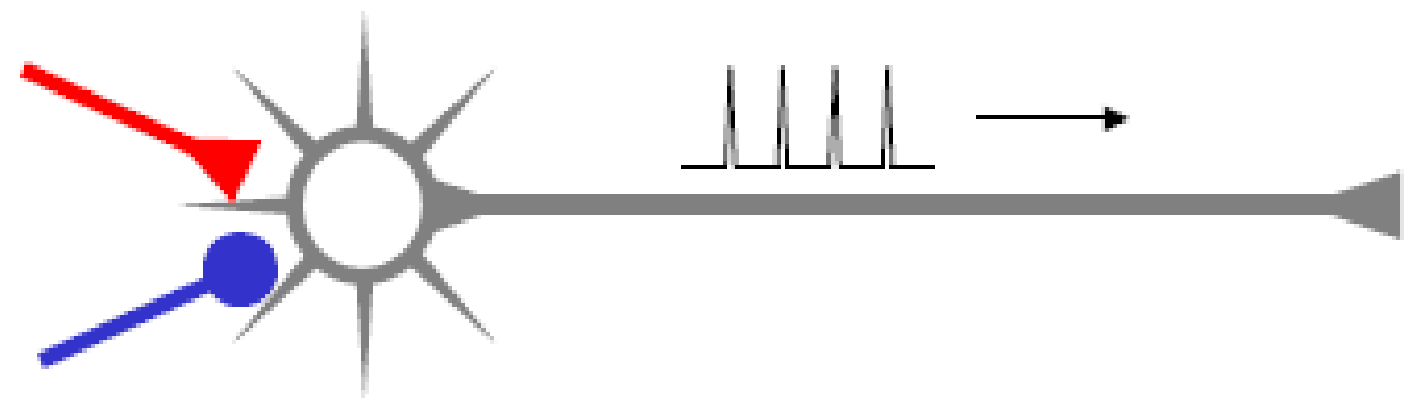
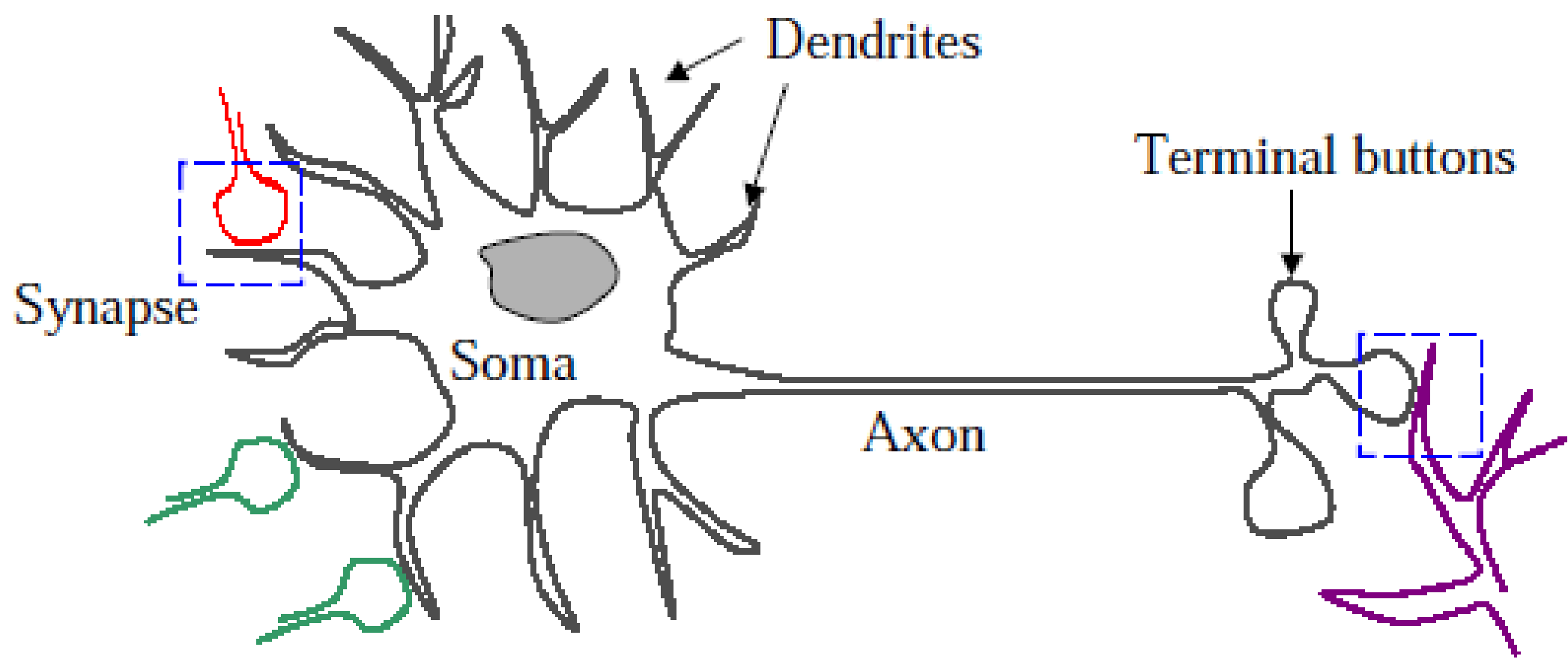


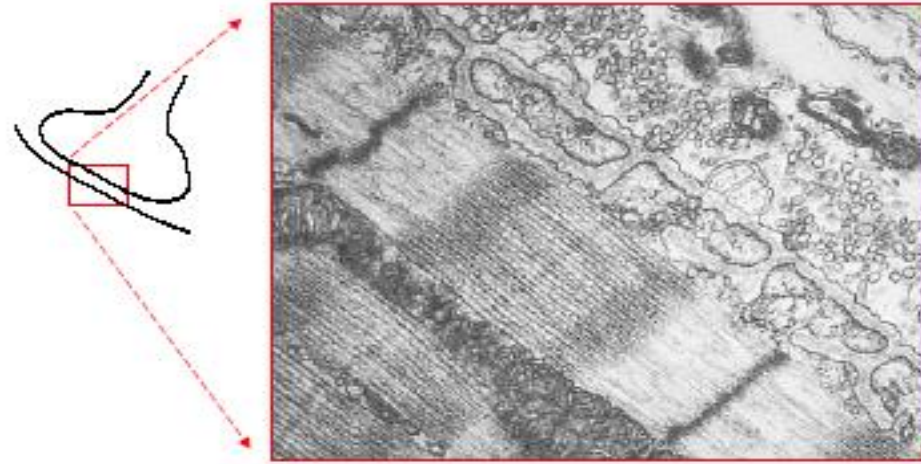
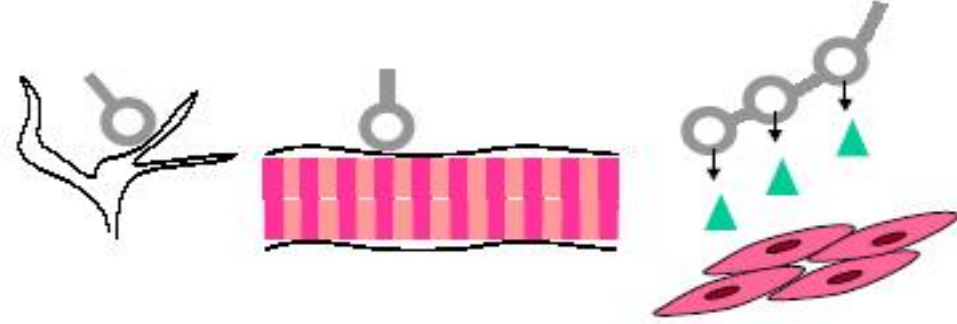
Sistema Nervioso Autónomo

