros fármacos. Por ejemplo, en las fases iniciales del alcoholismo existe mayor resistencia al fármaco por inducción enzimática y aumento del metabolismo, mientras que en las fases cirróticas hay mayor sensibilidad al alcohol por pérdida de unidades funcionales hepáticas.

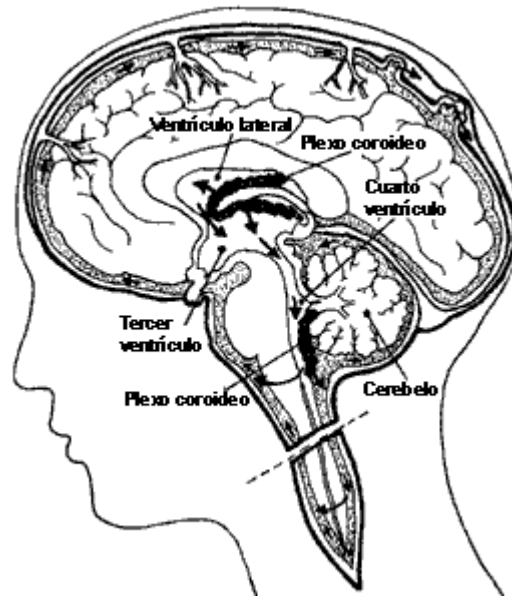
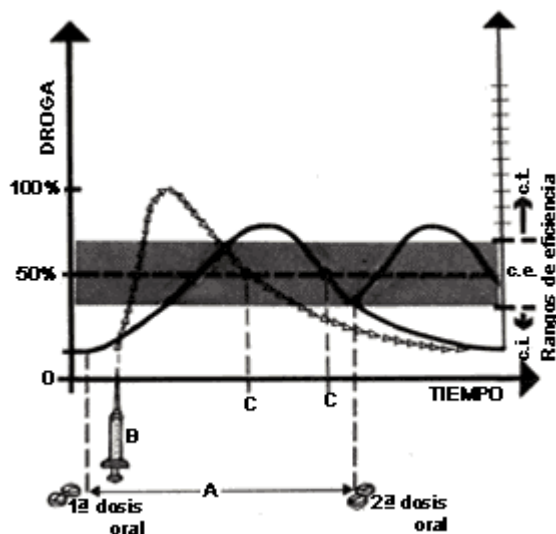


FIGURA VI.2. Producción y distribución del líquido cefalorraquídeo. Se produce en los plexos coroideos, situados en los ventrículos cerebrales, desde donde se distribuye a todo el sistema interventricular y alrededor del SNC

El ritmo de absorción y eliminación de un fármaco depende de los procesos citados anteriormente y determina la frecuencia de administración del medicamento. La farmacocinética integral utiliza el concepto de *vida media* (el tiempo necesario para que la concentración sanguínea del fármaco se reduzca a la mitad). Cuando se administra un fármaco se trata de establecer una concentración terapéutica en los fluidos biológicos. Esta *concentración eficaz* es una propiedad característica del fármaco sobre la cual no tenemos control. Si el nivel de la droga en el suero es insuficiente, la respuesta deseada no ocurre. Si el nivel es más elevado, aparecen signos de toxicidad. Los horarios de dosificación comprenden dos variables: la magnitud de la dosis única y la frecuencia con que se administra (intervalo entre las dosis). Las fluctuaciones de los niveles séricos que pueden observarse entre las administraciones son determinadas por varios factores: para un ritmo dado de eliminación, mientras más rápida es la absorción, más grande es la fluctuación. Si la absorción es rápida, los niveles sanguíneos se elevan al principio, pero disminuyen también relativamente rápido y viceversa.



GRÁFICA VI.I. Niveles del fármaco vs. tiempo. Aquí se representa la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas del fármaco administrado por vía intravenosa (curva punteada) o por vía oral (curva continua). En la escala de la izquierda se observan los porcentajes de la concentración sanguínea del fármaco y en la de la derecha la escala de eficacia, indicando el rango de concentraciones efectivas (c. e.) o terapéuticas (franja sombreada), así como las concentraciones insuficientes (c. i.) y las tóxicas (c. t.) del fármaco. La administración intravenosa produce niveles máximos en tiempos cortos, mientras que la administración oral produce niveles del fármaco que aumentan más lentamente y que alcanzan concentraciones menores. El intervalo entre las tomas, indicado con la letra A, está determinado por la vida media del fármaco, representado por la letra C; señala el tiempo en el que la concentración sanguínea de la droga disminuye a la mitad (50%).

