

Bases fisiológicas de la neurotransmisión

GUSTAVO ZUCCOLILLI

Introducción histórica. Transmisión sináptica. Neurotransmisores. Principales sistemas de neurotransmisión. Bibliografía.

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

A diferencia de las otras áreas de las ciencias médicas, los pocos adelantos sobre el conocimiento de la morfología y la fisiología del sistema nervioso central (SNC) durante el siglo XIX han sido el resultado de la ausencia de progresos tecnológicos que permitieran a los investigadores visualizar detalladamente las estructuras constituyentes del tejido nervioso. Por esta razón, la ceremonia de entrega del premio Nobel en el año 1906 puede reconocerse como el principio de la neurociencia actual, pues en ese histórico momento confrontaban dos teorías básicas, pero opuestas. Camillo Golgi, descubridor de la técnica que lleva su nombre, sostenía que las células nerviosas formaban redes anatómicas debido a que las prolongaciones del pericarión (neuritas) se continuaban insensiblemente unas con otras, en forma similar a los vasos sanguíneos. Por otro lado, Santiago Ramón y Cajal proponía aplicar la teoría celular de Schwann al sistema nervioso y denominarla teoría neuronal, ya que sus observaciones indicaban que la neurona era la unidad morfológica y funcional del tejido nervioso. Ambos científicos compartieron aquel premio Nobel, pero la comunidad científica, acertadamente se adhirió a las ideas propuestas por Cajal.

Este enorme paso abría un nuevo e inquietante interrogante: ¿De qué forma se comunican las neuronas entre sí? ¿Qué mecanismos participan involucrados en la transmisión del impulso nervioso de una neurona a otra?

Las primeras seis décadas del siglo XX aportaron los datos inequívocos de la existencia de una zona de contacto entre el axón de las neuronas con las dendritas de otras neuronas o con células efectoras (fibras musculares y células glandulares). Estos sitios de contacto se denominaron sinapsis (palabra derivada del griego y que significa unir o fijar en conjunto) y pudieron ser visualizados en detalle con las modernas técnicas de microscopía electrónica (ME).

Uno de los detalles morfológicos más inquietantes que aportó la ME fue la presencia de gránulos de secreción y vesículas de diferente diámetro ubicadas en el botón termi-

nal del axón. Si bien en el año 1921, Otto Loewi había demostrado que la estimulación de los nervios vagos del corazón de un batracio liberaba una sustancia soluble que poseía efectos depresores de la actividad cardíaca, ningún científico de la época se animaría a suponer que este mecanismo también se encontraba en el SNC de los mamíferos. ¿Podrían ser estos gránulos y vesículas reservorios de sustancias químicas que permiten la comunicación de las neuronas entre sí?

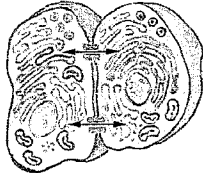
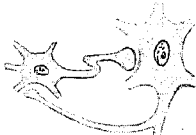
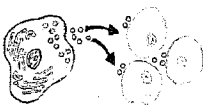

Los investigadores, inicialmente, se mostraron escépticos en admitir la existencia de sinapsis químicas en el interior del SNC; sin embargo, décadas de estudio han permitido conocer muchos de los aspectos que intervienen en la transmisión sináptica y acuñar un nuevo término para designar este mecanismo: neurotransmisión.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA

La transmisión sináptica es un tipo de comunicación intercelular que caracteriza a las neuronas (véase Cuadro 7-1). En la mayoría de los casos, las células nerviosas se comunican entre sí por medio de sinapsis químicas, ya que sólo un bajo porcentaje de neuronas poseen sinapsis eléctricas (uniones comunicantes). Cada neurona forma miles de sinapsis y cada una de ellas está regulada independientemente, lo que tiene como resultado un complejo sistema que sobrepasa vastamente la complejidad del código genético.

De la misma forma, a través de sinapsis químicas, las neuronas ordenan las respuestas de las fibras musculares y las células secretoras de los diferentes órganos de los restantes sistemas corporales. Muchas de las propiedades observadas en las sinapsis químicas son comunes a la regulación paracrina y endocrina; sin embargo, debe destacarse que la liberación de un neurotransmisor a la hendidura sináptica transforma el proceso en una señalización local extremadamente eficiente.

Cuadro 7-1. Tipos de comunicación celular.

	<i>Sinapsis eléctricas</i>	<i>Sinapsis química</i>	<i>Regulación paracrina</i>	<i>Regulación endocrina</i>
				
Tipo de señalización	Directo de célula a célula	Por medio de un neurotransmisor a la hendidura sináptica	Por medio de un mensajero químico liberado al líquido intersticial	Por medio de un mensajero químico liberado a la sangre
Distribución del transmisor	Local	Local	Local	General
Especificidad de los efectos	Inespecífica	Dependiente del receptor	Dependiente del receptor	Dependiente del receptor

Ultraestructura de las sinapsis químicas

La prolongación celulífuga de la neurona es el axón, que en su parte terminal forma una ramificación (teledendrón) provista de numerosos botones terminales. Cada uno de estos botones forma una unidad sináptica con una espina dendrítica o con un sector diferenciado del soma neuronal (Fig. 7-1). Las dendritas (árbol dendrítico) son el sector receptor de la célula nerviosa. Cada dendrita está provista de numerosas espinas que representan zonas de la membrana plasmática, altamente diferenciadas, para el fenómeno de la transmisión sináptica.

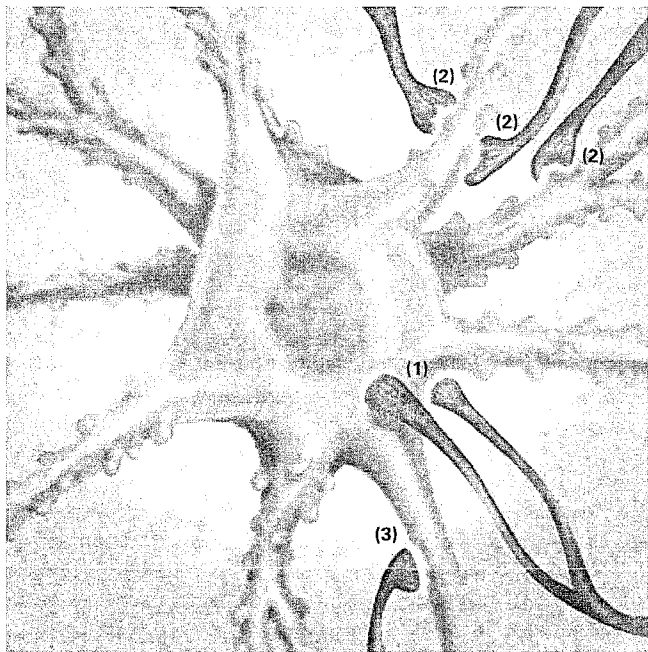


Fig. 7-1. Tipos de sinapsis (esquema). Cada neurona recibe numerosas sinapsis de distinto tipo que, en su forma más simple, se pueden clasificar como axosomáticas (1), axodendríticas (2) y axoaxónicas (3).

En forma resumida, una sinapsis química está formada por el elemento presináptico (terminal axónica), una hendidura sináptica de 20-50 nm y el elemento postsináptico (espina dendrítica o soma neuronal). Las membranas presináptica y postsináptica se observan engrosadas por el acúmulo de proteínas que, en conjunto, se designan como diferenciaciones de membrana.

En el sector presináptico se observan numerosas vesículas esféricas con un diámetro aproximado de 50 nm. Estas vesículas sinápticas contienen la sustancia química (neurotransmisor) que, liberada a la hendidura, actúa como mensajero para la célula postsináptica. Muchos axones poseen además gránulos de secreción de 100 nm que presentan un aspecto oscuro cuando son visualizados mediante ME. Estas vesículas densas contienen péptidos y polipéptidos asociados a los mecanismos de transmisión sináptica. Es constante la presencia de numerosas mitocondrias en el botón terminal, indicadoras de una alta tasa de producción de energía, necesaria para que se cumplan los procesos de metabolismo y catabolismo de los neurotransmisores. Las diferenciaciones de membrana en la terminal presináptica muestran el aspecto de condensaciones piramidales de proteínas que hacen prominencia hacia el interior (zonas activas). En la proximidad de estas zonas activas, se observan las vesículas sinápticas agrupadas en el citoplasma del axón.

Las proteínas que aumentan el espesor de la membrana postsináptica se denominan, en conjunto, densidad postsináptica, y contienen los receptores de membrana que fijan el neurotransmisor. La interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico es una señal química que modifica directa o indirectamente el potencial de membrana de la célula postsináptica.

En el interior del SNC, la sinapsis entre axón y dendrita (axodendrítica) es el esquema más frecuente (Fig. 7-2); sin embargo, en menor proporción se observan sinapsis entre un axón y el soma de la neurona (sinapsis axosomática), y entre un axón y otro axón (sinapsis axoaxónica).

En otras partes del organismo animal, fuera del encéfalo y la médula espinal, también se encuentran señalizaciones sinápticas. Quizás la sinapsis mejor conocida es la que se ob-

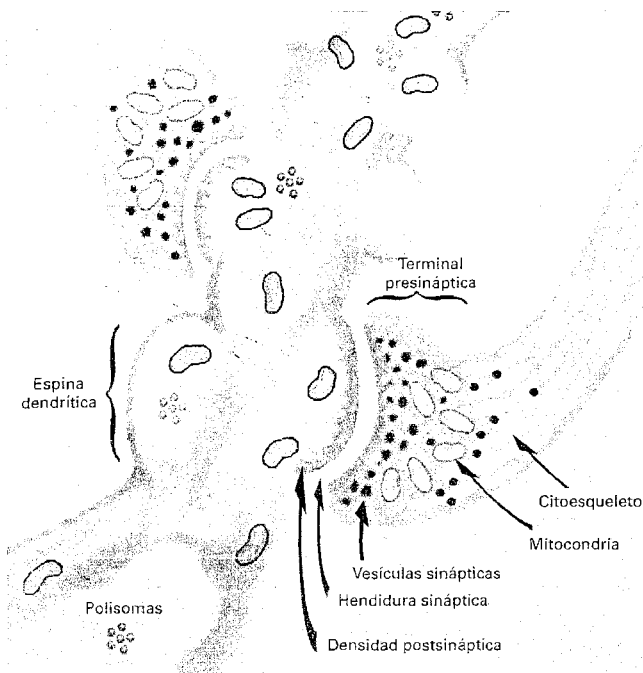


Fig. 7-2. Esquema de una sinapsis axodendrítica. Los componentes de la sinapsis son siempre los mismos; algunos son modificaciones de la terminal presináptica, mientras que otros son estructuras derivadas de la membrana postsináptica o anexas a ella.

serva entre el teledendrón de un axón perteneciente a una neurona motora con la fibra muscular esquelética (unión o placa neuromuscular). La unión neuromuscular es un ejemplo de eficiencia en la transmisión del impulso nervioso a la fibra muscular, debido a que un potencial de acción que recorre un axón de una motoneurona casi siempre desencadena la contracción de las fibras musculares por él inervadas. Esta eficiencia se debe en parte a la conformación estructural de la placa neuromuscular, que presenta un perfecto alineamiento entre las zonas activas de la membrana presináptica y los pliegues que forma la membrana de la fibra muscular esquelética. Cada uno de estos pliegues está densamente poblado por receptores que aseguran una captación inmediata del neurotransmisor liberado, de manera que se produce una mínima pérdida por difusión del transmisor.

Es oportuno recordar que la fracción motora del sistema nervioso autónomo (SNA), conocida como sistema simpático y parasimpático, posee un esquema de dos neuronas motoras con una sinapsis intermedia en los ganglios autónomos. En este caso particular, los axones que llegan al ganglio son denominados fibras preganglionares, mientras que los axones que emergen del ganglio son denominados fibras posganglionares y son las que inervan por medio de una segunda sinapsis química, los efectores autónomos (fibras musculares cardíacas, lisas y células glandulares).