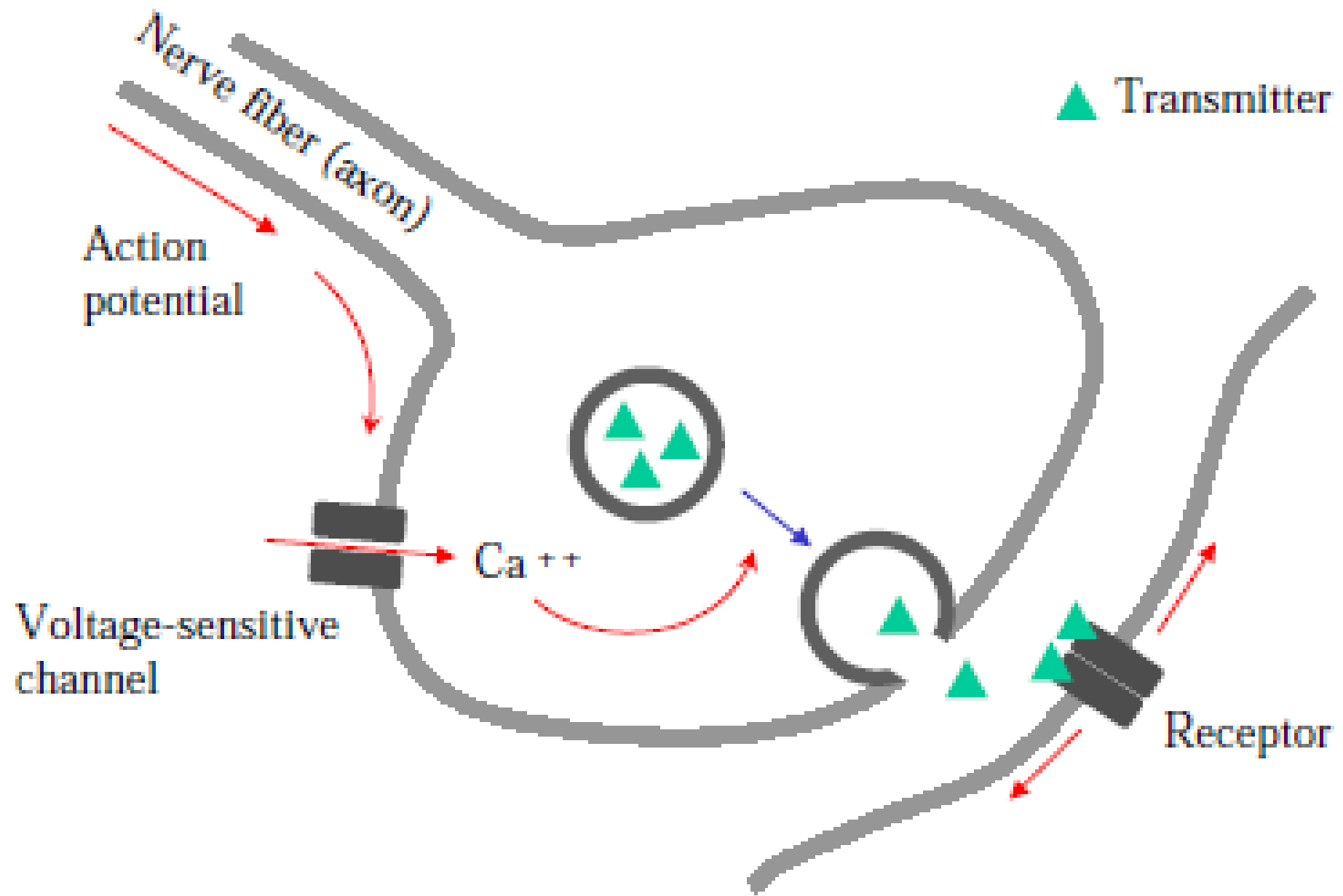
Victor Mauricio León Serpa, MVZ

vleon@udca.edu.co

Introducción SNA







Sistema Nervioso Periférico
(SNP)

```
graph LR; SNP[Sistema Nervioso Periférico (SNP)] --- SNA[Sistema Nervioso Autónomo (SNA)]; SNP --- NES[Nervios Eferentes Somáticos]; SNP --- NAVA[Nervios Aferentes Somáticos y Viscerales];
```

Sistema Nervioso Autónomo
(SNA)

Nervios Eferentes Somáticos

Nervios Aferentes Somáticos y
Viscerales

SNA

```
graph LR; SNA[SNA] --- SNS[Sistema Nervioso Simpático (SNS)]; SNA --- SNP[Sistema Nervioso Parasimpático (SNP)]; SNA --- SE[Sistema Nervioso Entérico];
```

Sistema Nervioso Simpático
(SNS)

Sistema Nervioso Parasimpático
(SNP)

Sistema Nervioso Entérico

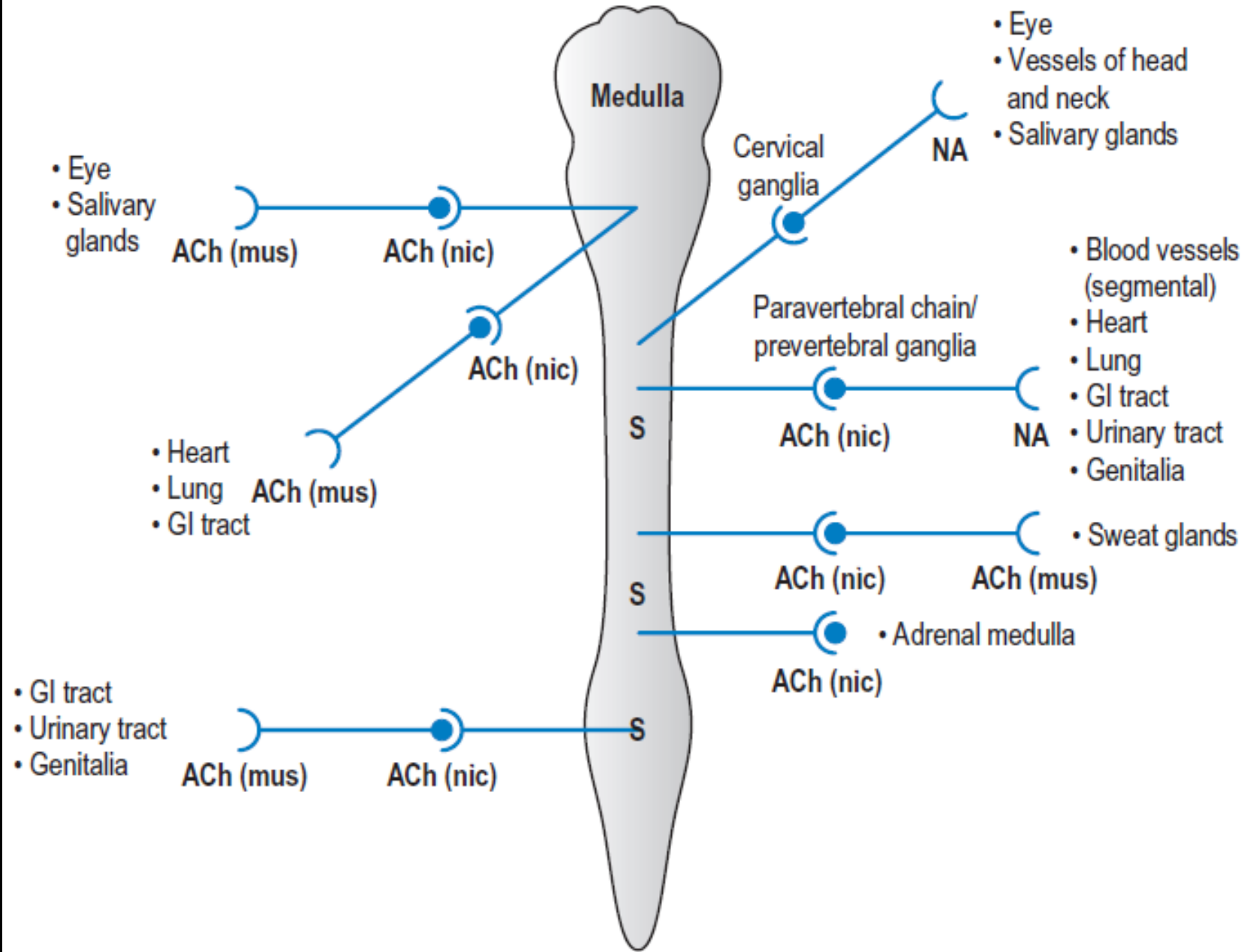
Procesos del SNA

- La contracción y relajación del músculo liso vascular y visceral
- Todas las secreciones exocrinas y algunas endocrinas
- El latido cardíaco
- El metabolismo energético, especialmente en hígado y músculo esquelético