VII. FARMACODINAMIA

EN GENERAL, los efectos farmacológicos se deben a la interacción entre el medicamento y los componentes específicos del organismo llamados *receptores*. Los receptores son macromoléculas que pueden estar localizadas en la membrana celular o en el espacio intracelular, y se combinan con el fármaco para producir una reacción química cuya consecuencia es que modifica la función celular. Por lo tanto, para que el efecto biológico aparezca, debe ocurrir primero la unión del fármaco con su receptor. Esta interacción sucede por el establecimiento de uniones químicas, eléctricas o nucleares entre las partes activas de ambas moléculas. Mientras más fuerte sea la unión (p. ejem., es el caso de la unión covalente) más tiempo persiste el efecto farmacológico. En términos prácticos, esto puede significar la irreversibilidad del efecto. Existen otros tipos de unión que participan en la interacción fármaco-receptor, como los enlaces iónicos, los puentes de hidrógeno y los llamados enlaces de Van der Waals (uniones en las que intervienen fuerzas nucleares).

La fuerza de enlace que mantiene combinado a un fármaco con su receptor se debe a la operación concertada de numerosos enlaces de las variedades antes mencionadas. Una vez que la molécula del fármaco es llevada cerca de la superficie del receptor (por procesos de distribución y difusión indicados anteriormente), la agitación térmica aleatorizada produce colisiones múltiples entre las dos superficies. Dado que tanto la droga como el receptor se encuentran rodeados de moléculas de agua (todas nuestras células están rodeadas de agua) es necesario que se establezcan enlaces hidrofóbicos (que tienen aversión por el agua), para que ocurra la interacción. Dicho de otro modo, es necesario eliminar esas moléculas de agua para que los demás grupos químicos puedan reaccionar entre sí. En general, la interacción fármaco-receptor es reversible por disociación de ambas partes, de acuerdo con la *ley de acción de masas*.

Habíamos mencionado la ionización de un fármaco como factor que influye en el paso a través de membranas. Esta ionización también afecta la interacción entre el fármaco y su receptor.

La teoría nos dice que la magnitud de una respuesta está determinada por el número de receptores ocupados. Se asume que una molécula de cualquier agonista (sustancia que tiene efectos "positivos") que ocupa un sitio receptor hace la misma contribución cuantitativa a la respuesta total que cualquier otro agonista. Dicho de otra manera, se consideran como enteros — pensando en las fracciones comunes — las unidades que se cuentan cuando se suman o se restan los efectos de agonistas o antagonistas, respectivamente. Sin embargo, hay ocasiones en que varios agonistas que aparentemente actúan en el mismo receptor producen respuestas máximas de magnitud diferente. A partir de estas observaciones se

modificó la teoría del receptor adjudicando a cada fármaco dos propiedades independientes relacionadas con su combinación con el receptor: *afinidad* (tendencia de un fármaco a establecer un complejo o unión estable con el receptor) y *eficacia* o *actividad intrínseca*. Esta última describe la eficacia biológica del complejo fármaco-receptor. Se considera que las dos propiedades no son relativas: un agonista y un antagonista pueden tener la misma afinidad por un receptor, pero el primero tiene gran eficacia y poca el segundo. El concepto de eficacia consiste en que agonistas parciales (en el ejemplo que dimos de las fracciones comunes, de sustancias que no aportan enteros sino fracciones del efecto) pueden tener propiedades antagonistas si se les compara con agonistas más potentes.

Mencionemos finalmente los efectos *alostéricos*, aquellos que ocurren a distancia del receptor y que se manifiestan a nivel de la configuración de la molécula. Puesto que los receptores son proteínas, éstas tienen una estructura terciaria (la forma tridimensional de la molécula) que puede alterarse por varias causas. Por ejemplo, un fármaco que modifica la unión entre un átomo de azufre y otro (en general existen varios de ellos en cada proteína) puede cambiar toda la forma de la molécula. Los llamados radicales libres, por tener gran capacidad de oxidación, pueden modificar la función de la membrana celular, y volverla más permeable a sustancias potencialmente tóxicas del medio extracelular que pueden dañar a la célula. Estos radicales libres son elementos extremadamente reactivos con las proteínas de la membrana celular, que pueden desagregarla, y que se han relacionado con una de las teorías sobre el envejecimiento, la cual postula que éste se debe a la acumulación de radicales libres.