Principios de la transmisión sináptica

Todas las sinapsis químicas responden a una serie de principios que son comunes a los fenómenos de neurotransmisión.

Cada unidad sináptica cuenta con los mecanismos fisiológicos necesarios para: a) sintetizar e incorporar el neurotransmisor al interior de las vesículas sinápticas, b) liberar el neurotransmisor en la hendidura sináptica, c) fijar el neurotransmisor a una zona especializada de la membrana postsináptica (receptor) que modifique el estado de la célula postsináptica; y d) inactivar y retirar el neurotransmisor de la hendidura. Estos mecanismos deben estar sincronizados de tal forma que el tiempo de comunicación de una neurona a otra sea mínimo.

Es evidente que la existencia de esos mecanismos determina consecuencias enunciadas como propiedades básicas de la sinapsis. Entre las más importantes debe señalarse la propiedad de flujo unidireccional de la comunicación (ley de Bell-Magendie), de tal forma que la transmisión se realiza en un solo sentido, desde la célula presináptica hacia la postsináptica. También es lógico pensar que la transformación de una señal eléctrica en una química tendrá como consecuencia un retraso en la conducción de la señal, tiempo que ha sido medido y calculado en el orden de los 0.2-0.5 ms. Finalmente y debido a que en este tipo de comunicación celular interviene una sustancia química, es posible que alguno o todos los mecanismos responsables de la síntesis y liberación del neurotransmisor alcancen un estado de agotamiento (fatiga sináptica).

NEUROTRANSMISORES

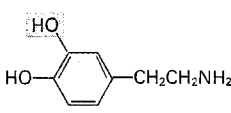
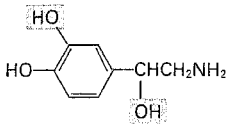
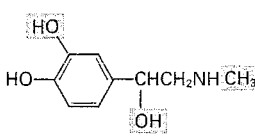
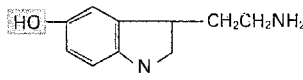
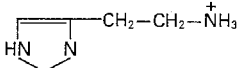
Los neurotransmisores son sustancias de distinta naturaleza química que pueden agruparse en tres grandes categorías: aminoácidos, aminas y péptidos (Cuadro 7-2). Los dos primeros grupos se caracterizan por incluir moléculas orgánicas pequeñas que se almacenan y liberan desde las vesículas sinápticas. Los péptidos, por el contrario, son moléculas de un peso molecular mayor que se ubican en los gránulos de secreción de la terminal presináptica.

En la actualidad, existe una enorme cantidad de sustancias propuestas como neurotransmisores; en su mayoría han sido aisladas de algún sector del SNC, y sus efectos siguen siendo motivo de investigación. En estos estudios, se consideran cuatro criterios básicos para que una sustancia pueda ser considerada un neurotransmisor:

- Un neurotransmisor debe ser sintetizado y almacenado en la neurona presináptica.
- Un neurotransmisor debe ser liberado por la terminal presináptica en respuesta a la estimulación eléctrica.
- Una sustancia química, para considerarse un neurotransmisor, debe producir en la célula postsináptica los mismos efectos que se observan cuando se activa la sinapsis en forma eléctrica.
- Los efectos producidos por la sustancia química deben ser temporales.

El concepto de sustancias o moléculas neurotransmisoras revolucionó las teorías existentes sobre la morfofisiología del sistema nervioso, de tal forma que las neuronas comenzaron a clasificarse según el tipo de neurotransmisor que contenían y se establecieron, en el interior del tejido nervioso, circuitos funcionales caracterizados por su identidad química. De esta forma, la neuroquímica se erigió como una

Cuadro 7-2. Principales neurotransmisores.

Aminoácidos	Aminas	Péptidos
<p>Glicina</p> $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{CCO}^- \\ \\ \text{H} \end{array}$	<p>Acetilcolina</p> $\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	<p>Sustancia P</p>
<p>Glutamato</p> $\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^- \end{array}$	<p>Dopamina</p> 	<p>Colecistocinina (CCK)</p>
<p>Ácido gamma-amino-butírico (GABA)</p> $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^- \end{array}$	<p>Noradrenalina</p> 	<p>Péptido intestinal vasoactivo (VIP)</p>
	<p>Adrenalina</p> 	<p>Encefalinas</p>
	<p>Serotonina</p> 	<p>Endorfinas</p>
	<p>Histamina</p> 	<p>Dinorfinas</p>
		<p>Hormona liberadora de ACTH (CRF o CRH)</p>
		<p>Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)</p>
		<p>Péptidos opioides</p>

alternativa para el tratamiento de enfermedades neurológicas y, en consecuencia, las industrias farmacéuticas se lanzaron a la búsqueda de fármacos agonistas y antagonistas de las sustancias neurotransmisoras.

Síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores

Las neuronas poseen distintos mecanismos de síntesis según el tipo de neurotransmisor que utilicen. El glutamato, por ejemplo, es un aminoácido que forma parte de las proteínas que se encuentran en la mayoría de las células, incluyendo las neuronas. En forma opuesta, las células nerviosas que liberan aminas deben poseer las enzimas específicas para sintetizar estas sustancias. Por lo tanto, las poblaciones neuronales que sintetizan determinado neurotransmisor son químicamente diferentes a las que liberan otro tipo de molé-

cula transmisora. La existencia de poblaciones celulares con equipos enzimáticos diferentes ha permitido desarrollar métodos para identificar químicamente estas células (métodos histoquímicos e inmunocitoquímicos).

Los mecanismos de transporte axonal son imprescindibles para que se realicen las distintas etapas de la síntesis de neurotransmisores. En el caso de los neurotransmisores de molécula pequeña, los orgánulos celulares necesarios para sintetizar enzimas se encuentran en el soma de la neurona y desde aquí son transportados hasta la terminal presináptica donde se integran en un proceso secuencial de síntesis. Por otro lado, los neurotransmisores peptídicos son enteramente producidos y empaquetados en el interior del soma celular. Luego son llevados hasta el botón del axón y, por lo tanto, la administración de sustancias que bloqueen el transporte axonal, como la colchicina, tiene efectos distintos sobre las sinapsis mediadas por péptidos o por aminas.

A efectos prácticos, se pueden resumir los conceptos si se considera la estructura química de la molécula neurotransmisora (Figs. 7-3 y 7-4).

- a) Los neurotransmisores peptídicos son sintetizados y empaquetados en el soma neuronal, de la misma forma que cualquier proteína de secreción. Son transportados a través del axón por un mecanismo de transporte axonal rápido (400 mm/día) en el cual interviene una proteína (quinesina), que se desplaza sobre los microtúbulos por un mecanismo que conlleva consumo de energía. Cuando los gránulos alcanzan la terminal presináptica, se organizan en un reservorio de liberación y otro de reserva que permanece adherido al citoesqueleto axonal.
- b) Los neurotransmisores de molécula pequeña (aminoácidos y aminoras) son sintetizados en la terminal presináptica a partir de enzimas que fueron transportadas desde el soma neuronal. El último paso del proceso es incorporar el neurotransmisor al interior de las vesículas sinápticas. La síntesis del neurotransmisor en el citosol de la terminal presináptica es de suma importancia y ha sido extensamente estudiada para cada uno de los sistemas de neurotransmisión. Al igual que los péptidos, las vesículas sinápticas se organizan en un reservorio de liberación que se encuentra muy próximo a las zonas activas y un segundo reservorio de reserva que se mantiene unido al citoesqueleto del axón.

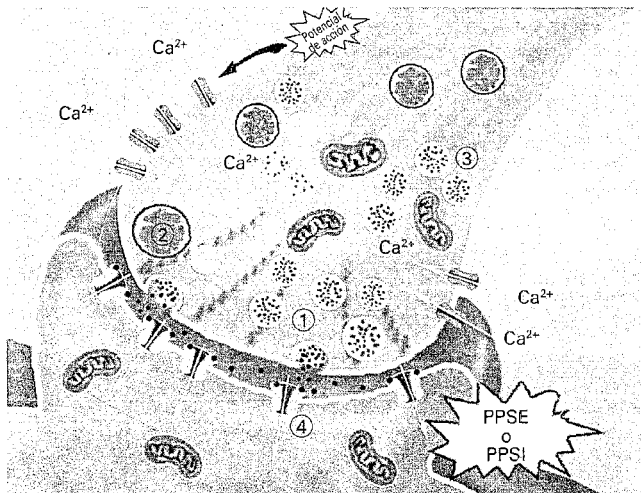


Fig. 7-3. Sinapsis (esquema). Es una sinapsis mixta, pueden observarse de distinto aspecto y tamaño. Las vesículas claras y pequeñas (1) corresponden a los neurotransmisores de moléculas pequeñas (aminoácidos y aminoras). Las vesículas oscuras y de mayor tamaño (2) son gránulos de secreción que contienen neurotransmisores peptídicos. El esquema muestra un grupo de vesículas y gránulos (3) adheridos al citoesqueleto neuronal formando un almacén de reserva para la liberación del neurotransmisor. Por otro lado, el efecto sobre la terminal postsináptica será excitador (PPSE) o inhibitorio (PPSI) dependiendo de los receptores (4) activados.

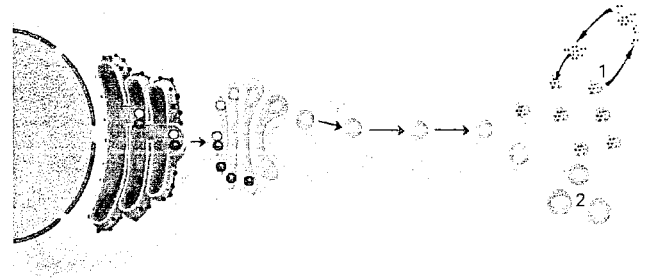


Fig. 7-4. Síntesis y transporte de los neurotransmisores. El esquema ilustra la presencia de vesículas pequeñas (1), que contienen neurotransmisores sintetizados localmente en la terminal presináptica, y vesículas grandes (2), que contienen neuropeptidos sintetizados en el soma neuronal y luego transportados a través de los microtúbulos hasta la terminal axonal.

Liberación de los neurotransmisores

El proceso por el cual un neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica es complejo y está integrado por una secuencia de etapas, que invariablemente comienzan con la llegada de un potencial de acción a la terminal presináptica.

El cambio de polaridad eléctrica de la membrana plasmática es determinante para que se desencadene la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. La baja concentración intracelular (10^{-7} M) de este catión es una condición que se mantiene por numerosos mecanismos celulares, pero la apertura de estos canales modifica dicha condición pues posibilita una rápida entrada local de Ca^{2+} en la terminal presináptica. La consecuencia del incremento en la concentración de Ca^{2+} intracitoplasmático es inmediata, y consiste en liberar por un proceso de exocitosis las vesículas sinápticas que se encuentran cebadas en las zonas activas de la terminal.

Sin embargo, éste es un proceso cíclico que conviene analizar conociendo todas sus etapas, que han sido descritas con la denominación de ciclo de la vesícula sináptica. Esta secuencia comprende 9 pasos que pueden verse en la Figura 7-5 y se describen a continuación.

1. El **anclaje** de la vesícula se produce cuando la membrana de las vesículas cargadas con la moléculas del neurotransmisor se fija a las zonas activas de la membrana presináptica por medio de un complejo proteico.
2. El **cebado** de la vesícula es un proceso por el cual el sistema de anclaje queda listo para ser activado inmediatamente por la entrada masiva de Ca^{2+} . Éste es el paso que limita para la liberación del transmisor, ya que se ha demostrado que las vesículas ancladas no son capaces de fusionarse con la membrana para realizar la exocitosis cuando se bloquean las proteínas que intervienen en la etapa de cebado.
3. La **fusión y exocitosis** de las vesículas se desencadenan durante los 0.3 ms que siguen a la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, y permiten el paso del neurotransmisor a la hendidura sináptica.