Mediadores Químicos

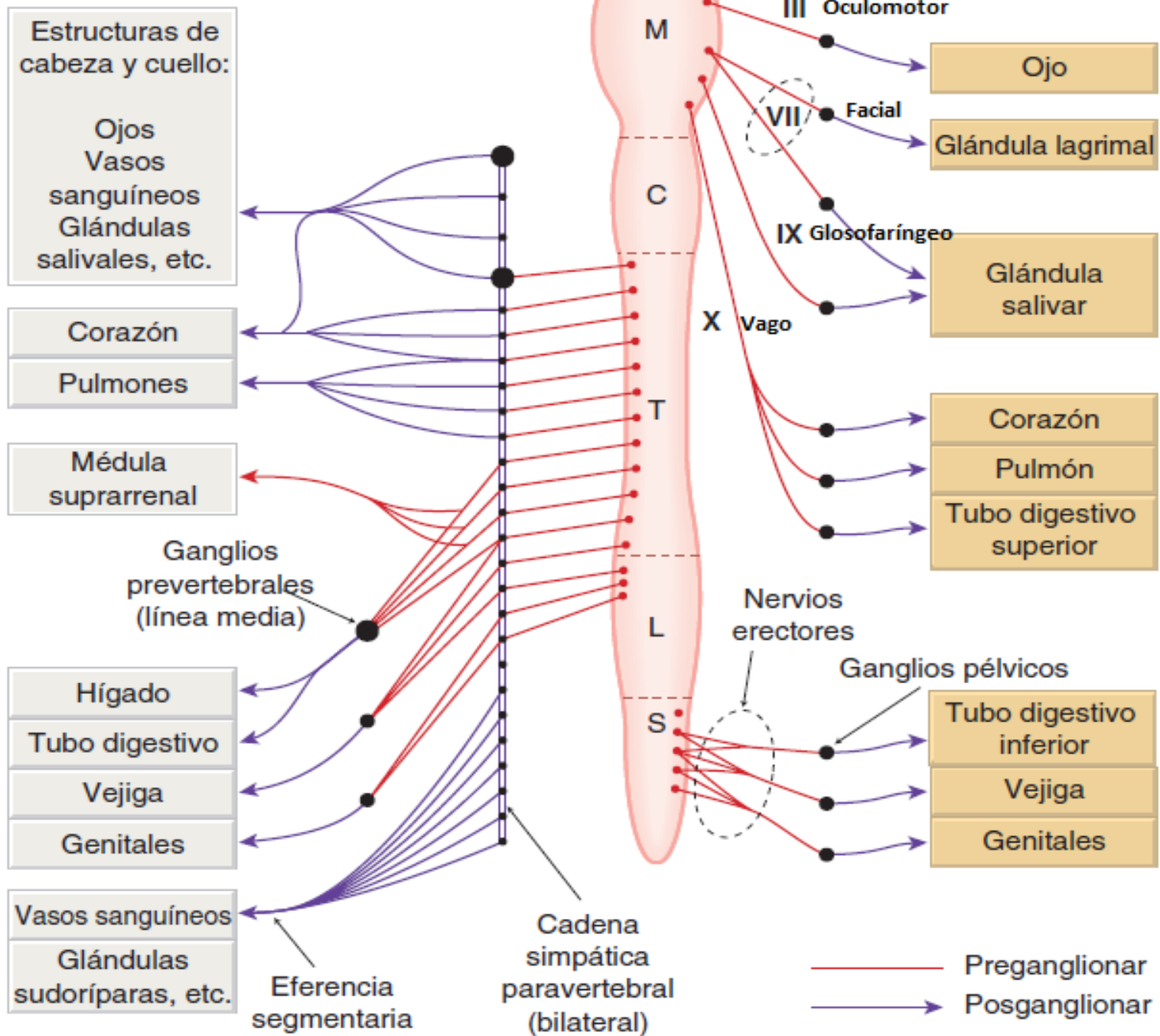
Parasympathetic

Sympathetic

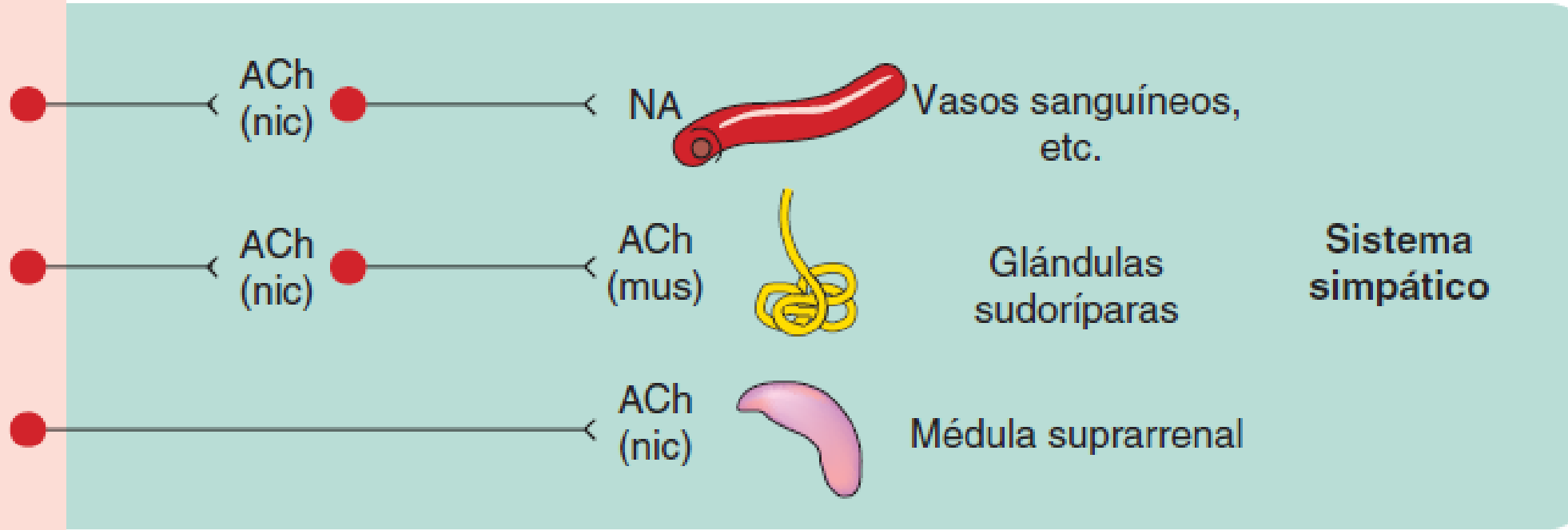
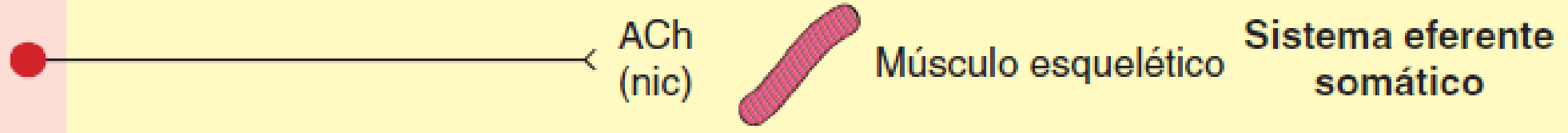


Simpático

Parasimpático



SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



Los principales efectos del sistema nervioso autónomo

Órgano	Efecto simpático	Tipo de receptor adrenérgico ^a	Efecto parasimpático	Tipo de receptor colinérgico ^a
Corazón				
Nodo sinusal	Frecuencia ↑	β_1	Frecuencia ↓	M_2
Músculo auricular	Fuerza ↑	β_1	Fuerza ↓	M_2
Nodo auriculoventricular	Automaticidad ↑	β_1	Velocidad de conducción ↓ Bloqueo auroventricular	M_2 M_2
Músculo ventricular	Automaticidad ↑ Fuerza ↑	β_1	Sin efecto	M_2
Vasos sanguíneos				
Arteriolas				
Coronarias	Constricción	α	Sin efecto	—
Músculo	Dilatación	β_2	Sin efecto	—
Vísceras, piel y cerebro	Constricción	α	Sin efecto	—
Tejido eréctil	Constricción	α	Dilatación	M_3^b
Glándulas salivales	Constricción	α	Dilatación	M_3^b

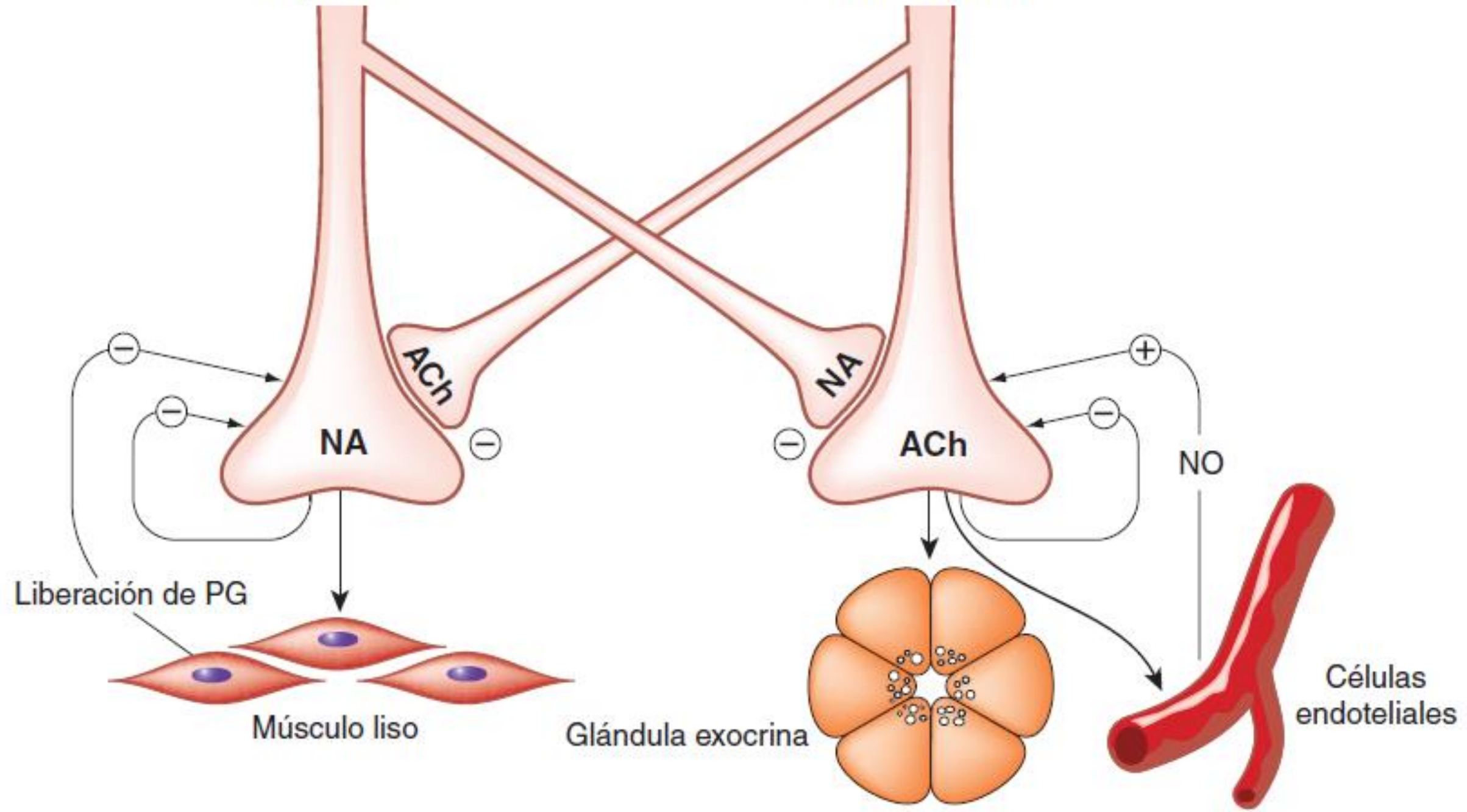
Los principales efectos del sistema nervioso autónomo (cont.)