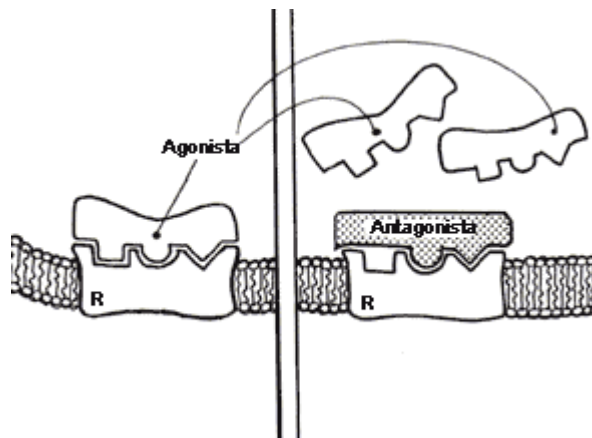


FIGURA VII.I. Receptor: afinidad vs. Eficacia. El receptor (R) localizado en la membrana celular es capaz de reconocer fármacos con una configuración adecuada, en este caso, un cuadrado, un semicírculo y un triángulo. Ambos son capaces de ocupar el sitio receptor, es decir, tienen afinidad por sólo un sitio que contiene las tres formas geométricas, capaz de producir un efecto farmacológico, eficaz. El antagonista, al ocupar el sitio, impide que moléculas agonistas actúen en el receptor.

El efecto farmacológico puede resultar de la puesta en marcha de una cascada de reacciones intracelulares iniciadas desde la superficie celular. En muchos casos, los efectos intracelulares resultan de la activación, iniciada por la ocupación del receptor, de los *segundos mensajeros*, moléculas capaces de fosforilar proteínas o modificar los estados energéticos de proteínas específicas. Estos segundos mensajeros se han identificado como derivados de nucleótidos cíclicos de adenina y guanina, los cuales constituyen familias con diversas acciones. Las modificaciones de los niveles intracelulares de calcio desempeñan un papel crítico en estas reacciones.

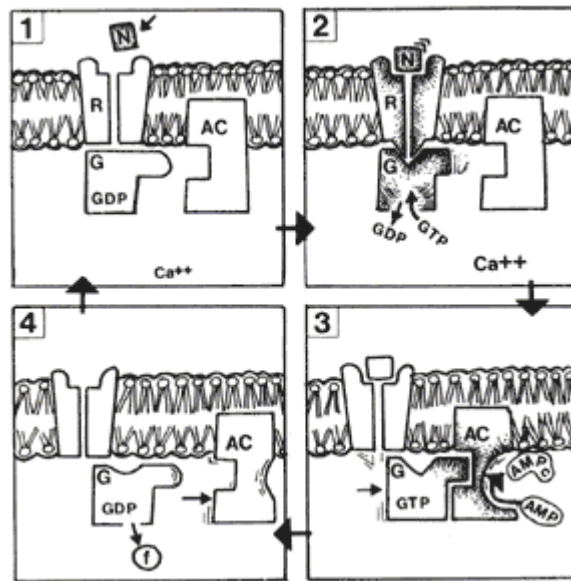


FIGURA VII.2. Mecanismos de transducción y segundos mensajeros. Los efectos de un neurotransmisor o de un fármaco pueden resultar de la activación de sistemas que no están ligados directamente a canales iónicos (véase las figuras V.7 y V.8). En este caso, la ocupación del receptor (R) induce una cascada de eventos intracelulares donde participa la adenilato-ciclasa (AC), la familia de proteínas G, incluida la guanosín difosfato (GDP) y la guanosín trifosfato (GTP), el calcio (Ca^{++}) y el adenosín monofosfato (AMP). En el cuadro 1 se representa el sistema en estado de reposo; el cuadro 2 muestra la ocupación del receptor por el neurotransmisor (N), provocando que el GTP reemplace al GDP y el aumento de la concentración intracelular de calcio. Estos cambios provocan que la proteína G active la adenilato ciclasa (cuadro 3) y ésta convierta el AMP a su forma cíclica (AMP_c), la cual es capaz de activar o fosforilar otras proteínas intracelulares. Este AMP_c es el segundo mensajero. La hidrólisis del GTP, produciendo GDP y fósforo inorgánico (P) hace que el sistema retorne al estado de reposo (cuadro 4).

Existen acciones farmacológicas que no son mediadas directamente por receptores, debidas a efectos inespecíficos; por ejemplo, los diuréticos osmóticos como el manitol o el glicerol, que aumentan la eliminación urinaria porque arrastran moléculas de agua; o los antiácidos, que actúan contrarrestando directamente el exceso de ácido en el estómago, sin interactuar con receptores membranales, o perturbaciones generales de la membrana celular (p. ejem., los anestésicos volátiles), interacciones del fármaco con iones o moléculas pequeñas (como los agentes con afinidad por los metales) o incorporación del fármaco a una macromolécula (p. ejem., los antimetabolitos).