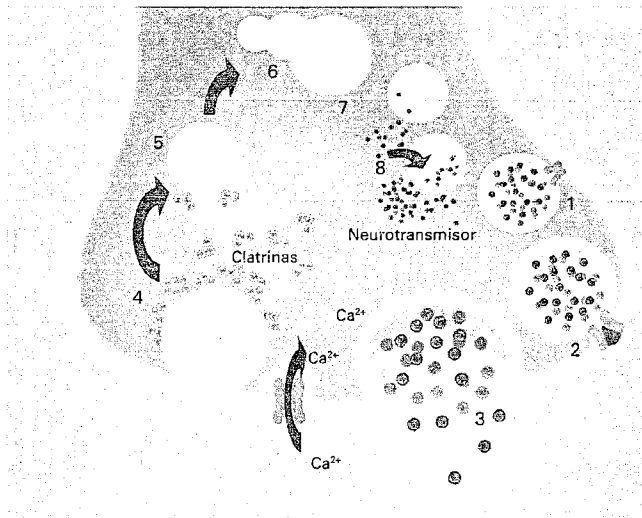


Fig. 7-5. Ciclo de la vesícula sináptica.

4. La **endocitosis** de la vesícula, proceso necesario para recuperar las vesículas sinápticas como envases del neurotransmisor, está mediado por proteínas del grupo de las clatrininas.
5. La **translocación** es un desplazamiento local de las vesículas recuperadas, que se produce de forma simultánea al desprendimiento de las clatrininas y aproxima las vesículas vacías a un endosoma de la terminal presináptica.
6. La **integración a un endosoma** permite la reparación de la membrana de la vesícula y la incorporación de complejos proteicos a su pared.
7. Por **gemación**, la vesícula se separa del endosoma y queda lista para la siguiente etapa.
8. La **captación** del neurotransmisor es un mecanismo de transporte activo y se realiza utilizando una bomba de protones que crea un gradiente electroquímico de fuera a dentro. Siguiendo este gradiente, el neurotransmisor es incorporado a la vesícula sináptica.
9. Finalmente, la vesícula conteniendo el neurotransmisor experimenta una nueva **translocación** hacia los sitios activos de la membrana presináptica, donde se anclará nuevamente.

El conocimiento de los distintos procesos moleculares que se suceden en el ciclo de la vesícula ha permitido estudiar los mecanismos de acción de numerosas sustancias, entre ellos los efectos de las toxinas de los clostridios (tetánica y botulínica), que actúan como proteasas sobre complejos de proteínas específicos que intervienen en el cebado de las vesículas y, en consecuencia, impiden el proceso de transmisión sináptica.

Interacción neurotransmisor-receptor

La señalización química de una célula a otra se caracteriza por procesos moleculares que se constatan tanto en la neurotransmisión como en la señalización paracrina y endocrina. Estos tres tipos de comunicación celular comparten

principios de funcionamiento directamente determinados por la interacción entre la molécula mensajera y el receptor de membrana. Se consideran principios básicos: a) la especificidad de unión entre el neurotransmisor y su receptor; y b) la cascada de efectos que sigue a la unión de ambos.

La teoría que establece que las hormonas, los fármacos y los neurotransmisores producen sus efectos biológicos a través de la interacción con receptores celulares fue introducida por Langley en el año 1905. Las experiencias que apoyaban esta teoría se basaban en la extraordinaria potencia y similitud con que algunos fármacos reproducían una respuesta biológica (agonistas), mientras que otras sustancias bloqueaban tal efecto (antagonistas).

Actualmente se cuenta con estudios detallados que permiten conocer la organización química y estructural de los receptores que se ubican en las membranas postsinápticas. Todos los receptores descritos para moléculas neurotransmisoras son proteínas integrales de la membrana plasmática que la atraviesan en todo su espesor, con un sector extracelular que contiene los sitios de fijación para el neurotransmisor y un sector intracelular que puede estar asociado a diferentes mensajeros citoplasmáticos (segundos mensajeros).

En el caso particular de las comunicaciones entre neuronas o entre neuronas y células efectoras, es oportuno recordar que se está transmitiendo una información eléctrica (potencial de acción), que se encuentra codificada por una frecuencia de descarga de los impulsos eléctricos. Por lo tanto, el mensaje será simplemente una mayor probabilidad de despolarizar (excitar) o hiperpolarizar (inhibir) la membrana de la neurona postsináptica. De esta forma, muchos de los receptores de los neurotransmisores son simplemente canales iónicos (receptores ionotrópicos), que se abren al ser modificados estructuralmente por la unión neurotransmisor-receptor (Fig. 7-6). Para comprender mejor la base de esta teoría, cabe recordar que una neurona recibe un enorme número de contactos sinápticos con diferentes neurotransmisores, por lo cual la activación de un grupo de sinapsis genera potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) o inhibidores (PPSI) que simplemente aumentan o disminuyen la probabilidad de despolarizar la neurona postsináptica.

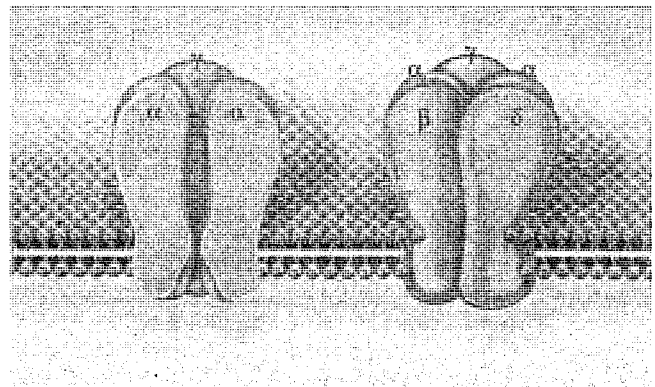


Fig. 7-6. Estructura de un receptor ionotópico (receptor nicotínico de acetilcolina). El esquema ilustra un canal integrado por 5 subunidades transmembrana (dos α , una β , una δ y una γ) que, en conjunto, forman un canal catiónico. Las subunidades α poseen el sitio de unión para el neurotransmisor.

Sin embargo, dentro y fuera del sistema nervioso, existe una segunda categoría de receptores (receptores metabotrópicos) que no son canales iónicos, sino proteínas cuyo sector intracelular se asocia con una cascada enzimática que afecta a la concentración de un mensajero citoplasmático. Estos receptores pueden también modificar la diferencia de potencial de la membrana postsináptica (Figs. 7-7, 7-8 y 7-9), ya que la fosforilación de algunos tipos de canales se realiza directa o indirectamente a través de un segundo mensajero (AMPc, IP_3 , DAG, etc.).

A partir de la activación de un receptor, existe también la posibilidad de estimular o inhibir la síntesis de nuevos receptores de membrana. Este concepto es la base de la regulación del efecto de determinadas sustancias (hormonas, neurotransmisores y fármacos) sobre sus células diana, fenómenos conocidos como retroalimentación positiva y negativa. Es evidente que para modificar la síntesis de proteínas, el efecto debe alcanzar el ADN nuclear, motivo por el cual este mecanismo ha sido propuesto como una de las bases moleculares del aprendizaje y la memoria.

Cuando apareció el concepto de moléculas receptoras, la ciencia comenzó a visualizar un enorme campo para el empleo de fármacos que tuvieran afinidad por determinado receptor, debido a que cuando una sustancia ocupa un receptor puede actuar de tres formas distintas: a) reproduciendo el efecto del neurotransmisor, b) aumentando la potencia o el

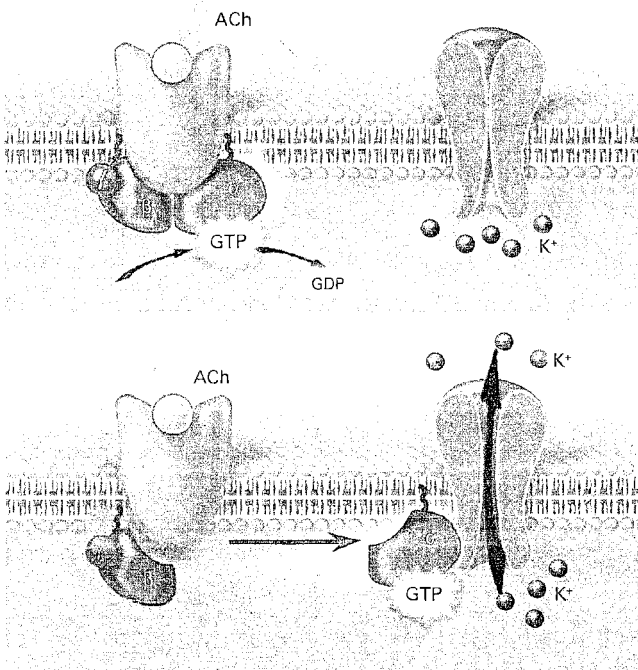


Fig. 7-7. Estructura de un receptor metabotrópico (muscarínico de tipo 2 de la acetilcolina). La activación de este tipo de receptor hace que un sistema de proteína G (subunidades α , β y γ) fosforile un canal que, al abrirse, modifica la conducta iónica. En este caso, la apertura del canal facilita la salida del K^+ y, por lo tanto, la membrana se hiperpolariza disminuyendo la posibilidad de transmitir un potencial de acción.

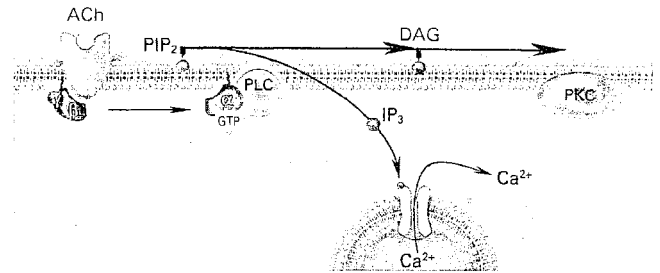


Fig. 7-8. Estructura de un receptor metabotrópico (muscarínico de tipo 1 de la acetilcolina). La activación de este tipo de receptor hace que un sistema de proteína G catalice la formación de dos mensajeros citoplasmáticos: el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP_3). La acción de la subunidad α de la proteína G depende de una fosfolipasa (PLC). De esta forma, el efecto se amplifica y otros mecanismos celulares se ponen en actividad, por el aumento del Ca^{2+} en el citoplasma y la activación de sistemas enzimáticos, como las proteínas cinasas (PKC).

tiempo de acción del neurotransmisor, o c) bloqueando parcial o totalmente la acción del mismo.

La aceptación de la teoría de moléculas receptoras generó desde el primer momento los siguientes interrogantes: ¿Cuántos tipos de receptores posee un determinado neurotransmisor? ¿Puede un mismo neurotransmisor producir distintos efectos según el receptor al que se una?

Durante los últimos 20 años, los neurocientíficos en particular se han dedicado a la búsqueda de distintas moléculas que pudieran clasificarse como receptores de membrana. Quedó demostrada claramente la existencia de varios tipos de receptores para cada uno de los transmisores más importantes. Cada tipo de receptor posee una conformación molecular específica, una distribución orgánica distinta y efectos biológicos diferentes. El Cuadro 7-3 muestra, a manera de ejemplo, los receptores estudiados para los neurotransmisores catecolaminérgicos.

Metabolismo e inactivación de los neurotransmisores

Es condición imprescindible que la acción desencadenada por un neurotransmisor tenga un efecto temporal, para que la célula postsináptica recupere su estado de reposo y se encuentre en condiciones de recibir una nueva descarga de neurotransmisores. Para que se cumpla esta premisa, existen distintos mecanismos locales que se encargan de inactivar las moléculas neurotransmisoras liberadas.

La inactivación química se realiza con enzimas que se encuentran en la membrana plasmática de la célula postsináptica, como es el caso de la acetilcolinesterasa (AChE), encargada de hidrolizar la acetilcolina (ACh). Otras enzimas aparecen directamente en el líquido intersticial vecino a la hendidura sináptica, como sucede con la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (COMT), que interviene en el metabolismo de las catecolaminas.

Ciertos neurotransmisores sufren una inactivación por recaptación hacia la terminal presináptica, donde también existen enzimas, como es el caso de las monoaminooxidasas (MAO), que degradan parcialmente la sustancia recuperada.