Órgano	Efecto simpático	Tipo de receptor adrenérgico ^a	Efecto parasimpático	Tipo de receptor colinérgico ^a
Venas	Constricción Dilatación	α β_2	Sin efecto Sin efecto	–
Viscera				
Bronquios				
Músculo liso	No tiene inervación simpática, pero se dilata con la adrenalina circulante	β_2	Constricción	M_3
Glándulas	Sin efecto	–	Secreción	M_3
Tubo digestivo				
Músculo liso	Motilidad ↓	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Motilidad ↑	M_3
Esfínteres	Constricción	α_2, β_2	Dilatación	M_3
Glándulas	Sin efecto	–	Secreción Secreción de ácido gástrico	M_3 M_1
Vejiga	Relajación Contracción del esfínter	β_2 α_1	Contracción Relajación del esfínter	M_3 M_3
Útero				
Grávido	Contracción	α	Variable	–
No grávido	Relajación	β_2		
Órganos sexuales masculinos	Eyaculación	α	Erección	M_3
Ojo				
Pupila	Dilatación	α	Constricción	M_3
Músculo ciliar	Relajación (leve)	β	Contracción	M_3
Piel				
Glándulas sudoríparas	Secreción (fundamentalmente colinérgica a través de receptores M_3)	–	Sin efecto	
Complejo pilomotor	Piloerección	α	Sin efecto	–
Glándulas salivales	Secreción	α, β	Secreción	M_3
Glándulas lacrimales	Sin efecto	–	Secreción	M_3
Riñón	Secreción de renina	β_1	Sin efecto	–
Higado	Glucogenólisis Gluconeogenia	α, β_2	Sin efecto	

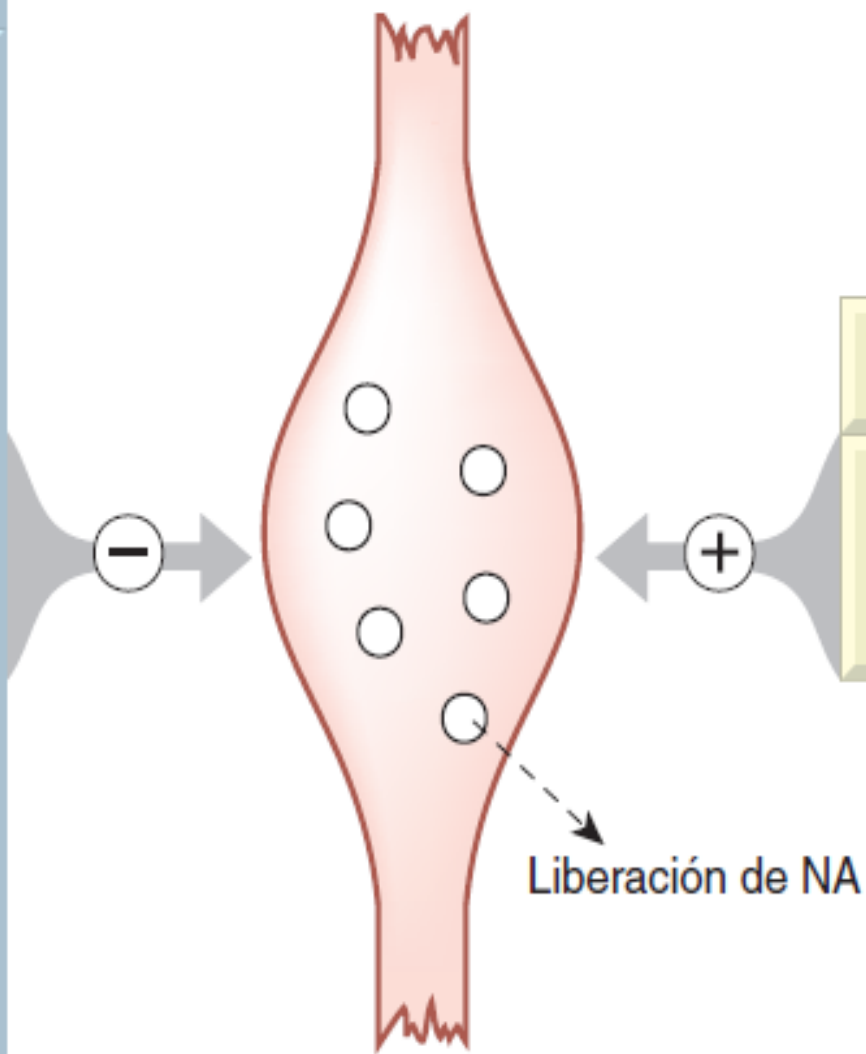
Modulación Pre sináptica

Simpático

Parasimpático



Mediador	Tipo de receptor
ACh	Muscarínico
N/A	α_2
5-HT	5-HT ₁
Adenosina	P ₁
PGE	EP
Histamina	H ₂
Encefalina	δ
Dopamina	D ₂
ATP	P ₂
Endocannabinoides	CBI



Tipo de receptor	Mediador
β_2	A
AT ₁	Angiotensina II

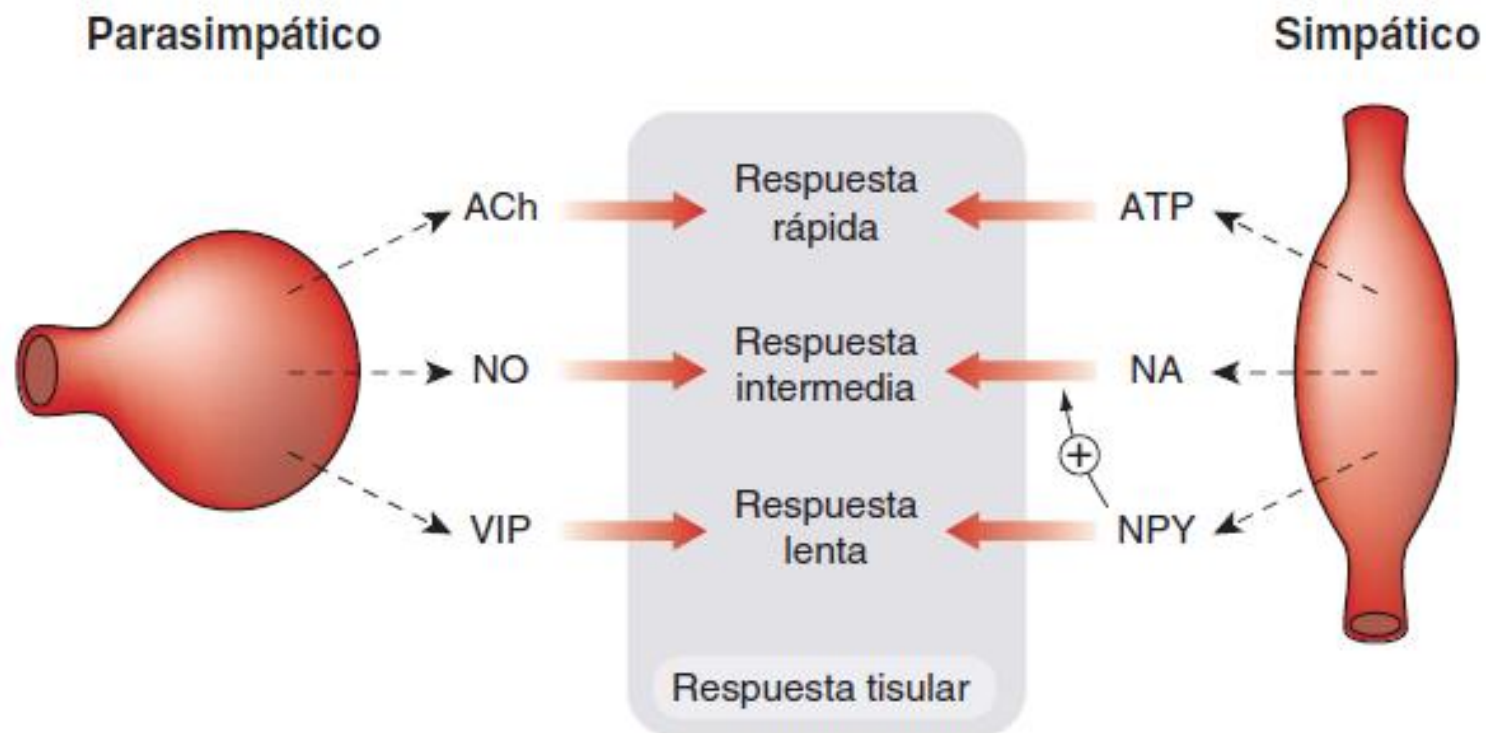
Modulación Post sináptica y cootransmisores

