

APUNTE DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Los sistemas maestros de control del cuerpo son el sistema nervioso y el sistema endocrino:

El sistema nervioso (SN) junto con el sistema endocrino (SE) juegan roles fundamentales en la mantención de la homeostasis del ser humano. Ambos sistemas coordinan y controlan las funciones somáticas, viscerales y metabólicas del organismo. SN puede responder muy rápidamente (en fracciones de segundos) a través de vías nerviosas utilizando potenciales de acción y luego neurotransmisores para la comunicación interneuronal ó con sus efectores. El SE en cambio responde lentamente (puede tardar horas ó días) a un estímulo dado utilizando hormonas que normalmente pasan al torrente sanguíneo antes de unirse a su efector.

El sistema nervioso periferico lleva y trae información al SNC:

El sistema nervioso periferico esta compuesto por: el sistema nervioso somatico; el sistema nervioso autonomo y el sistema somatosensorial.

El sistema nervioso somatico controla la actividad de la musculatura estriada a través de los nervios craneales y raquideos. El sistema nervioso autonomo controla la actividad de la musculatura lisa, el corazón y las glandulas a traves de los sistemas simpatico, parasimpatico y enterico. El sistema somatosensorial percibe las sensaciones externas e internas y envia numerosas aferencias hacia el SNC para informarle sobre lo que esta pasando tanto en el medio externo como en el medio interno.

Sistema nervioso autónomo es la parte del sistema nervioso periferico encargada de las funciones automaticas del cuerpo.

La actividad del sistema nervioso autonomo regula las funciones viscerales automaticas del cuerpo tales como secreción glandular, nivel de contracción de musculo liso (en visceras y vasos sanguineos) y regulacion de la actividad cardiaca (cronotropismo , inotropismo dromotropismo)

Cada Via del Sistema Nervioso Autonomico tiene dos neuronas: una neurona preganglionar con su cuerpo ubicado en el SNC y otra postganglionar con su cuerpo ubicado en el ganglio.

Las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas tienen sus cuerpos celulares en el SNC, y hacen sinapsis en los ganglios autonómicos. Los ganglios autonómicos parasimpáticos y entéricos están ubicados en los órganos efectores, mientras que los ganglios autonómicos simpáticos están en la cadena paravertebral. Las neuronas postganglionares tienen su cuerpo celular en los ganglios autonómicos y hacen sinapsis en su órgano efector (e.g. Corazón, arteriolas, glándulas sudoríparas). Fibras eferentes postganglionares simpáticas y parasimpáticas regulan la actividad de las neuronas del SNA entérico.

Cada via del sistema nervioso autonomo presenta dos sinapsis: la primera sinapsis a nivel del ganglio (de tipo colinergica nicotinica) y la segunda sinapsis a nivel del organo efector (de tipo colinergica muscarinica o adrenergica):

En toda sinapsis existe un neurotransmisor liberado desde la membrana presinaptica, que se une a su receptor a nivel de la membrana postsinaptica. Todas las sinapsis ganglionares a nivel del sistema nervioso autonomo son de tipo colinergicas nicotinicas, es decir utilizan acetilcolina como neurotransmisor y su receptor es un receptor colinergico nicotino. No todos los receptores colinergicos son iguales ya que responden diferencialmente a la nicotina y la muscarina. Aquellos receptores colinergicos que responden a nicotina se llaman receptores colinergicos nicotinicos, y aquellos receptores colinergicos que responden a muscarina se llaman receptores colinergicos muscarinicos.

Las Sinapsis Colinérgicas Muscarínicas corresponden a la segunda sinapsis de una vía parasimpática y esta a nivel del órgano efector

Ach es el neurotransmisor más común de fibras postganglionares parasimpáticas y el receptor de Ach en el elemento postsináptico es de tipo colinérgico muscarínico dado que responde a agonistas muscarínicos y no a nicotina.

Los receptores muscarínicos son bloqueados por atropina.

Los receptores muscarínicos activados por Ach pueden tener efectos estimulatorios o inhibitorios dependiendo del receptor que es estimulado (y del órgano blanco donde el receptor está presente).

Las sinapsis colinérgicas muscarínicas activadoras están presentes en: músculo liso (estómago, intestinos, vejiga, bronquiólo) excepto músculo liso vascular y en glándulas.

Los efectos excitatorios colinérgicos muscarínicos pueden ocurrir por varios mecanismos:

Cuando la molécula de Ach se une al receptor colinérgico muscarínico, pueden ocurrir efectos excitatorios como por ejemplo la transmisión de un potencial de acción, contracción del músculo o secreción glandular.