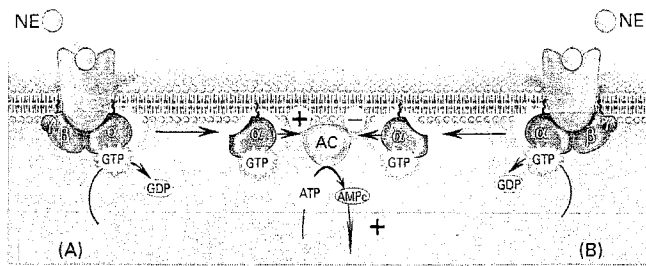


Fig. 7-9. Mecanismo de acción de dos receptores metabotrópicos con el mismo neurotransmisor y funciones opuestas. En el sector A del esquema observamos cómo la noradrenalina (NE), por activación de sus receptores β , estimula una proteína G que induce la formación de AMPc para poner en marcha de esta forma una cascada de sistemas enzimáticos. En forma opuesta, el lado B muestra el mecanismo del receptor α_2 , que inhibe por la misma vía la adenililciclase (AC) y, por lo tanto, disminuye la concentración del AMPc.

Algunos neurotransmisores, como es el caso del glutamato, son eliminados de la hendidura por captación hacia las terminaciones de los astrocitos que rodean a la sinapsis, donde son metabolizados por enzimas específicas.

Es importante no sólo conocer los sistemas enzimáticos por los cuales el neurotransmisor es metabolizado, sino también establecer cuantitativamente cuál es el principal mecanismo de inactivación. En los ejemplos dados, la AChE es el sistema principal para eliminar de la hendidura sináptica la ACh; sin embargo, las catecolaminas son eliminadas por un mecanismo de recaptación hacia la terminal presináptica, y sólo un 20 % de estos neurotransmisores es modificado químicamente por la COMT y las MAO.

PRINCIPALES SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Una de las tendencias para presentar los datos obtenidos con los distintos métodos de investigación del sistema nervioso es integrar la información morfológica, bioquímica y funcional estableciendo circuitos neurales, que pueden

ser activados o inactivados durante la expresión de una conducta. Siguiendo este enfoque científico, puede considerarse el SNC como un conjunto de órganos formado por neuronas que se integran en circuitos lógicos. Es evidente que este concepto fue tomado por las ciencias informáticas como base para desarrollar las actuales computadoras que, siguiendo una secuencia lógica, realizan determinada función.

Entre el sistema nervioso animal y los circuitos creados por el hombre, existe una diferencia operativa básica, cual es que, en algún punto del circuito neural, la transmisión de información se transforma de eléctrica en química. Las moléculas orgánicas que intervienen en este proceso son los neurotransmisores, que poseen una distribución y una estructura química específicas. El SNC se contempla así como un sistema sumamente complejo y adaptable, debido a que cada neurotransmisor posee distintos receptores que codifican información diferente. Si las opciones dentro del sistema nervioso fueran las de una computadora, se observaría dígito 0 (inhibición) y dígito 1 (excitación). Esta operación está representada en casi todos los órganos del SNC por los transmisores GABA/glicina (inhibición) y glutamato (excitación). Sin embargo, muchos de los sistemas que a continuación se describen no pueden entenderse con este sencillo esquema; por el contrario, se debe hablar de sistemas difusos que, al ser activados o inhibidos, ejercen su efecto modulador sobre numerosos circuitos neurales, aumentando o disminuyendo la probabilidad de despolarizar las neuronas postsinápticas.

Estos conceptos, que parecen obvios, son los principios que han permitido conocer los efectos biológicos de estos circuitos utilizando sustancias agonistas y antagonistas de los neurotransmisores. Sin embargo, muchos fármacos no actúan directamente sobre los receptores, sino sobre los sistemas enzimáticos de síntesis y degradación, o bien sobre mecanismos de recuperación de los neurotransmisores. Por lo tanto, la lectura de los conceptos que a continuación se exponen debe realizarse sobre estos principios, que han establecido la existencia de agonistas y antagonistas específicos por su acción sobre un tipo particular de receptor, y agonistas o antagonistas inespecíficos que pueden actuar de diversas formas en la liberación, la recaptación o la degradación

Cuadro 7-3. Ejemplos de subtipos de receptores identificados para neurotransmisores catecolaminérgicos.

Neurotransmisor	Receptor	Ubicación	Mecanismo de acción
Adrenalina Noradrenalina	Adrenérgico α_1	Postsináptico en músculo liso y cardíaco y encéfalo	Formación de AMPc por activación de la enzima adenililciclase
	Adrenérgico α_2	Presináptico en encéfalo Postsináptico en páncreas y glándulas duodenales	Disminución de AMPc por inhibición de la enzima adenililciclase
	Adrenérgico β_1	Postsináptico en músculo cardíaco	Formación de AMPc por activación de la enzima adenililciclase
	Adrenérgico β_2	Postsináptico en músculo liso de bronquios y vasos sanguíneos	Formación de AMPc por activación de la enzima adenililciclase
Dopamina	Dopaminérgico D_1	Postsináptico en retina, tubérculo olfatorio y cuerpo estriado	Formación de AMPc por activación de la enzima adenililciclase
	Dopaminérgico D_2	Postsináptico en sustancia negra, corteza y cuerpo estriado	Disminución de AMPc por inhibición de la enzima adenililciclase

del neurotransmisor. Estos últimos fármacos, por sí solos, no aportan datos concluyentes sobre la activación de un tipo de receptor particular y, para mayor complejidad, muchas veces sus efectos son la sumatoria del efecto sobre varios neurotransmisores.

Sistemas colinérgicos

Distribución. La transmisión colinérgica utiliza ACh como neurotransmisor y está ampliamente difundida en el organismo animal. Todos los ganglios autónomos (simpáticos y parasimpáticos) utilizan la ACh como transmisor químico entre la neurona preganglionar y la posganglionar. Por otro lado, las fibras posganglionares del sistema parasimpático son colinérgicas y existen pruebas de que ciertas terminaciones simpáticas de la piel liberan ACh.

Desde hace varias décadas, se considera la unión neuromuscular como el principal ejemplo de transmisión colinérgica, y la mayoría de las teorías sobre los principios de la neurotransmisión ha surgido de estudios sobre esta particular sinapsis. Debido a que las motoneuronas inferiores de la médula espinal son neuronas colinérgicas, también la ACh es el transmisor de las colaterales axónicas que contactan con las neuronas inhibitorias de Renshaw.

En el interior del encéfalo (Fig. 7-10), las funciones de la ACh no son tan claras. Se conoce la importancia de esta sustancia en la fisiología del dolor, pero no se conocen exactamente los circuitos que intervienen en esta función. Existen por lo menos dos núcleos colinérgicos en el tegmento (núcleo pedunculopontino y del tegmento laterodorsal) que proyectan sus axones hacia el tálamo y la corteza del hipocampo. En la amígdala, el cuerpo estriado, la banda diagonal de Broca y algunos núcleos septales, se han encontrado importantes cantidades de neuronas colinérgicas. Además, en la neocorteza, se ha comprobado la existencia de neuronas que contienen a un tiempo ACh y péptido intestinal vasoactivo (VIP).

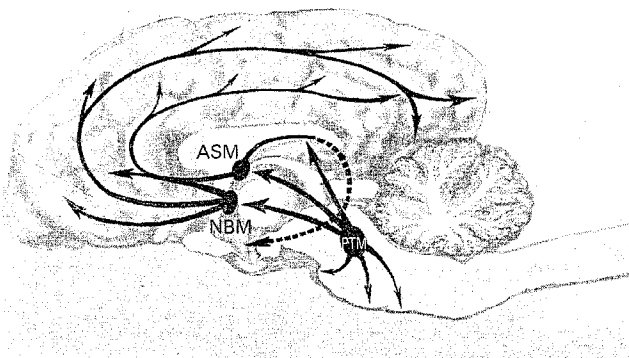


Fig. 7-10. Sistemas colinérgicos del encéfalo canino. La figura muestra los sectores donde se concentran los cuerpos de las neuronas colinérgicas. En el tronco del encéfalo, el complejo ponto-tegmento mesencefálico (PTM) reúne varios núcleos, mientras que el área septal media (ASM) y el núcleo basal de Meynert (NBM) son, dentro de las estructuras límbicas, los principales centros que producen ACh.

Síntesis y metabolismo. La ACh es el éster acético de la colina y se forma a partir de ácido acético, proveniente de la acetil coenzima A (acetil CoA) y la colina. Esta reacción es catalizada en el citosol de la terminal presináptica por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT), también conocida como colina acetilasa.

La ACh sintetizada es incorporada rápidamente a las vesículas sinápticas por un mecanismo poco conocido, donde interviene una bomba de protones que genera en el interior de la vesícula un gradiente electroquímico favorable para la entrada del neurotransmisor. Se ha calculado que cada vesícula sináptica contiene entre 10 000 y 16 000 moléculas de ACh. La liberación de la ACh responde a los principios generales de la transmisión sináptica y se produce en respuesta al incremento citosólico de Ca^{2+} , como consecuencia de la llegada de un potencial de acción a la terminal presináptica.

En la hendidura sináptica, la ACh se une a los receptores de la membrana postsináptica, y luego es rápidamente inactivada por la acción de las colinesterasas. Se han descrito numerosos tipos de colinesterasas, y cada tipo posee una actividad hidrolítica diferente según el sustrato (especificidad de sustrato), así como una distinta localización tisular. En términos generales, se puede resumir que existe una colinesterasa verdadera o acetilcolinesterasa (AChE) presente principalmente en los tejidos nerviosos, y una pseudocolinesterasa (butirilcolinesterasa y propionilcolinesterasa) presente en una amplia variedad de órganos.

La AChE se encuentra presente en la membrana postsináptica y en la membrana de las terminaciones neurogliales próximas. Hidroliza la ACh y libera una molécula de colina y otra de acetato. La colina es rápidamente transportada hacia el interior de la terminal presináptica, por un mecanismo dependiente del Na^+ . Sin embargo, sólo se recupera por este mecanismo el 35-50 % de la colina liberada por acción enzimática, y debe considerarse éste como uno de los factores que limitan la producción de ACh y el mantenimiento de la función sináptica.

Receptores colinérgicos. En las sinapsis que liberan ACh se han estudiado dos categorías de receptores.

- a) El receptor nicotínico (véase Fig. 7-6) es una proteína integral de membrana (250 000 Da), pentamérica, formada por 5 cadenas polipeptídicas (2 subunidades α , una β , una γ y una δ) que, en conjunto, forman un canal iónico (canales activados por ligando) con aspecto de roseta. Ambas subunidades α poseen el sitio activo para la fijación del neurotransmisor; esta unión desencadena un cambio de conformación del canal central, haciéndolo permeable a los cationes con molécula menor a 0.65 nm de diámetro. En consecuencia, la acción de la ACh mediada por los receptores nicotínicos es un aumento de la permeabilidad de la membrana postsináptica, principalmente para el Na^+ , que determina la despolarización de la célula. Este efecto excitador se ha estudiado ampliamente en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema autónomo, y algunos estudios ponen de manifiesto la presencia de estos receptores en diversas zonas del encéfalo donde la ACh actuaría como un facilitador.