Tabla 9.2 Ejemplos de transmisores y cotransmisores no noradrenérgicos ni colinérgicos del sistema nervioso periférico

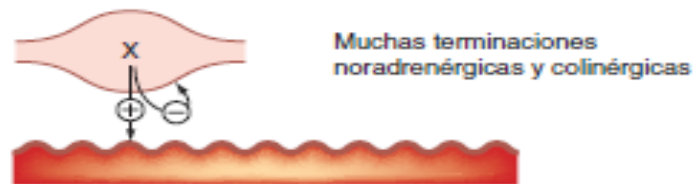
Transmisor	Localización	Función
No peptídicos		
ATP	Neuronas simpáticas posganglionares (p. ej., vasos sanguíneos, conducto deferente)	Despolarización/contracción rápida de células musculares lisas
GABA, 5-hidroxitriptamina	Neuronas entéricas	Reflejo peristáltico
Dopamina	Algunas neuronas simpáticas (p. ej., riñón)	Vasodilatación
Óxido nítrico	Nervios pélvicos Nervios gástricos	Erección Vaciado gástrico
Peptidos		
Neuropéptido Y	Neuronas simpáticas posganglionares (p. ej., vasos sanguíneos)	Favorece el efecto constrictor de la NA; inhibe la liberación de noradrenalina
Péptido intestinal vasoactivo	Nervios parasimpáticos de las glándulas salivales Inervación NANC del músculo liso de las vías respiratorias	Vasodilatación; cotransmisor con acetilcolina Broncodilatación
Gonadoliberina	Ganglios simpáticos	Despolarización lenta; cotransmisor con acetilcolina
Sustancia P	Ganglios simpáticos Neuronas entéricas	Despolarización lenta Cotransmisor con acetilcolina
Péptido relacionado con gen de calcitonina	Neuronas sensitivas no mielinizadas	Vasodilatación; extravasación vascular; inflamación neurógena

NANC, no noradrenérgicos no colinérgicos.

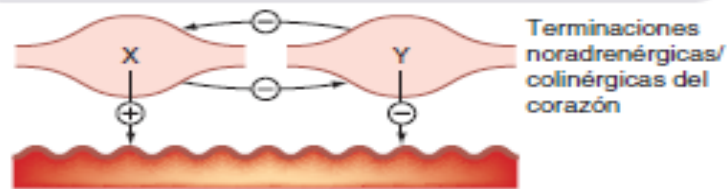
Los principales cotransmisores de las neuronas parasimpáticas y simpáticas posganglionares. Generalmente, los diferentes mediadores inducen respuestas rápidas, intermedias y lentas en el órgano efector. ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina; NO, óxido nítrico; NPY, neuropéptido Y; VIP, péptido intestinal vasoactivo.



A Inhibición presináptica



B Inhibición presináptica heterótropa



C Sinergia postsináptica

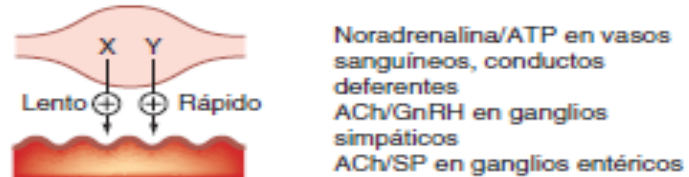
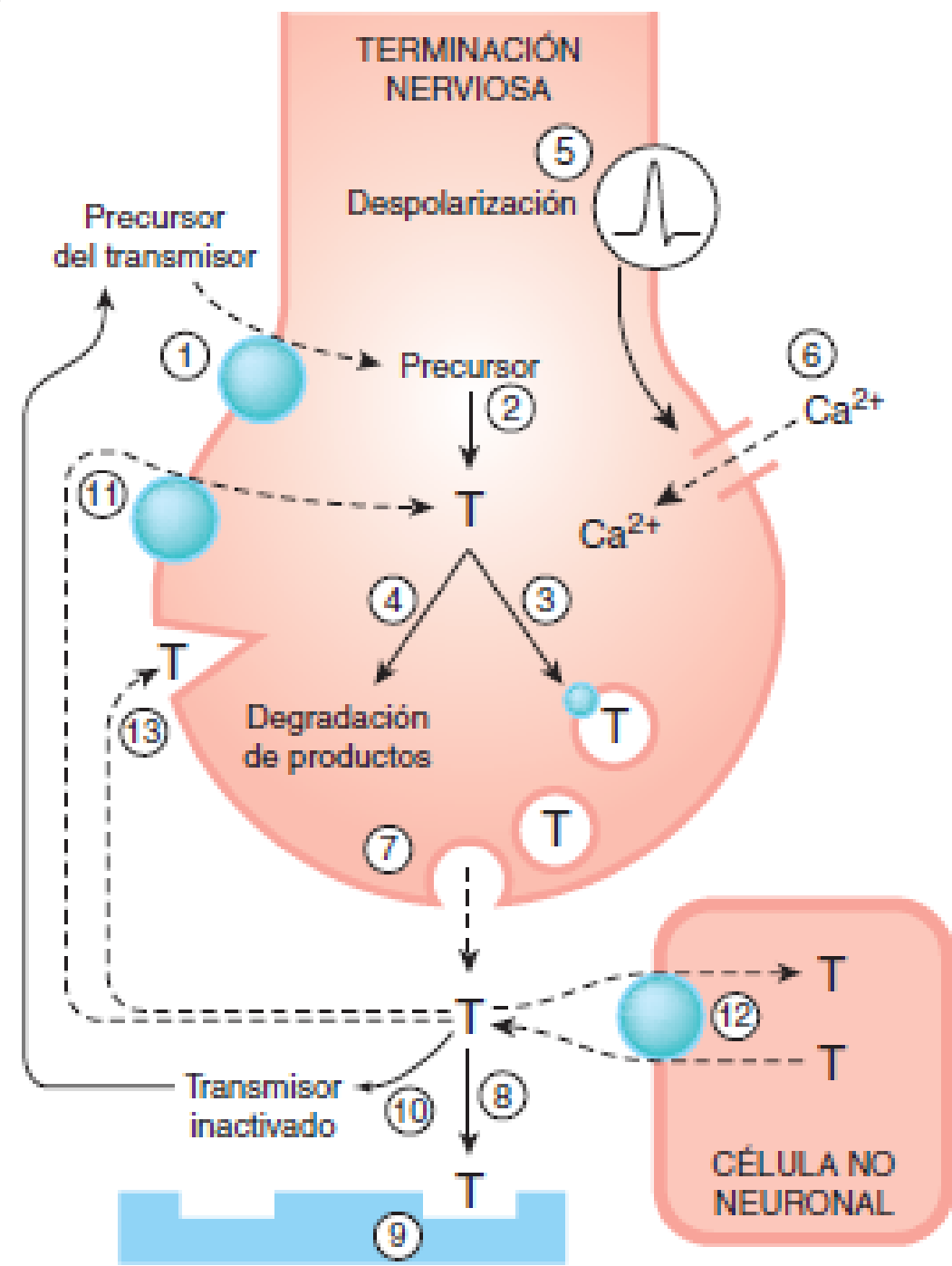