Existen al menos tres mecanismos moleculares posibles:

- 1) Receptor Colinérgico Muscarínico unido a Acetilcolina ! !GNa ! Depolarización del elemento postsináptico ! gatillamiento de un potencial de acción postsináptico ! contracción muscular
- 2) Receptor Colinérgico Muscarínico unido a Acetilcolina ! !GCa !![Ca 2+] ! contracción muscular o secreción
- 3) Receptor Colinérgico Muscarínico unido a Acetilcolina ! !proteína G !![Ca 2+] ! contracción muscular o secreción

Los efectos inhibitorios colinérgicos muscarínicos ocurren a nivel del corazón dos mecanismos:

Las sinapsis colinérgicas muscarínicas inhibitorias están en el corazón

El vago actúa a nivel del nódulo SA disminuyendo la frecuencia de gatillamiento marcapaso (efecto cronotrópico negativo) y a nivel del nódulo AV disminuyendo la velocidad de conducción del potencial de acción desde aurículas a ventrículos (efecto dromotrópico negativo)

La molécula de Ach se une a un receptor colinérgico muscarínico a nivel del nodo SA y produce bradicardia por los siguientes mecanismos inhibitorios:

- 1) Receptor Colinérgico Muscarínico unido a Acetilcolina ! !proteína Gi ! !adenilato ciclasa ! ![cAMP] intracelular ! !GK ! hiperpolarización ! ! dificultad de llegar al umbral ! ! potenciales de acción ! Bradicardia
- 2) Ach inhibe directamente el canal de Na⁺ marcapaso ! dificultad para llegar al umbral ! ! potenciales de acción ! Bradicardia

Sinapsis Adrenérgicas

Noradrenalina es el neurotransmisor más común de fibras postganglionares simpáticas.

Tiene 4 tipos de receptores adrenérgicos postsinápticos α_1 , α_2 , β_1 , β_2

Los receptores β -adrenérgicos: Agonista (adrenalina) Antagonista (fenoxibenzamina)

Mecanismo β_1 : receptor β -adrenérgico unido a Noradrenalina ! !proteína G ! !fosfolipasa C !!IP3 intracelular.

Mecanismo β_2 : receptor β -adrenérgico unido a Noradrenalina ! !proteína Gi ! !adenilato ciclasa ! !cAMP intracelular.

Receptores β -adrenérgicos: Agonista (Isoproterenol) Antagonista (propanolol)

Mecanismo: receptor β -adrenérgico unido a Noradrenalina ! !proteína G ! !adenilato ciclasa !!cAMP intracelular.

cAMP estimulado por receptores β -adrenérgicos activa la proteína kinasa A.

Esta última (proteína kinasa A) fosforila una variedad de proteínas para ejercer sus funciones: 1) fosforila canales de Ca^{2+} en células ventriculares, ! GCa^{2+} ! ! contracción muscular cardíaca (efecto inotrópico positivo)

2) fosforila fosfolambano ! ! bomba de Ca^{2+} y reduce la duración de la contracción muscular 3) fosforila canales iónicos que acortan la duración de la depolarización marcapaso y acortan la duración del potencial de acción

receptores β_2 Músculo liso (excepto bronquial) (!IP3)

receptores β_2 Membrana presináptica, adipocitos, plaquetas y músculo liso (!cAMP) receptores β_1 Corazón, riñón, adipocitos (!cAMP)

receptores β_1 Músculo liso vascular y bronquial, TG (!cAMP)

Normalmente los !IP3 y de !cAMP ! $[Ca^{2+}]$ que resulta en exocitosis y secreción ó en contracción muscular. No obstante el !cAMP en receptores β_2 produce relajación muscular.

Una disminución de [cAMP] inactivará la secreción y relajará la musculatura.

Receptores β_1 : tienen la misma afinidad por adrenalina y noradrenalina, pero solo noradrenalina esta en concentraciones altas como para activar al receptor

Receptores β_1 : son sensibles a adrenalina y a noradrenalina, pero son mas sensibles que los receptores β_2 .

Receptores β_2 son mas sensibles a adrenalina que a noradrenalina, y son mas sensibles a adrenalina que los receptores β_1 .