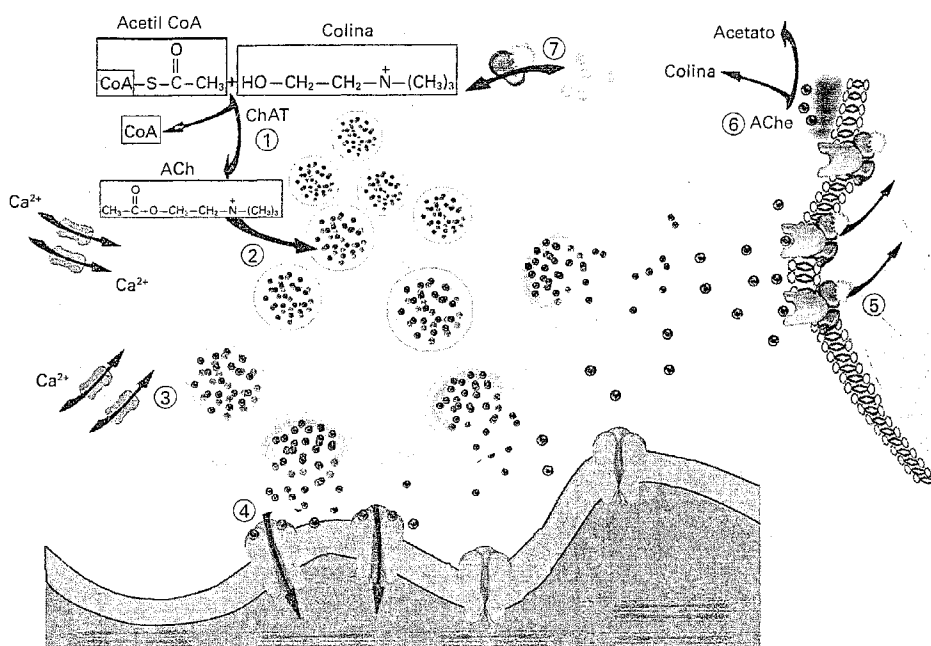


Fig. 7-11. Sinapsis colinérgicas. La enzima ChAT (1) es el paso que limita la síntesis de ACh, que rápidamente ingresa en las vesículas sinápticas (2). El proceso de liberación es desencadenado por el ingreso de Ca²⁺ (3) y el neurotransmisor se une a los receptores nicotínicos (4) en la sinapsis neuromusculares para despolarizar la membrana por el ingreso de Na⁺. Por el contrario, los receptores muscarínicos (5) activan sistemas de proteínas G que inician cascadas enzimáticas. La AChE degrada la ACh en colina y acetato (6). La colina reingresa en la terminal por un transporte activo a través de la membrana presináptica (7).

b) La familia de receptores muscarínicos (M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅), está ampliamente difundida en los distintos sistemas orgánicos, incluido el SNC. En los últimos años, se han descrito nuevos tipos de receptores muscarínicos (M₄ y M₅), con efectos biológicos diversos y contradictorios. Todos estos receptores (Figura 7-12) son proteínas integrales de membrana (78 000 Da), con siete dominios transmembrana y dos extremos terminales. El extremo extracelular contiene el sitio activo para la ACh, mientras que el intracelular se encuentra acoplado a un sistema de proteína G (receptores metabotrópicos). La activación de un receptor muscarínico produce diferentes efectos según la cascada de enzimas que active y la célula postsináptica que intervenga, tal como se aprecia en el Cuadro 7-4.

Un detalle de suma importancia para la interpretación de los mecanismos de acción de los fármacos que actúan sobre los sistemas colinérgicos es el hecho de que este tipo de transmisión se presenta prácticamente inalterada en todo el reino animal. Es por ello que si muchos de los insecticidas y fármacos destinados a controlar las ectoparasitosis son sustancias que alteran la transmisión colinérgica en la placa neuromuscular y en los ganglios autónomos, es evidente que tales sustancias serán también tóxicos potenciales para los mamíferos domésticos.

Sistemas catecolaminérgicos

Distribución. El término catecolaminas se aplica a todos los compuestos orgánicos que contienen un grupo catecol (un anillo bencénico con dos grupos hidroxilos adyacentes)

Cuadro 7-4. Receptores colinérgicos muscarínicos.

Receptor	Muscarínico M ₁	Muscarínico M ₂	Muscarínico M ₃
Localización	Postsinápticos en SNC, ganglios entéricos y gástricos	Postsinápticos en músculo auricular y sistema de conducción cardíaco. Presináptico en neuronas	Postsináptico en fibras musculares lisas y células glandulares
Mecanismo de acción	Aumento del DAG y el IP ₃ . PPSE por disminución de la conductancia del K ⁺	Disminución del AMPc PPSI por aumento de la conductancia del K ⁺	Aumento del IP ₃ . PPSE por aumento de la conductancia del Ca ⁺⁺
Efecto biológico	Excitación en el SNC Secreción gástrica. Aumento de la motilidad gastrointestinal	Disminución de la actividad cardíaca Inhibición en el SNC	Secreción glandular. Contracción del músculo liso

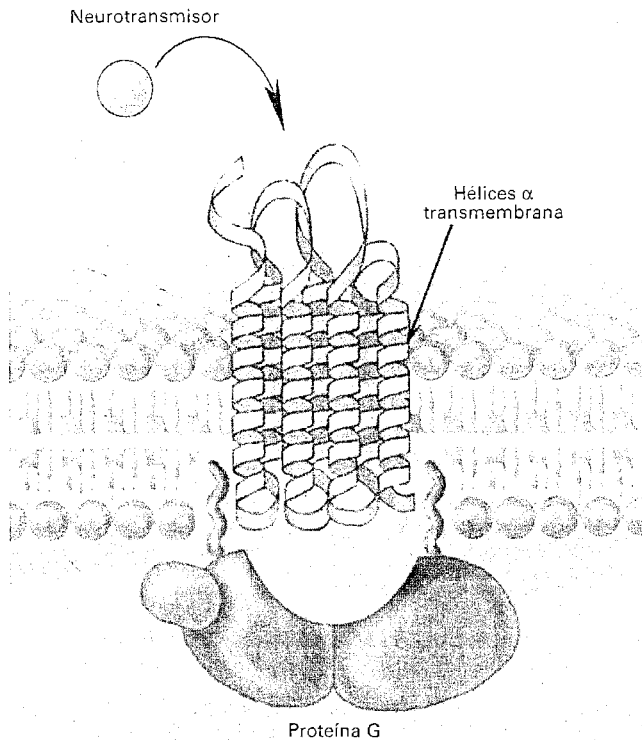


Fig. 7-12. Esquema estructural de un receptor muscarínico metabotrópico. Se pueden observar 7 hélices alfa transmembrana que poseen en el sector extracitoplasmático el sitio de unión para el neurotransmisor. En el sector intracitoplasmático, el receptor posee una íntima conexión con un sistema de proteína G.

y un grupo amino. Dentro de los neurotransmisores, las catecolaminas incluyen la dihidroxifenilalanina o dopamina (DA) y sus productos metabólicos, la norepinefrina o noradrenalina (NA) y la epinefrina o adrenalina (A).

La DA es un neurotransmisor de gran importancia en el encéfalo y está ausente del resto de los tejidos corporales, con excepción del ganglio simpático cervical rostral. El sistema dopaminérgico encefálico (Figura 7-13) es mucho más complejo en su organización que el sistema noradrenérgico. El número de neuronas dopaminérgicas estimadas en el mesencéfalo de roedores (rata y ratón) es de aproximadamente 30 000-40 000 en comparación con las 10 000 neuronas noradrenérgicas estimadas para la totalidad del tronco encefálico.

La anatomía de los mayores circuitos dopaminérgicos es bien conocida, y éstos se los suelen dividir en varios sistemas:

- Los sistemas cortos están representados por las neuronas interplexiformes de la retina y por el sistema dopaminérgico periglomerular del bulbo olfatorio.
- De los sistemas intermedios, el sistema tuberoinfundibular (tuberohipofisario) es el más conocido por su importancia en la inhibición de la liberación de prolactina por la adenohipófisis. Está formado por neuronas ubicadas en el núcleo arqueado y el núcleo periventricular, que proyectan sus axones hacia la eminencia media, el tallo y el lóbulo intermedio de la

hipófisis. Se ha descrito también un sistema incerto-hipofisario (neuronas ubicadas en el hipotálamo dorsal y caudal), y un sistema periventricular (neuronas esparcidas en el bulbo raquídeo y la protuberancia).

- Los sistemas largos incluyen el 80 % del total de las neuronas dopaminérgicas encefálicas. Sus cuerpos están alojados en el mesencéfalo (sustancia negra, área del tegmento ventral y núcleo interpeduncular) y, según sus fibras de proyección, se subdividen en tres sistemas:

- Negroestriado, cuyos axones se proyectan en el cuerpo estriado y poseen una función relevante sobre la modulación de la actividad extrapiramidal.
- Mesolímbico, cuyas proyecciones axonales alcanzan estructuras del sistema límbico, principalmente núcleos del área septal, tubérculo olfatorio, *nucleus accumbens*, núcleos de la amígdala y corteza olfatoria.
- Mesocortical, cuyas proyecciones alcanzan la corteza límbica (corteza prefrontal, cíngulo y área entorrinal).

La NA es el neurotransmisor utilizado por la segunda motoneurona del sistema simpático (neurona posganglionar), por lo cual sus mecanismos de acción y sus efectos biológicos han sido ampliamente estudiados. En el SNC, sólo del *locus coeruleus* se ha publicado que contenga un gran número de neuronas noradrenérgicas (Figura 7-14). Los axones de estas neuronas se proyectan de forma tan difusa por casi todo el encéfalo que este sistema se ha asociado con un enorme número de funciones encefálicas. A manera de ejemplo, éste es uno de los pocos sistemas, si no el único, que posee conexiones tanto con la corteza cerebral como con la cerebelosa.

Los sistemas adrenérgicos no existen como tales en el SNC; si bien se han encontrado neuronas adrenérgicas en el área del tegmento ventral, se encontraban dispersas y entremezcladas con otras neuronas catecolaminérgicas. Sin embargo, la A se considera un neurotransmisor liberado por la neurona posganglionar del sistema simpático ya que se en-

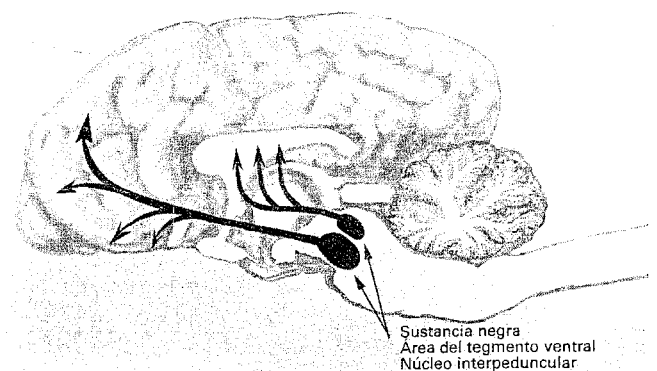


Fig. 7-13. Sistemas dopaminérgicos del encéfalo canino. En la figura se observan los núcleos y áreas del tronco del encéfalo que contienen los cuerpos de las neuronas dopaminérgicas que proyectan sus axones hacia el telencéfalo y el diencefalo formando los sistemas negroestriados, mesolímbico y mesocortical.

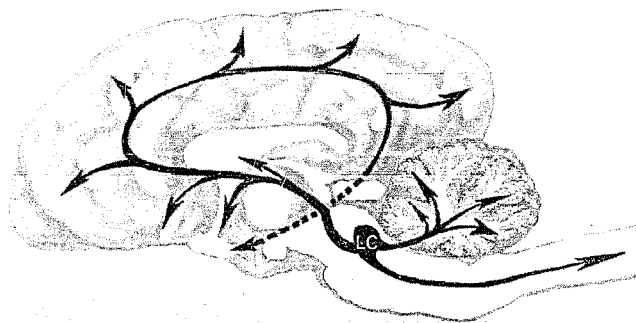


Fig. 7-14. Sistemas noradrenérgicos del encéfalo canino. En la figura se observa que los cuerpos de las neuronas noradrenérgicas se encuentran sólo en el *locus coeruleus* (LC), desde donde proyectan sus axones de forma difusa hacia el telencéfalo, el diencéfalo y la médula espinal.

cuenta en proporciones variables (5-15 %) en el interior de las vesículas sinápticas noradrenérgicas. A la inversa, la médula adrenal es adrenérgica en un 90-95 %.