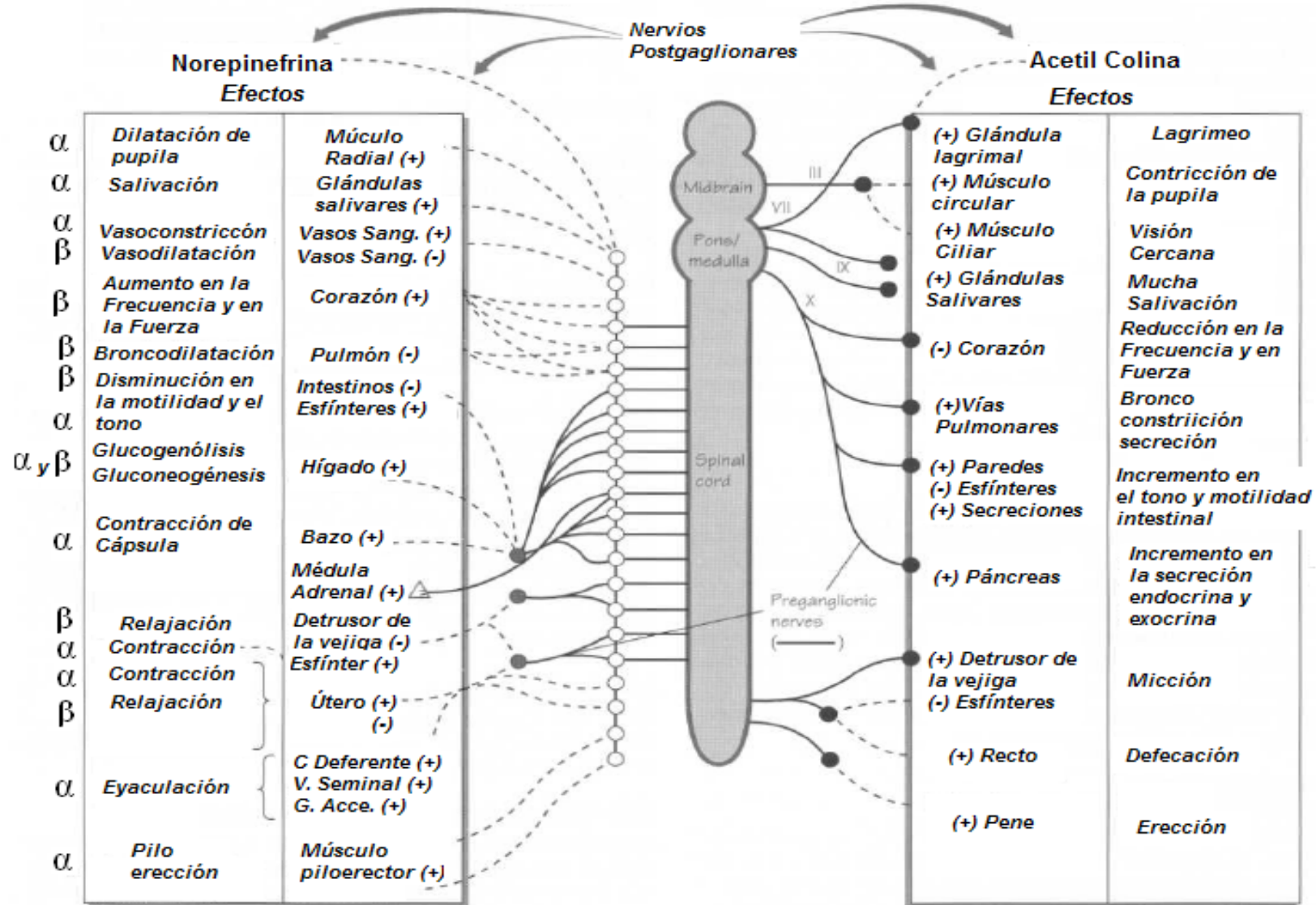
Figura 9.8 Cotransmisión y neuromodulación: algunos ejemplos. **A** Inhibición presináptica. **B** Inhibición presináptica heterotópica. **C** Sinergia postsináptica. ACh, acetilcolina; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas (hormona liberadora de hormona luteinizante); NPY, neuropéptido Y; SP, sustancia P; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

Transmisión Neuro - Química



Simpático

Parasimpático



Transmisión Colinérgica

Receptores Colinérgicos

- **Localización:** pre y post sináptica
- **Nicotínicos (nSChR)** acoplados a canales catiónicos
 - Median la transmisión sináptica pre ganglionar simpática y parasimpática y en placa muscular
- **Muscarínicos (mAChR)** acoplados a proteínas G
 - Median los efectos colinérgicos en las sinapsis parasimpáticas post ganglionares.

Receptores Nicotínicos

nAChR

Musculares

Ganglionares

SNC

Tabla 10.1 Subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos^a

	Tipo de músculo	Tipo de ganglios	Tipo en el SNC		Comentarios
Principal forma molecular	($\alpha 1$) ₂ $\beta 1 \delta \epsilon$ (forma adulta)	($\alpha 3$) ₂ ($\beta 4$) ₃	($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃	($\alpha 7$) ₅	–
Localización sináptica principal	Unión neuromuscular esquelética: fundamentalmente postsináptica	Ganglios autónomos: fundamentalmente postsináptica	Muchas regiones encefálicas: pre- y postsináptica	Muchas regiones encefálicas: pre y postsináptica	–
Respuesta de la membrana	Excitación Aumento de la permeabilidad catiónica (fundamentalmente a Na ⁺ , K ⁺)	Excitación Aumento de la permeabilidad catiónica (fundamentalmente a Na ⁺ , K ⁺)	Excitación pre- y postsináptica. Aumento de la de la permeabilidad catiónica (fundamentalmente a Na ⁺ , K ⁺)	Excitación pre y postsináptica Aumento de la permeabilidad a Ca ²⁺	El receptor ($\alpha 7$) ₅ induce una entrada importante de Ca ²⁺ , lo que desencadena la liberación de transmisor
Agonistas	Acetilcolina Carbacol Succinilcolina	Acetilcolina Carbacol Nicotina Epibatidina Dimetilfenil-piperacinio	Nicotina Epibatidina Acetilcolina Citosina	Epibatidina Dimetilfenil-piperacinio	($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃ es el «receptor de nicotina» en el cerebro (Véase cap. 34)
Antagonistas	Tubocurarina Pancuronio Atracurio Vecuronio α -bungarotoxina α -conotoxina	Mecamilamina Trimetafán Hexametonio α -conotoxina	Mecamilamina Metilaconitina	α -bungarotoxina α -conotoxina Metilaconitina	

Receptores Muscarínicos

mAChR

M1 (nerviosos): sinapsis post ganglionares

M2 (Cardíacos): reducen fuerza y frecuencia de
contracción

M3 (glandulares): inducen secreción, contracción
musculo liso visceral y relajación vascular

M4 y M5 (SNC)

Los receptores con numeración impar (M_1 , M_3 y M_5) se acoplan a proteínas G_q para activar la vía de inositol fosfato.

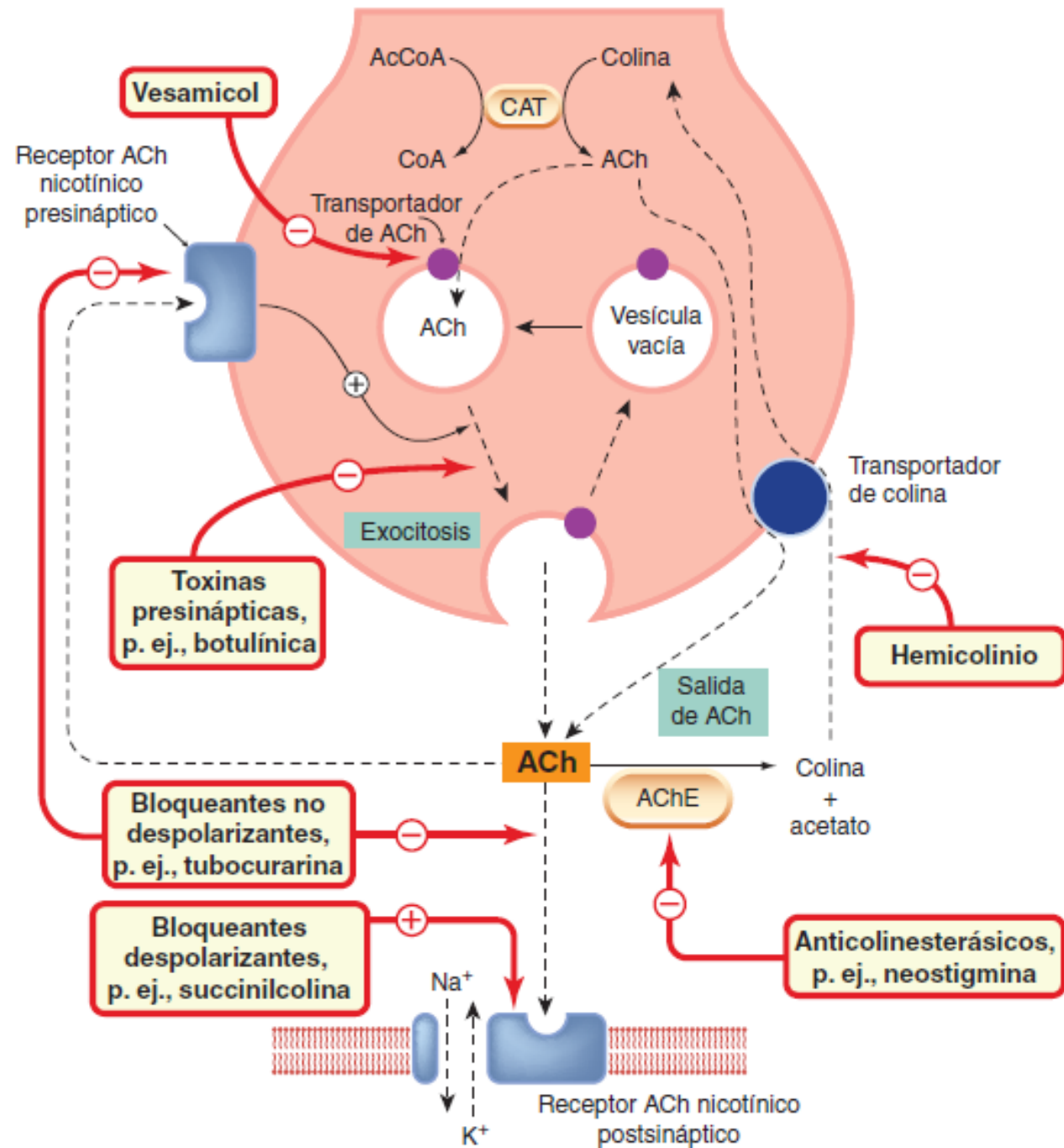
Los receptores con numeración par (M_2 y M_4) inhiben la adenilato ciclasa a través de G_i y, por tanto, reducen las concentraciones intracelulares de AMPc