Ejemplo: Si adrenalina es baja ! vasodilatación β_2

Si adrenalina es alta ! vasoconstricción β_1

Efectos autonómicos sobre algunos órganos del cuerpo

Órgano Efecto simpático Efecto parasimpático

OJO

Pupila Dilatación Constricción

Musculo ciliar Relajación leve (visión lejana) Constricción (visión cercana)

GLANDULAS Vasoconstricción y secreción Secreción copiosa escasa (en glándulas que secretan enzimas la secreción contiene algunas de ellas)

Sudoríparas Sudación copiosa (colinérgica) Sudación de la palma de las manos

CORAZON

Musculo Aumenta frecuencia Disminuye frecuencia

Aumenta fuerza de la contracción Disminuye fuerza de la contracción

Coronarias Dilata ($\delta 2$) contrae (δ) Dilata

PULMONES

Bronquios Dilata Constricción

INTESTINO

Luz Disminuye peristalsis y tono Aumenta peristalsis y tono

Esfínteres Aumenta tono (mayormente) Relajación (mayormente)

HIGADO Liberación de glucosa Síntesis de glucógeno

RIÑON Disminuye flujo de salida y Ninguna

Secreción de renina

VEJIGA

Músculo detrusor Relajación (leve) Contracción

Trígono vesical Contracción Relajación

PENE Eyaculación Erección

ARTERIOLAS

En vísceras Constricción Ninguno

En músculo Constricción (δ-adrenérgica) Ninguna

Dilatación (δ2 adrenérgica) Ninguna

Dilatación (colinérgica) Ninguna

Piel Constricción Ninguno

SANGRE

Coagulación Aumento Ninguno

Glucosa Aumento Ninguno

Lípidos Aumento Ninguno

METABOLISMO Aumento Ninguno

SUPRARRENALES Secreción Ninguno

ACTIVIDAD MENTAL Aumento Ninguno

Tono Simpático y Parasimpático

Los índices basales de actividad a nivel del sistema nervioso autónomo se conocen como los tonos simpáticos ó parasimpáticos. El valor del tono tiene implicancias en el aumento ó disminución de las actividades del órgano estimulado. Por ejemplo: el tono simpático normal mantiene a las arteriolas siempre constreñidas en la mitad de su diámetro, un aumento del tono simpático implica vasoconstricción y una baja relajación. Si no existiera el tono simpático continuo, este sistema podría causar solo vasoconstricción y nunca vasodilatación.

Otro ejemplo lo da el parasimpático a nivel digestivo: la excisión de las fibras parasimpáticas en la mayor parte del intestino mediante sección vagal produce atonía gástrica con bloqueo peristáltico y constipación, lo que demuestra que en condiciones normales se requiere mucho más el tono parasimpático del intestino. Este tono puede disminuir por acción cerebral e inhibir por tanto la motilidad gastrointestinal ó puede aumentar y promover así un incremento de la actividad gastrointestinal.

Reflejos Autónomos

Muchas de las funciones viscerales del cuerpo se regulan mediante reflejos:

Reflejo barorreceptor

Reflejo secreción gastrointestinal

Reflejo de micción

Reflejos de respuesta sexuales

Reflejo de secreción pancreática

Reflejo de secreción biliar

Reflejo de la excreción de orina renal

Reflejo termorregulador (sudación)

Reflejo de la regulación de la glicemia

Etcetera

Respuesta Simpática al Estrés

- Aumento de la presión arterial
- Aumento del flujo sanguíneo hacia los músculos (en detrimento de riñones e

intestinos)

- Aumento del metabolismo
- Aumento de la glicemia
- Aumento de la glucólisis hepática y muscular
- Aumento de la actividad mental
- Aumento de la coagulación

IRA (rabia) ! Hipotálamo ! Formación reticular y médula ! Descarga simpática

Receptores Adrenérgicos: Localización, efectos y mecanismo de acción

̢-1: Localización: en músculo liso (excepto músculo liso bronquial),

Efectos: excitación (contracción muscular, vasoconstricción)

Mecanismo de acción: formación de IP₃ y aumento del calcio intracelular produce un aumento de la contractibilidad. Son igualmente sensibles a noradrenalina y adrenalina, pero solo noradrenalina está presente en concentraciones suficientemente altas como para activar receptores ̢-1.

̢-2: Localización: en terminales nerviosos presinápticos, plaquetas, células grasas y músculo liso

Efectos: frecuentemente excitación

Mecanismo de acción: activación de la adenilato ciclasa y producción de AMPc.

̢-1: Localización: en el corazón y riñón

Efectos: excitación (tiene efectos cronotrópicos positivos, dromotrópicos positivos, e inotrópicos positivos)

Son más sensibles que receptores tipo ̢ a adrenalina y noradrenalina,

Mecanismo de acción: activación de la adenilato ciclasa y producción de AMPc.

Cronotropismo positivo: Es un aumento en la frecuencia cardíaca. Se produce por un aumento en la velocidad de depolarización de la fase 4 del potencial de acción de marcapaso a nivel del nodo SA. Existen más potenciales de acción debido a que el umbral del potencial de acción será alcanzado más rápidamente, así la frecuencia cardíaca se aumentará. El mecanismo estaría mediado por un aumento en la corriente de entrada de canales lentos de Na⁺ que ocurre en la fase 4.