Síntesis y metabolismo. La síntesis de la DA comienza con la captación, desde la sangre, del aminoácido tirosina, que rápidamente es hidroxilado por la enzima tirosina hidroxilasa (TH) para transformarse en dihidroxifenilalanina (DOPA). Esta reacción es la etapa que limita la formación de los neurotransmisores catecolaminérgicos, y las sustancias que inhiben o bloquean esta síntesis (α -metiltirosina) reducen considerablemente el contenido de catecolaminas en el tejido nervioso. La DOPA en el citosol de la terminal presináptica es descarboxilada por la enzima DOPA descarboxilasa (DC) y transformada en DA, la cual se incorpora inmediatamente al interior de las vesículas sinápticas. En el interior de las vesículas de las neuronas noradrenérgicas, la enzima dopamina β -hidroxilasa (DBH) cataliza la formación de NA (Fig. 7-15).

Existe una etapa metabólica más para las células adrenérgicas, que es la metilación de la NA para transformarse en A. Lo extraño de esta etapa es que la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), responsable de la incorporación del grupo metilo, se encuentra en el citosol de la terminal presináptica, por lo cual es posible que la NA sea expulsada de la vesícula, transformada en A y transportada nuevamente al interior de la vesícula, mecanismo que parece poco eficiente y quizás no sea el real.

La inactivación de las catecolaminas es un proceso mucho más lento que el descrito para la ACh, ya que la eliminación de estos neurotransmisores de la hendidura se produce por recaptación hacia la terminal presináptica. Este mecanismo es saturable, depende del Na^+ y necesita energía para funcionar, todo lo cual indica que se trata de transporte activo mediado por proteínas transportadoras de membrana. El porcentaje del neurotransmisor recuperado por este proceso depende de la densidad de innervación catecolaminérgica del tejido y ha sido estimado en un 40-60 % del total liberado.

Existen además dos enzimas encargadas de inactivar las catecolaminas liberadas. La MAO se encuentra principal-

mente en el citosol de la terminal presináptica, adherida a la membrana externa de las mitocondrias, y cataliza la transformación de las aminas libres en sus aldehídos. La COMT es una enzima extracelular e inespecífica, que cataliza la transferencia de grupos metilo. En conjunto, ambas enzimas producen como principales metabolitos el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y la metoxitiramina, que finalmente se transforman en ácido homovanílico (HVA) y vanililmandélico (VMA).

Receptores catecolaminérgicos. En el Cuadro 7-3 se resumen los principales receptores para las catecolaminas. Sin embargo, en los últimos años han aparecido publicaciones con nuevas clasificaciones de los receptores para DA (D_1 , D_{2s} , D_{2l} , D_3 , D_4 y D_5) y para NA y A (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3) que siguen en la categoría de conceptos experimentales. Todos estos receptores son del tipo metabotrópico (véase Fig. 7-9), que activan o inhiben una enzima citoplasmática relacionada con la formación de un segundo mensajero. Al igual que los receptores muscarínicos, la activación de los receptores catecolaminérgicos produce un efecto biológico diferente según el órgano inervado.

Los efectos de la DA poseen una importancia crítica en algunas enfermedades de los primates, como la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, donde se encuentra seriamente comprometido el sistema negroestriado. Las psicosis y la enfermedad de Alzheimer son ejemplos de la patología médica donde se encuentran alterados los otros dos sistemas dopaminérgicos largos. Sin embargo, en medicina veterinaria, los fármacos que actúan sobre la neurotransmisión mediada por DA se emplean poco.

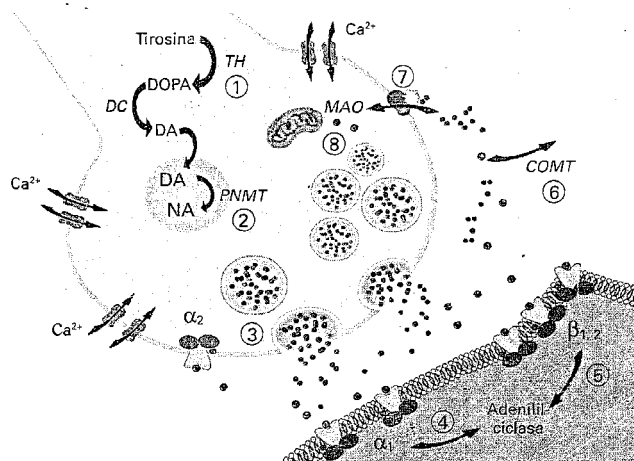


Fig. 7-15. Sinapsis catecolaminérgicas. La enzima TH (1) es el paso que limita la síntesis de las catecolaminas, que ingresan en las vesículas sinápticas bajo la forma de DA, pero sufren una metilación en el interior de las mismas que las transforman en NA (2), cuando se trata de neuronas noradrenérgicas. El proceso de liberación es desencadenado por el ingreso de Ca^{2+} (3), y el neurotransmisor se une a los receptores α_1 (4) o β_1 y β_2 (5) según el tejido donde se realice el estudio. Una pequeña proporción de las catecolaminas liberadas es metabolizada por la COMT (6) y la MAO (8); sin embargo, el principal mecanismo de inactivación es un transporte activo que recupera el neurotransmisor liberado (7).

De forma opuesta, los efectos de la NA y la A son los mismos que se producen por un aumento del tono del sistema simpático y dependen de la activación de los receptores para estas sustancias presentes en los distintos tejidos. Se han hecho numerosas revisiones sobre el tipo de receptor, su efecto y su distribución en cada uno de los órganos de la economía animal, tal como muestra el Cuadro 7-5.

La médula adrenal, desde un concepto embriológico, es un ganglio simpático con neuronas posganglionares modificadas morfológica y bioquímicamente. Estas neuronas simpáticas no presentan neuritas y vierten el neurotransmisor a la sangre, por lo cual es más apropiado aplicar aquí el concepto de hormonas. La modificación bioquímica más importante es la presencia de una gran proporción de PNMT que cataliza la transformación de NA en A. La estimulación de la médula adrenal desencadena la liberación al torrente circulatorio de un producto que contiene un 90-95 % de A. Esta hormona actúa fijándose a los mismos receptores que se activan por vía neural (sistema simpático), transformando la respuesta simpática en un mecanismo dual y combinado.

Sistemas serotoninérgicos

Las concentraciones más elevadas de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) se encuentran en la glándula pineal (como precursor de la melatonina) y en las células enterocromafines del intestino delgado. Las plaquetas sanguíneas almacenan 5-HT sin poder sintetizarla ellas mismas. En el SNC, la 5-HT se localiza en grupos discretos de neuronas en

los núcleos del rafe del tronco del encéfalo. Estas células proyectan sus axones en forma difusa formando vías ascendentes hacia el telencéfalo y el diencefalo; además, es bien conocida su proyección descendente que alcanza las astas dorsales de la médula espinal (Fig. 7-16).

La 5-HT es una amina aromática que consta de un anillo indol 5-hidroxilado y de una cadena lateral etilamínica. Se sintetiza en las células nerviosas a partir del triptófano, un aminoácido esencial, presente en la sangre. El triptófano es incorporado a las neuronas por medio de un transportador de la membrana plasmática, e hidroxilado en el citoplasma por

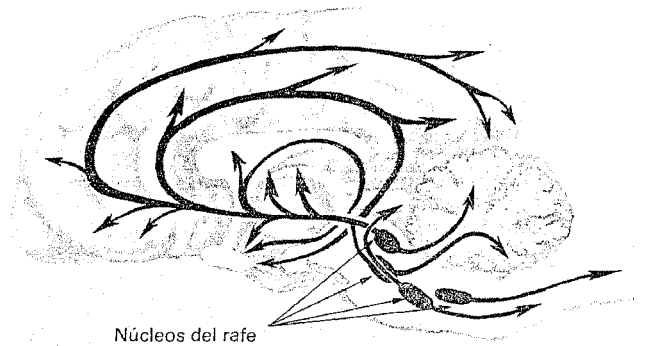


Fig. 7-16. Sistemas serotoninérgicos del encéfalo canino. En la figura se observan los núcleos y áreas del tronco del encéfalo que contienen los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas y las abundantes proyecciones que poseen tanto ascendentes como descendentes.

Cuadro 7-5. Distribución de los receptores adrenérgicos.

Tipo de tejido	Órgano	Receptor α	Receptor β
Fibras musculares lisas	Vasos sanguíneos	Contracción (α) (vasoconstricción)	—
	Esfínter pilórico	Contracción (α_1) (cierre)	—
	Esfínter vesical	Contracción (α_1) (cierre)	—
	Músculo erector del pelo	Contracción (α_1) (piloerección)	—
	Músculo del iris	Contracción (α_1) (midriasis)	—
	Capas musculares del intestino	—	Relajación (β_2)
	Músculo bronquial	—	Relajación (β_2) (broncodilatación)
	Capas musculares del útero	—	Relajación (β_2)
	Capas musculares de la vejiga	—	Relajación (β_2)
	Cuerpos eréctiles del pene	—	Relajación (β_2) (erección)
Fibras musculares cardíacas	Corazón	—	Inotropismo positivo (β_1) Dromotropismo positivo (β_1) Batmotropismo positivo (β_1) (taquicardia y aumento de la eficiencia cardíaca)
Células hepáticas	Hígado	Glucogenólisis (α_1)	—
Fibras musculares esqueléticas	Músculo estriado	—	Glucogenólisis (β_2)
Pinealocitos	Glándula pineal	Síntesis y liberación de melatonina (α)	—
Plaquetas	Sangre	Agregación (α_2)	—

la enzima triptófano-5-hidroxilasa. Como sucede con las catecolaminas, esta etapa es el paso que limita la velocidad para la síntesis de 5-HT. En una segunda etapa, la dopa descarboxilasa (DC), que es una enzima inespecífica con acción sobre los aminoácidos aromáticos, convierte el 5-HTP en 5-HT o serotonina.

La degradación de la 5-HT tiene lugar tanto en la célula como en la hendidura sináptica; la vía es esencialmente la misma en ambos puntos, a saber, la formación de ácido 5-hidroxiindol acético (5HIAA) gracias a la acción de la MAO.

La 5-HT ha sido estudiada en relación con el ciclo de sueño y vigilia debido a que en numerosos estudios electrofisiológicos se había demostrado que, durante el sueño, las neuronas serotoninérgicas se encontraban en un estado de actividad muy baja y, además, se constataron patrones de descarga diferentes según la etapa del sueño en que se encontrara el animal. De cualquier forma, los mecanismos que se desarrollan durante este ciclo parecen incluir cambios en la secreción de ACh, NA y 5-HT.

Existen dos efectos biológicos mediados por la serotonina que resultan potencialmente importantes en farmacología veterinaria. En la analgesia inducida por la serotonina y los agentes serotoninérgicos intervienen las fibras descendentes que alcanzan la sustancia gelatinosa de las astas posteriores de la médula espinal; es una posibilidad, para un futuro próximo, utilizar este tipo de fármacos para modular los procesos nociceptivos. Por otro lado, nuevas investigaciones han demostrado que la disminución de la tasa de liberación de 5-HT induce un incremento en la conducta agresiva de roedores y felinos. Este efecto parece ser dependiente del GABA y aún no se conocen exactamente los centros y vías que participan, pero las terminaciones serotoninérgicas en el sistema límbico (amígdala e hipocampo) parecen las regiones más importantes.

Los conocimientos actuales sobre los receptores serotoninérgicos no son definitivos, y se han propuesto varios tipos. Ha quedado demostrado que existen al menos dos tipos diferentes de receptores dentro del SNC de los mamíferos, ambos receptores metabotrópicos. El receptor 5-HT₁ (subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}) es inhibitorio y desencadena un aumento de la conductancia de la membrana para el K⁺. De forma opuesta, el receptor 5-HT₂ (subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{2D}) ha sido propuesto como responsable de los efectos excitadores postsinápticos y, según algunos trabajos, como autorreceptor en las terminales presinápticas.