Tabla 10.2 Subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos^a

	M ₁ («nerviosos»)	M ₂ («cardíacos»)	M ₃ («glandulares/ músculo liso»)	M ₄	M ₅
Localizaciones principales	Ganglios autónomos Glándulas: gástricas, salivales, etc. Corteza cerebral	Corazón: aurícula Músculo liso: tubo digestivo SNC: muy distribuido	Glándulas exocrinas: gástricas, salivales, etc. Músculo liso: tubo digestivo, ojo, vías respiratorias, vejiga Vasos sanguíneos: endotelio SNC	SNC	SNC: expresión muy localizada en la sustancia negra Glándulas salivales Iris/músculo ciliar
Respuesta celular	↑ IP ₃ , DAG Despolarización Excitación (ppse lento) ↓ Conductancia K ⁺	↓ Inhibición de AMPc ↓ Conductancia de Ca ²⁺ ↓ Conductancia de K ⁺	↑ Estimulación de IP ₃ ↑ [Ca ²⁺] _i	↓ Inhibición de AMPc	↑ Excitación de IP ₃
Respuesta funcional	Excitación del SNC (¿memoria?) Secreción gástrica	Inhibición cardíaca Inhibición nerviosa Efectos muscarínicos centrales (p. ej., temblores, hipotermia)	Secreción gástrica, salival Contracción de músculo liso gastrointestinal Acomodación ocular Vasodilatación	Estímulo de la locomoción	Desconocida
Agonistas (no selectivos, excepto aquellos en cursiva). Véase también tabla 10.3	Acetilcolina Carbacol Oxotremorina <i>McNA343</i> <i>Talsaclidina</i>	Igual que M ₁	Igual que M ₁	Igual que M ₁	Igual que M ₁
Antagonistas (no selectivos, excepto aquellos en cursiva). Véase también tabla 10.5	Atropina Diciclooverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio <i>Pirincepina</i> <i>Toxina de mamba MT7</i>	Atropina Diciclooverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio Galamina	Atropina Diciclooverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio <i>Darifenacina</i>	Atropina Diciclooverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio <i>Toxina de mamba MTS</i>	Atropina Diciclooverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio

Figura 10.2 Acontecimientos y lugares de acción de los fármacos en una sinapsis colinérgica nicotínica. Se aprecia cómo actúa la acetilcolina (ACh) sobre un receptor nicotínico postsináptico que controla un canal catiónico (p. ej., en la sinapsis neuromuscular o ganglionar) y también sobre un receptor nicotínico presináptico, que favorece la liberación de ACh durante la actividad sináptica mantenida. La terminación nerviosa contiene además colinesterasa (que no se ha representado); cuando se inhibe esta enzima, aumenta la cantidad de ACh libre y la velocidad de salida de la ACh con el transportador de colina. En condiciones normales, esta salida de ACh es insignificante. En las uniones colinérgicas muscarínicas (p. ej., el corazón, el músculo liso, las glándulas exocrinas), tanto los receptores postsinápticos como los presinápticos (inhibidores) son de tipo muscarínico.

AcCoA, acetil coenzima A;
 AChE, acetilcolinesterasa; CAT, colina acetiltransferasa; CoA, coenzima A.



Parasimpaticomiméticos

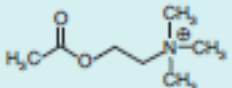
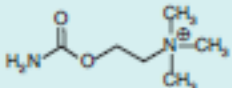
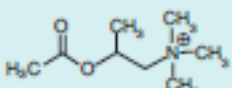
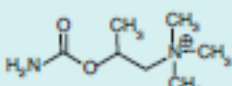
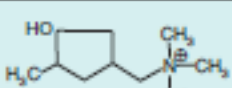
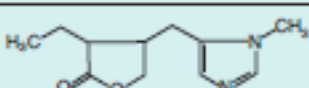
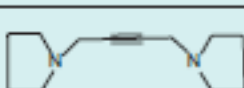
Agonistas Directos

- Acetilcolina (Ach)
- Metacolina
- Carbacol
- Betanecol
- Pilocarpina

Agonistas Indirectos

- Fisostigmina
- Neostigmina
- Edrofonium
- Piridostigmina y Demecarium
- Carbamatos (carbaril)
- Oganofosforados

Tabla 10.3 Agonistas muscarínicos

Fármaco	Estructura	Especificidad por los receptores		Hidrólisis por la acetilcolinesterasa	Aplicaciones clínicas
		Muscarínicos	Nicotínicos		
Acetilcolina		+++	+++	+++	Ninguna
Carbacol		++	+++	-	Ninguna
Metacolina		+++	+	++	Ninguna
Betanecol		+++	-	-	Hipotonia vesical ^a y gastrointestinal
Muscarina		+++	-	-	Ninguna ^b
Pilocarpina		++	-	-	Glaucoma
Oxotremorina		++	-	-	Ninguna

^aEs necesario asegurarse antes de que el cuello vesical no está obstruido.

^bCausa de intoxicación por setas.

Agonistas Nicotínicos

- Nicotina
- Lobelina
- Dimetilfenilpiperacino

Parasimpaticolíticos

Antagonistas Muscarínicos

- Atropina
- Escopolamina (hiocina)
- Propantileno
- Glicopirrolato
- Tropicamida
- Isopropamida
- Pirenzepina
- Ipratropio
- Cilopentolato y Tropicamida
- Oxibutinina, tolterodina y darifenacina

Tabla 10.5 Antagonistas muscarínicos^a

Compuesto	Propiedades farmacológicas	Aplicaciones clínicas	Observaciones
Atropina	Antagonista no selectivo Buena absorción oral Estimulante del SNC	Complemento en anestesia (reducción de secreciones, broncodilatación) Intoxicación por anticolinesterásicos Bradicardia Hipermotilidad gastrointestinal (espasmolítico)	Alcaloide de belladona Principales efectos secundarios: retención urinaria, xerostomía, visión borrosa Dicicloverina (diciplomida) es parecida y se usa fundamentalmente como espasmolítico
Hioscina (escopolamina)	Parecidas a las de atropina Depresor del SNC	Como atropina Cinetosis	Alcaloide de belladona Produce sedación; otros efectos secundarios como atropina
Metonitrato de atropina	Parecidas a las de atropina, pero se absorbe mal y carece de efectos sobre el SNC Importante actividad como bloqueante ganglionar	Fundamentalmente para la hipermotilidad gastrointestinal	Derivado de amonio cuaternario. Tiotropio es un fármaco similar. Fármacos similares: butilbromuro de hioscina, propantelina
Ipratropio	Parecidas a las de metonitrato de atropina No inhibe la limpieza mucociliar de los bronquios	Inhalado para el asma, bronquitis	Compuesto de amonio cuaternario
Tropicamida	Parecidas a las de atropina Puede elevar la presión intraocular	Uso oftálmico para producir midriasis y cicloplejía (en colirio) Acción breve	–
Ciclopentolato	Parecidas a las de tropicamida	Como tropicamida (acción prolongada)	–
Pirenzepina	Selectivo para receptores M ₁ Inhibe la secreción gástrica actuando sobre las células ganglionares Pocos efectos sobre músculo liso o en el SNC	Úlcera péptica	Menos efectos secundarios que otros antagonistas muscarínicos Desbancado en gran medida por otros antiulcerosos (véase capítulo 25)
Darifenacina	Selectiva para receptores M ₃	Incontinencia urinaria	Menor número de efectos secundarios

^aVéase estructura química en Hardman J G, Limbird L E, Gilman A G, Goodman-Gilman A et al. 2001 Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 10th edn. McGraw-Hill, New York.