Dromotropismo positivo: Es un aumento en la velocidad de conducción a través del sistema excitoconductor. Se produce un aumento en la velocidad de conducción a través del nodo AV, disminuyendo el intervalo PR en un ECG. Es decir el retardo que ocurre normalmente en el nodo AV disminuye. Los potenciales de acción son conducidos mas rapidamente desde las aurículas hacia los ventrículos, con lo cual el llenado ventricular puede verse comprometido.

Inotropismo positivo: Es un aumento en la fuerza contractil que ocurre como consecuencia del efecto cronotrópico positivo. El pool de calcio citosólico disponible para contracción ha aumentado, por lo que la fuerza de contracción siguiente a una extrasistole ventricular será mas fuerte palpación (mas calcio ha entrado desde el exterior durante el plateau (fase 2 del potencial de acción ventricular) y mas calcio es acumulado entre cada latido en el retículo sarcoplasmático debido al aumento en la actividad de la bomba de calcio llamada phospholamban.

δ-2: Localización: en músculo liso vascular, músculo liso bronquial y en el tracto GI

Efectos: relajación muscular (vasodilatación, broncodilatación)

Son mas sensibles a adrenalina que a noradrenalina, y son mas sensibles a adrenalina que los receptores δ. Por ejemplo, cuando pequeñas cantidades de adrenalina son liberadas desde la médula adrenal, ocurre una vasodilatación δ-2, pero cuando grandes cantidades de adrenalina son liberadas desde la médula adrenal, vasoconstricción δ ocurre.

Mecanismo de acción: activación de la adenilato ciclasa y producción de AMPc.

Receptores colinérgicos (estimulados por acetilcolina Ach):

Los receptores colinérgicos son activados por acetilcolina. Normalmente funcionan como canales cationicos activados por ligando (el ligando es la acetilcolina). De acuerdo a si son estimulados por nicotina o muscarina son clasificados en colinérgicos nicotínicos ó colinérgicos muscarínicos respectivamente.

Receptores Colinérgicos Nicotínicos: Localización, efectos y mecanismo de acción

Localización: en ganglios autonómicos y en la unión neuromuscular

Los receptores nicotínicos en estos dos sitios no son iguales.

Activados por Ach ó nicotina.

Efectos: excitación (propagación del potencial de acción en el musculo, entrada de calcio y contracción muscular).

Bloqueadores ganglionares (e.g. hexamethonium, trimethaphan) bloquean receptores nicotínicos para Ach, a nivel de los ganglios autonómicos pero no en la unión neuromuscular.

Mecanismo de acción: Los receptores nicotínicos para Ach son canales iónicos para Na⁺ y K⁺.

Receptor Colinérgico Muscarínico: localización, efectos y mecanismo de acción

Localización: en el corazon, musculo liso (excepto musculo liso vascular) y glándulas.

Son activados por Ach y muscarina.

Efectos: inhibición cardíaca (cronotropismo negativo, dromotropismo negativo e inotropismo negativo) y excitación en músculo liso y glándulas.

Atropina bloquea receptores muscarínicos para Ach.

Mecanismo de acción: En el corazón, se inhibe la adenilato ciclasa y la apertura de canales lentos de Na^+ , lo cual enlentece la velocidad de depolarización espontánea marcapasos ó fase 4 del potencial de acción del nodo SA. Esto explica el efecto cronotrópico negativo, debido a que al disminuir la velocidad a la que se alcanza los umbrales para potencial de acción, la frecuencia cardíaca disminuye. El efecto dromotrópico negativo ocurre debido a que se enlentece la velocidad de conducción a través del nodo AV y con ello el intervalo PR del ECG aumenta. Los potenciales de acción son conducidos más lentamente desde las aurículas a los ventrículos. El efecto inotrópico negativo de tipo muscarínico se localiza fundamentalmente a nivel auricular, y se debe a que disminuye la entrada de calcio durante la fase 2 ó plateau del potencial de acción auricular.

En músculo liso y glándulas, estimula la formación de IP_3 y aumenta la concentración de calcio intracelular.

Explicación del efecto inotrópico positivo de digitalis:

Digitalis, aumenta la fuerza de contracción cardíaca debido a que inhibe la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ ubicada a nivel de la membrana plasmática cardíaca (1). Esto produce un aumento en la concentración intracelular de Na^+ , lo cual significa que hay una disminución en la gradiente normal de Na^+ (2). El transportador antiport $\text{Ca}^{2+}-\text{Na}^+$ que retira normalmente el calcio hacia el exterior utilizando la energía de la gradiente de sodio se inhibe (3), causando finalmente un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} (4).