Sistemas histaminérgicos

Es un concepto clásico que la histamina es liberada de los mastocitos y de los basófilos en respuesta a reacciones anafilácticas o de daño tisular. Sólo recientemente, esta amina ha sido propuesta como neurotransmisor. La histamina es producida a partir del aminoácido histidina por una histidina descarboxilasa. Se observan concentraciones elevadas de histamina y de histamina descarboxilasa en la eminencia media y el hipotálamo caudal (núcleos premilares). Las neuronas histaminérgicas aparentemente envían proyecciones escasas, pero difusas, a la corteza cerebral y a algunas áreas diencefálicas. La histamina parece asociarse a varias

funciones vegetativas del hipotálamo (hambre, sed y termorregulación); sin embargo, su intervención en estas funciones sigue siendo incierta.

Los tipos de receptores histaminérgicos y su distribución son poco conocidos en el SNC. Se sugiere que existen, al igual que en las fibras musculares lisas, dos tipos de receptores metabotrópicos, H₁ y H₂, con efectos opuestos. La gran mayoría de los receptores histaminérgicos dentro del SNC responde a las características del tipo H₁; sin embargo, nuevos datos han demostrado la existencia de un receptor H₃ que se comporta como un canal catiónico inespecífico, activado por ligando.

Sinapsis glutamatérgicas, gabérgicas y glicinérgicas

Glutamato

El aminoácido glutamato es uno de los neurotransmisores más abundante e importante para la función normal del encéfalo. Se estima que más del 50 % de las sinapsis encefálicas liberan este transmisor y su efecto excitador ha sido extensamente demostrado. Sin embargo, y como una paradoja fisiológica, las elevadas concentraciones del glutamato extracelular, que pueden producirse como consecuencia de la muerte neuronal, son sumamente tóxicas para las neuronas y, por tal motivo, existe un eficiente mecanismo de captación neuroglial para eliminar este neurotransmisor.

A diferencia de los sistemas difusos, no se pueden describir dentro del SNC sistemas glutamatérgicos, pues en todo lugar donde debe producirse un PPSE, se encuentra el glutamato y, por lo tanto, forma parte de casi todos los circuitos neurales que intervienen en las múltiples funciones del sistema nervioso. Sin embargo, para comprender la fisiología de las sinapsis glutamatérgicas, es imprescindible considerarlas en conjunto con su antagonista natural, el GABA. En síntesis, el SNC de los mamíferos posee dos neurotransmisores que operan de forma antagónica para obtener un balance que permita activar o inactivar los circuitos neurales. Los fenómenos de aumento de excitabilidad están regulados por interneuronas que liberan glutamato y, en cambio, los procesos que necesitan una disminución de la excitabilidad se encuentran bajo el control de sinapsis gabérgicas (Fig. 7-17).

El precursor más importante del glutamato en las terminaciones sinápticas es la glutamina. Esta sustancia es liberada por las células gliales y, en el citosol de las terminaciones presinápticas, es transformada en glutamato por una enzima mitocondrial, la glutaminasa. Una vez liberado, el neurotransmisor es inactivado por un mecanismo de transporte del glutamato de alta afinidad, presente en las terminaciones presinápticas y en las proyecciones gliales que rodean a la sinapsis.

En las modificaciones que desencadena el glutamato en la polaridad de la membrana postsináptica intervienen varios tipos de receptores que usualmente coexisten en la misma sinapsis. Dos de estos receptores son canales iónicos activados por el glutamato. El receptor AMPA, cuando es activado, aumenta la conductancia de la membrana para el Na⁺ y desencadena de forma muy rápida un PPSE. El receptor NMDA también es un canal iónico, pero permite el paso de Na⁺ y de

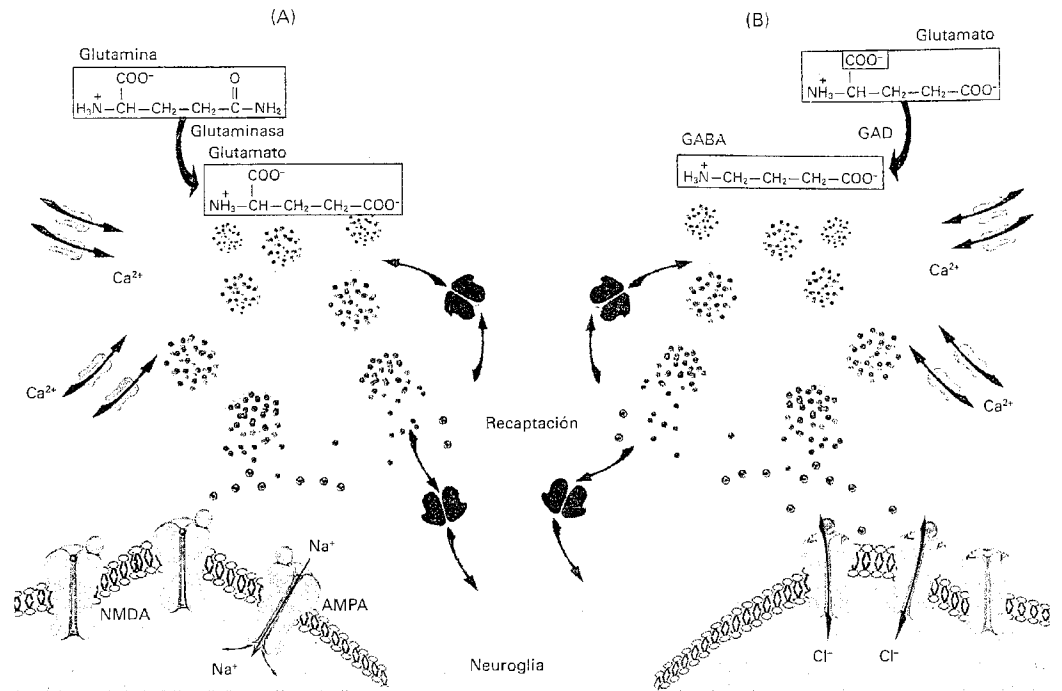


Fig. 7-17. Sinapsis glutamatergicas (A) y gabérgicas (B).

Ca²⁺; sin embargo, no sólo debe fijarse el glutamato para activarlo, sino que también debe existir un potencial de membrana apropiado (-30 mV) para que se abra este canal, dado que con valores de potencial de reposo (-65 mV) una molécula de Mg²⁺ bloquea el mismo (Fig. 7-18).

Es evidente que la coexistencia de estos receptores es necesaria para su funcionamiento, ya que el receptor AMPA, una vez activado, desplaza el potencial de membrana hasta el valor necesario para que se abra también el receptor NMDA. Es importante entender que un canal activado por ligando, como es el caso del receptor NMDA que permite la entrada de Ca²⁺ a la neurona, tiene implicaciones importantes dado que este catión debe considerarse como un mensajero citoplasmático que activa cascadas enzimáticas.

El receptor kainato es también un canal iónico de activación rápida. Por este motivo, se clasificó en un principio dentro del tipo AMPA (receptores AMPA/kainato), sus funciones son menos conocidas y actualmente existen teorías que diferencian dos subtipos del mismo. Finalmente, el glutamato posee un receptor de tipo metabotrópico (mGluR) que activa un sistema de proteína G.

GABA

Al igual que el glutamato, el GABA fue identificado en el tejido nervioso encefálico durante la década de los cincuenta y los detalles de su síntesis y degradación fueron descritos poco tiempo después. La mayoría de las neuronas inhibitorias en el SNC utiliza GABA o glicina como neurotransmisor. El GABA es el neurotransmisor más abundante en el encéfalo de los mamíferos y se ha estimado que un 30-45 % de las sinapsis del SNC son gabérgicas. Existe una característica evolutiva en la distribución del GABA y la gli-

cina, ya que el cordocéfalo (tronco del encéfalo y médula espinal) posee sinapsis inhibitorias de los dos tipos; sin embargo, los derivados diencefálicos y telencefálicos poseen sinapsis exclusivamente de tipo gabérgico.

El GABA inhibe la capacidad de las neuronas del mamífero para desencadenar potenciales de acción. Al contrario que el glutamato, el GABA no es un metabolito esencial, ni sirve para la construcción de proteínas, de manera que la presencia de GABA en las neuronas es un buen indicador de que esas células son parte de un circuito gabérgico. Como se señaló anteriormente, el GABA se encuentra en las interneuronas de circuitos locales y no forma sistemas definidos. Sin embargo, existen neuronas gabérgicas de proyección, como las células de Purkinje del cerebelo.

El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la cual se encuentra casi exclusivamente en las neuronas gabérgicas.

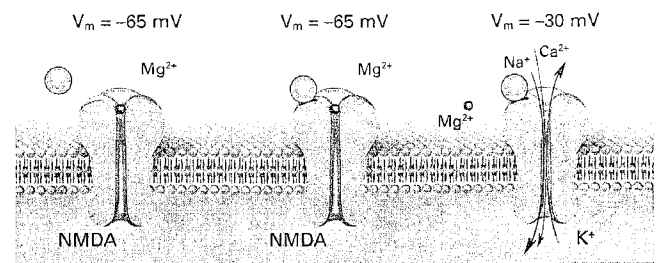


Fig. 7-18. Receptor de glutamato NMDA. Este receptor posee la particularidad de ser un canal inespecífico para cationes; sin embargo, su apertura se logra sólo cuando el glutamato se une y la membrana alcanza potenciales cercanos a los -30mV. Esta modificación de la polaridad permite que el ion Mg²⁺ deje libre el canal y sea posible la entrada de iones Na⁺ y Ca²⁺ o la fuga de iones K⁺.

La enzima GAD necesita como cofactor el fosfato de piridoxal (un derivado de la vitamina B₆). Esto explica por qué la omisión de vitamina B₆ en las fórmulas para lactantes provoca una reducción en el contenido de GABA del encéfalo, una pérdida de la inhibición sináptica y una gran susceptibilidad a convulsiones que, en algunos casos, resultan mortales.

El mecanismo de inactivación del GABA liberado es similar al del glutamato. En las neuronas y en la neuroglia existen transportadores de alta afinidad por el GABA. La mayor parte del GABA se convierte finalmente en succinato, el cual es metabolizado en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Las enzimas mitocondriales GABA α -oxoglutarato transaminasa (GABA-T) y la succínico semialdehído deshidrogenasa (SSAD) son las encargadas de catalizar esta degradación. El bloqueo de la enzima GABA-T, produce una elevación en el contenido tisular de GABA; sin embargo, dado que esta enzima se encuentra ampliamente distribuida, es muy probable que este incremento del GABA sea extrasináptico. Además, está demostrado que la principal vía de inactivación del GABA en las sinapsis es el mecanismo de recaptación y, en consecuencia, no resulta muy apropiado utilizar los inhibidores de la GABA-T como fármacos destinados a incrementar las reservas funcionales de GABA para aumentar el tono inhibitor central.

Debido a que una de las causas de crisis epilépticas es una disminución de la inhibición neuronal, las sustancias que inhiben la GABA-T se utilizan actualmente como antiépilépticos, sin embargo, la disponibilidad de inhibidores específicos de la recaptación del GABA, en un futuro próximo, reducirá el empleo de fármacos antiépilépticos que bloquean la acción de la GABA-T. De la misma forma, los fármacos que actúan como agonistas o como moduladores de los receptores gabérgicos (barbitúricos y benzodiazepinas) también se utilizan clínicamente para tratar la epilepsia, y además tienen efecto sedantes y son anestésicos eficaces.

Se han hecho enormes esfuerzos por conocer los tipos y la distribución de los receptores gabérgicos. Desde la década del 1990 se conoce la existencia de al menos tres tipos de receptores para el GABA.

El receptor GABA_A es un complejo macromolecular unido a un canal de Cl⁻ con sitios de unión extracelulares para el GABA, las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol y los esteroides sexuales femeninos (estradiol y progesterona). La activación de los receptores GABA_A por la molécula del neurotransmisor abre el canal de Cl⁻ y permite la entrada del anión, que hiperpolariza la membrana postsináptica disminuyendo la probabilidad de despolarización de esa célula. El alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos no poseen por sí mismos la propiedad de abrir el canal ionóforo, pero potencian y prolongan el efecto del GABA sobre este tipo de receptores. El efecto de los esteroides sexuales es aún poco claro, aunque se conoce un importante dimorfismo sexual, probablemente debido a la falta de interacción de los andrógenos con el receptor GABA_A. El principal problema es que los estrógenos actúan también sobre la actividad de la GAD, regulando directamente la velocidad de síntesis del GABA (Fig. 7-19).