Antagonistas Nicotínicos

- Hexametonio
- Trimetafan
- Mecamilamina

Tabla 10.6 Agonistas y antagonistas de los receptores nicotínicos

Fármacos	Lugar principal	Tipo de acción	Observaciones
Agonistas			
Nicotina	Ganglios autónomos SNC	Estimulación y después bloqueo Estimulación	Véase capítulo 43 Para conocer los efectos sobre el SNC, véase capítulo 43
Lobelina	Ganglios autónomos Terminaciones nerviosas sensitivas	Estimulación Estimulación	– –
Epibatidina	Ganglios autónomos, SNC	Estimulación	Aislada a partir de la piel de una rana Muy potente. Sin aplicaciones clínicas
Succinilcolina	Unión neuromuscular	Bloqueo por despolarización	Se utiliza clínicamente como relajante muscular
Decametonio	Unión neuromuscular	Bloqueo por despolarización	Sin aplicaciones clínicas
Antagonistas			
Hexametonio	Ganglios autónomos	Bloqueo de transmisión	Sin aplicaciones clínicas
Trimetafán	Ganglios autónomos	Bloqueo de transmisión	Hipotensión en cirugía (apenas se usa)
Tubocurarina	Unión neuromuscular	Bloqueo de transmisión	Actualmente apenas se usa
Pancuronio Atracurio Vecuronio	Unión neuromuscular	Bloqueo de transmisión	Muy empleados como miorelajantes en cirugía

Transmisión Noradrenérgica

Los receptores adrenérgicos están acoplados a proteínas G:

- $\alpha 1$ están acoplados a la fosfolipasa C y ejercen los efectos por liberación de Ca^{++} intracelular
- $\alpha 2$ están acoplados negativamente a la adenilato ciclasa y reducen la formación de AMPc además de inhibir los canales Ca^{++}
- Los tres tipos de receptores β actúan estimulando la adenilato ciclasa.

Tabla 11.1 Características de los receptores adrenérgicos

	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Tejidos y efectos					
Músculo liso:					
Vasos sanguíneos	Contracción	Contracción/dilatación	–	Dilatación	–
Bronquios	Contracción	–	–	Dilatación	–
Aparato digestivo	Relajación	Relajación (efecto presináptico)	–	Relajación	–
Esfínteres digestivos	Contracción	–	–	–	–
Útero	Contracción	–	–	Relajación	–
Detrusor vesical	–	–	–	Relajación	–
Esfínter vesical	Contracción	–	–	–	–
Aparato seminal	Contracción	–	–	Relajación	–
Iris (músculo radial)	Contracción	–	–	–	–
Músculo ciliar	–	–	–	Relajación	–
Corazón					
Frecuencia	–	–	Incremento	Incremento ^a	–
Fuerza de contracción	–	–	Incremento	Incremento ^a	–
Músculo esquelético					
	–	–	–	Temblor Aumento de la masa muscular y la velocidad de contracción Glucogenólisis	Termogenia
Hígado					
	Glucogenólisis	–	–	Glucogenólisis	–
Grasa					
	–	–	–	–	Lipólisis Termogenia
Islotes pancreáticos					
	–	Reducción de la secreción de insulina	–	–	–
Terminaciones nerviosas					
Adrenérgicas	–	Disminución de la liberación	–	Aumento de la liberación	–
Colinérgicas	–	Disminución de la liberación	–	–	–

Tabla 11.1 Características de los receptores adrenérgicos (*cont.*)

	α_1	α_2	β_1	β_2	β_3
Glándula salival	Liberación de K^+	–	Secreción de amilasa	–	–
Plaquetas	–	Agregación	–	–	–
Mastocitos	–	–	–	Inhibición de la liberación de histamina	–
Tronco del encéfalo	–	Inhibición de la descarga simpática	–	–	–
Segundos mensajeros y efectores	Activación de fosfolipasa C ↑ trifosfato de inositol ↑ diacilglicerol ↑ Ca^{2+}	↓ AMPc ↓ Canales de calcio ↑ Canales de potasio	↑ AMPc	↑ AMPc	↑ AMPc
Orden de potencia agonista	NA \geq A \gg ISO	A > NA \gg ISO	ISO > NA > A	ISO > A > NA	ISO > NA = A
Agonistas selectivos	Fenilefrina, metoxamina	Clonidina, clenbuterol	Dobutamina, xamoterol	Salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol	BRL 37344
Antagonistas selectivos	Prazosina, doxazocina	Yohimbina, idazoxán	Atenolol, metoprolol	Butoxamina	–

A, adrenalina; ISO, isoproterenol; NA, noradrenalina.

^aComponente minoritario en condiciones normales, aunque puede aumentar en la estimulación cardíaca.

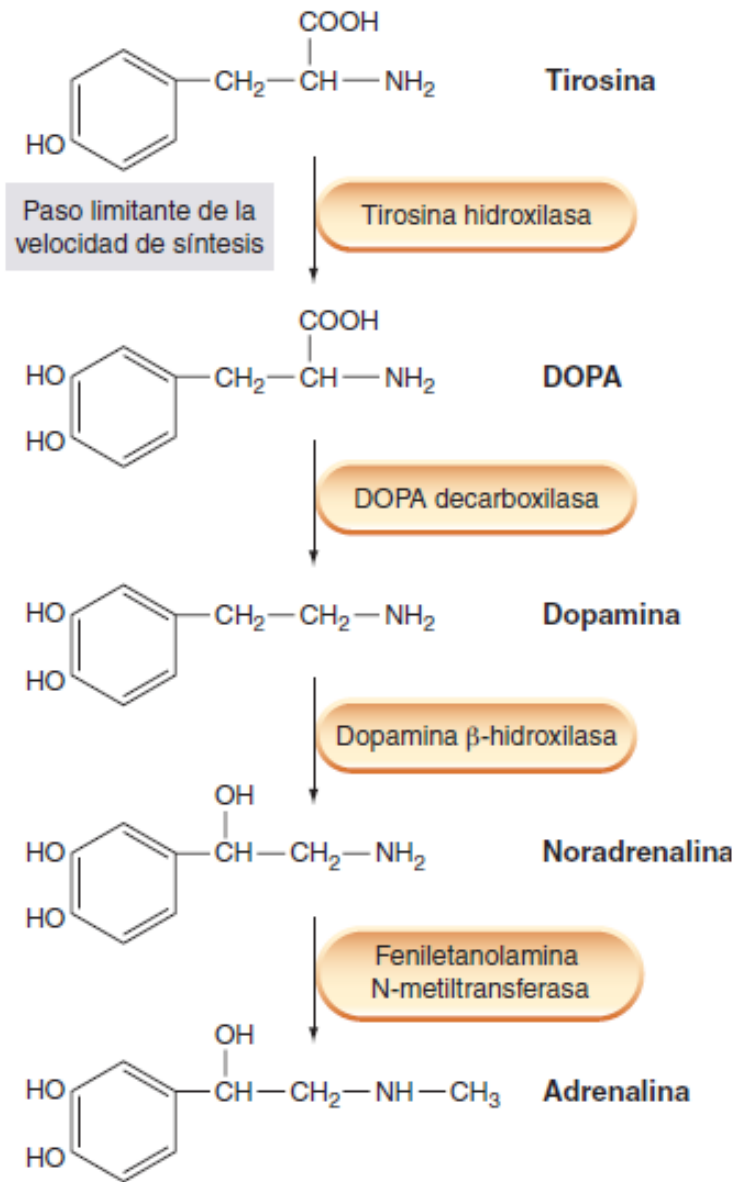


Figura 11.2 Biosíntesis de las catecolaminas. (DOPA, dihidroxifenilalanina).

Simpaticomiméticos

Agonistas α y β no selectivos

- Epinefrina,
- Norepinefrina
- Dopamina
- Dobutamina

Agonistas α_1 selectivos

- Efedrina
- Fenilefrina
- Metoxamina y Metaraminol
- Fenilpropanolamina
- Pseudoefedrina
- Etilefrina
- Oximetazolina
- Fentetramina
- Tetrahidrozolina
- Xilometazolina
- Nafazolina

Agonistas β_1 y β_2

- Isoproterenol

Agonistas β_2

- Clembuterol
- Fenoterol
- Formoterol
- Isoetarina
- Metaproterenol
- Pirbuterol
- Salbutamol
- Terbutalina
- Tulobuterol

Simpaticolíticos

Antagonistas α_1 y α_2

- Fenoxibenzamina
- Fentolamina

Antagonistas $\alpha 1$ selectivos

- Prazosin
- Terazosin
- Alfuzosin

Antagonistas α_2 selectivos

- Yohimbina
- Atipamezol

Antagonistas β_1 y β_2

- Propanolol
- Nadolol
- Pindolol
- Timolol
- Betaxolol

Antagonistas β_1

- Atenolol
- Metoprolol
- Sotalol