El receptor GABA_B se ubica en ambos sectores presináptico y postsináptico, y es de tipo metabotrópico. En su acción en los ganglios sensitivos participa una proteína G

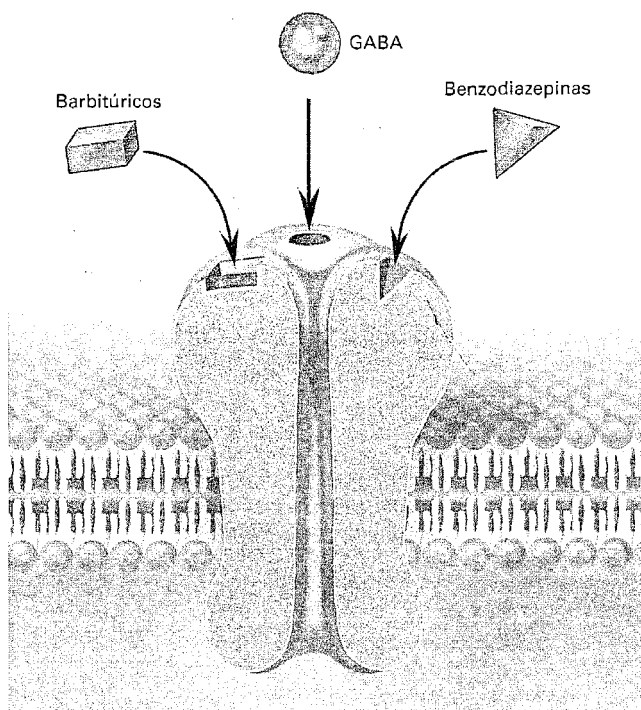


Fig. 7-19. Receptor GABA_A. El receptor GABA_A es un canal de Cl⁻ que posee además sitios de fijación para otros compuestos, como barbitúricos y benzodiazepinas. Debe comprenderse que estas sustancias no producen la apertura del canal por sí mismas. Debe existir de antemano una importante liberación de GABA, que es potenciado por la acción de estos compuestos prolongando el tiempo y la intensidad del efecto biológico del neurotransmisor.

que, directa o indirectamente (vía AMPc), inhibe la entrada de Ca²⁺ y, de esta forma, modifica la liberación del neurotransmisor. En el SNC actúa preferentemente sobre la conductancia de la membrana para el K⁺: el aumento de la permeabilidad para este catión hiperpolariza la célula e impide la despolarización.

Un tercer tipo de receptores ha sido propuesto para explicar los efectos del GABA sobre la inhibición de la nocicepción y la prevención de convulsiones. Este receptor, denominado GABA_C, explicaría los efectos que se observan cuando se administran conjuntamente inhibidores de la recaptación del GABA con antagonistas específicos para receptores GABA_A (bicuculina) y GABA_B (paclofeno).

El GABA ha sido estudiado en relación con numerosas funciones y existen extensas revisiones sobre su fisiología, bioquímica y farmacología; pero, de la misma forma que sucede con el glutamato, estos efectos biológicos exceden el propósito de este capítulo.

Glicina

La distribución del aminoácido neutro glicina en el SNC es más restringida que la del GABA. En comparación con otros aminoácidos, la glicina está presente en una concentración elevada en la sustancia gris de la médula espinal, aun-

que las cantidades existentes en las raíces nerviosas son reducidas. Alrededor del 50 % de las sinapsis inhibitoras de la médula espinal y del tronco encefálico emplean glicina, siendo el resto de la inhibición principalmente gabérgica.

La glicina es el más simple de los aminoácidos y se encuentra en todo el organismo. No se sabe si las neuronas lo transportan desde la sangre o si es sintetizado a medida que aumentan las necesidades en las terminaciones sinápticas. Se forma a partir de otro aminoácido, la serina, en un proceso en el que se elimina un grupo hidroximetilo en presencia de la isoforma mitocondrial de la serina hidroximetiltransferasa (SMH) y de tetrahidrofolato como cofactor. La degradación tiene lugar por desaminación oxidativa, gracias a la acción de una glicina oxidasa (GO), para dar ácido glioxílico.

Existen pocos estudios sobre los receptores para la glicina y no se han propuesto hasta el momento distintos tipos de receptores para este neurotransmisor. La glicina liberada genera un PPSI en la neurona postsináptica uniéndose a un canal aniónico que permite la entrada de Cl^- e hiperpolariza la membrana.

Sobre las dendritas de las motoneuronas inferiores de las astas ventrales de la médula espinal terminan directamente abundantes axones glicinérgicos. Estos axones glicinérgicos provienen principalmente de las neuronas inhibitoras de Renshaw que, al activarse, producen la relajación de los músculos antagonistas durante la realización de un movimiento. La estricnina bloquea la acción de la glicina, y el cuadro clínico de intoxicación demuestra la importancia que tiene la inhibición postsináptica sobre la actividad motora.

Neurotransmisores peptídicos

Existe una enorme cantidad de péptidos y polipéptidos propuestos como neurotransmisores centrales y periféricos. Muchos de ellos son bien conocidos como hormonas, incluidas las neurohormonas secretadas por el hipotálamo a través de los sistemas magnocelular y parvocelular. Los adelantos tecnológicos han permitido aislar estas moléculas de restringidas regiones encefálicas donde pueden actuar también como neurotransmisores.

Esta categoría de neurotransmisores ha sido detectada en sinapsis mixtas donde se liberan dos tipos de sustancias: alguno de los neurotransmisores de molécula pequeña y un péptido. En estas sinapsis mixtas se ha demostrado que la frecuencia de llegada de potenciales de acción a la terminal sináptica es diferente según se trate de obtener la liberación de vesículas que contienen neurotransmisores peptídicos o de molécula pequeña. Los gránulos de secreción que contienen el péptido necesitan una mayor concentración de Ca^{2+} libre en el citosol de la terminal para fusionarse y realizar la exocitosis. Sin embargo, existen neuronas exclusivamente peptidérgicas que forman sistemas definidos con efectos biológicos bien documentados.

La actividad biológica de los neurotransmisores peptídicos depende de la secuencia de sus aminoácidos. La síntesis de estas sustancias es en todo similar a la de las hormonas peptídicas: los precursores son prepropéptidos sintetizados en el soma neuronal e incluidos en gránulos de secreción donde, posteriormente, son fragmentados en una o dos etapas para obtener sus productos peptídicos activos.

Los transmisores peptídicos han sido implicados en numerosas funciones. Se conoce desde hace tiempo el efecto del CRF sobre la modulación de la respuesta al estrés y la inhibición de la conducta sexual. Sin embargo, como ejemplo de este tipo de neurotransmisores, se señalarán el efecto de la sustancia P y los péptidos opioides, que participan en la percepción del dolor.

Sustancia P

La sustancia P (designada así como un componente no identificado de los extractos de polvo del encéfalo y el intestino) es un péptido de 11 aminoácidos presente en concentraciones elevadas en el hipocampo y la corteza cerebral. Las investigaciones sobre esta molécula comenzaron hace más de 50 años, al demostrarse que poseía fuerte actividad como agente hipotensor.

En el sistema nervioso la sustancia P es liberada junto con el glutamato por las fibras nociceptivas C de las astas dorsales de la médula espinal. Su acción es prolongar y potenciar la despolarización postsináptica que facilita la transmisión de la información acerca del dolor y la temperatura. Por lo tanto la sustancia P es un neurotransmisor sensitivo en la médula espinal y su liberación puede ser inhibida por los péptidos opioides, lo que da lugar a la disminución o supresión del dolor. En el estriado se han encontrado neuronas que sintetizan sustancia P con axones que se proyectan hacia el pálido, pero hasta el momento su función es incierta.

Péptidos opioides

El opio es conocido desde la antigüedad como la planta de la felicidad y el placer. Desde el siglo XVII, su valor terapéutico está fuera de discusión. Los principios activos del opio y sus derivados (morfina, codeína y heroína) son de uso y abuso corriente en esta época y representan un problema médico y social que espera soluciones.

El curso de las investigaciones sobre los péptidos opioides es atípico, ya que en la década del 1970 los estudios se destinaban a encontrar el mecanismo de acción por el cual los opiáceos producían su efecto. De esta forma se consiguió demostrar la existencia en el SNC de receptores para estas sustancias que, al ser activados por vía general, producían profunda analgesia, sopor, somnolencia, cambios de humor, náuseas, vómitos, etc. Sólo 3 años después, se identificaron algunas de las sustancias endógenas que tienen como diana estos receptores. En la actualidad, se conocen los ligandos endógenos de los receptores de opioides como una familia de más de 20 péptidos agrupados en tres clases: las endorfinas (β -endorfina), las encefalinas (leu-encefalina y met-encefalina) y las dinorfinas (dinorfina y α neendorfina), y cada clase es sintetizada a partir de un prepropéptido inactivo diferente.

Para comprender los mecanismos de acción de los péptidos opioides debe establecerse una diferenciación básica. Si bien los receptores de opioides están ampliamente distribuidos en el encéfalo y en algunos órganos de otros sistemas corporales, las neuronas que sintetizan los péptidos opioides se encuentran principalmente en el hipotálamo, la sustancia

gris periacuedotal (PAG), en núcleos de la parte rostral del bulbo raquídeo y en las astas sensitivas de la médula espinal.

Los receptores identificados para los neurotransmisores opioides son de tipo metabotrópico y se conocen con las letras griegas μ , δ y κ . En general, poseen un efecto inhibitorio, que parece incluir un mecanismo de acción presináptico y otro postsináptico. Se ha propuesto que en un nivel presináptico los péptidos opioides liberados por las interneuronas de la sustancia gelatinosa inhiben la entrada de Ca^{2+} e impiden la liberación del glutamato y la sustancia P por las neuronas nociceptivas. En un nivel postsináptico, los péptidos opioides aumentan la conductancia para el K^+ e hiperpolarizan la neurona de segundo orden en la vía nociceptiva.

Desde el punto de vista farmacológico, los péptidos opioides y sus receptores poseen algunos detalles más que los transforman en desafíos científicos. Por un lado, existen en estas sinapsis fenómenos de tolerancia y adicción, que se producen por mecanismos distintos. Por otra parte, recientemente se ha demostrado que la aplicación local de morfina produce una analgesia por efecto directo sobre los receptores nociceptivos, que se muestra como una alternativa excelente para su uso en medicina veterinaria.

Ilustraciones del capítulo: Alfredo César Yuen.

BIBLIOGRAFÍA

- Bear MK, Connors BW y Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the brain*. Williams & Wilkins, 1996.
- Brody TM. «Sites of actions: Receptors». En: *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*, 3^{ra} ed. Brody TM, Larner J y Minnerman KP (eds.), Mosby, 1998.
- Cooper JR, Floyd EB y Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*, 5th ed., Oxford University Press, 1986.
- García Sacristán *et al.* *Fisiología Veterinaria*, 1.^a ed., Interamericana/McGraw-Hill, 1995.
- Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM. *Principios de Neurociencia*, 4.^a ed., McGraw-Hill/Interamericana, 2001.
- Nakai Y, Shioda H y Kozasa K: «Catecholamine-Peptide interactions in the hypothalamus». En: *Currents Topics in Neuroendocrinology*, vol. 7, Springer-Verlag, 1986.
- Paredes RG y Agmo A. «GABA and behavior: The role of receptor subtypes». *Neurosci Biobehavior Rev*, 1992; 16:145-170.
- Purves D *et al.* *Invitación a la Neurociencia*. Panamericana, 2001.
- Vander A. «Mechanisms by which chemical messengers control cells». En *Human Physiology. The mechanisms of body function*, 8.^a ed., Vander A, Sherman J, y Luciano D. (eds.), McGraw-Hill, 2001.
- Zuccolilli G. *Neurobiología básica en medicina veterinaria*. Editorial de la Universidad de La Plata (en prensa).