



**Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología**  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Rosario

# Farmacología Aplicada a la Anestesiología

Dr. Luciano Cortiñas

# Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo

# Sistema Nervioso Autónomo

- Síntesis de colinérgicos.
- Síntesis de adrenérgicos.
- Receptores colinérgicos y adrenérgicos.
- Farmacología Ganglionar.

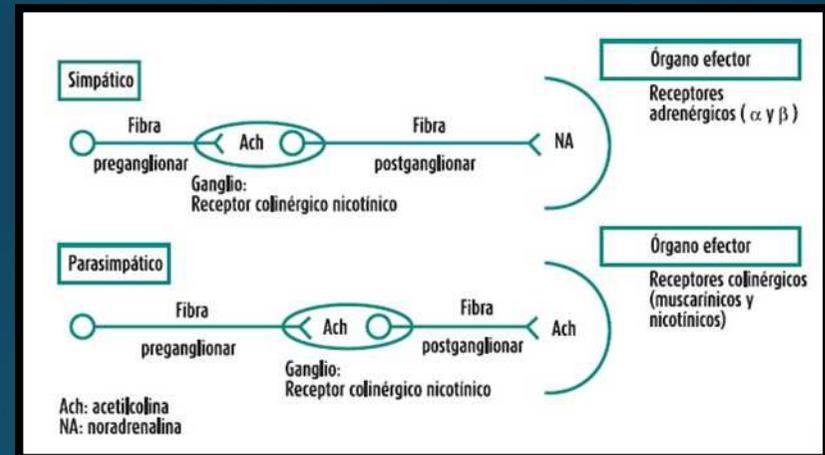
# Mediadores químicos

- **Neuronas Preganglionares:**

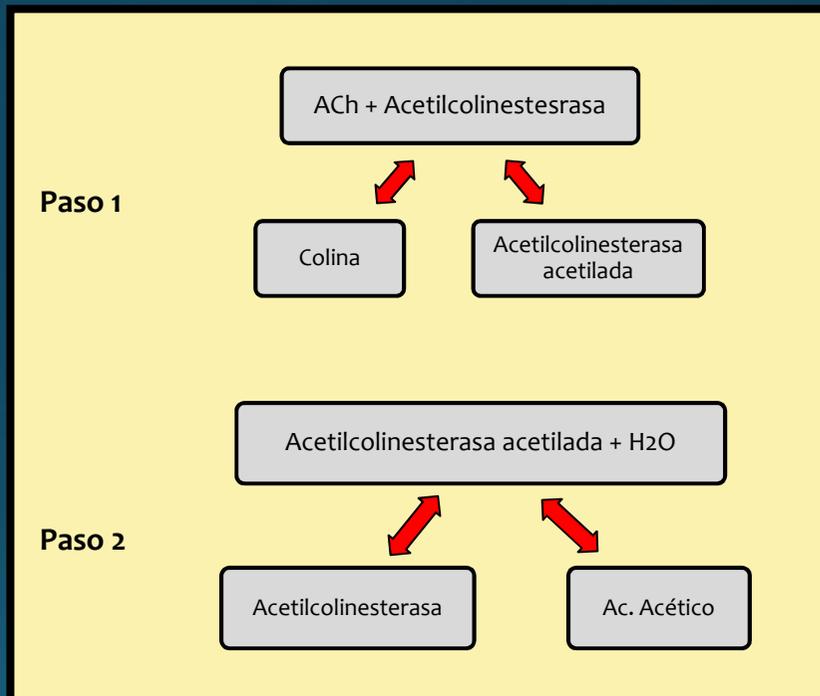
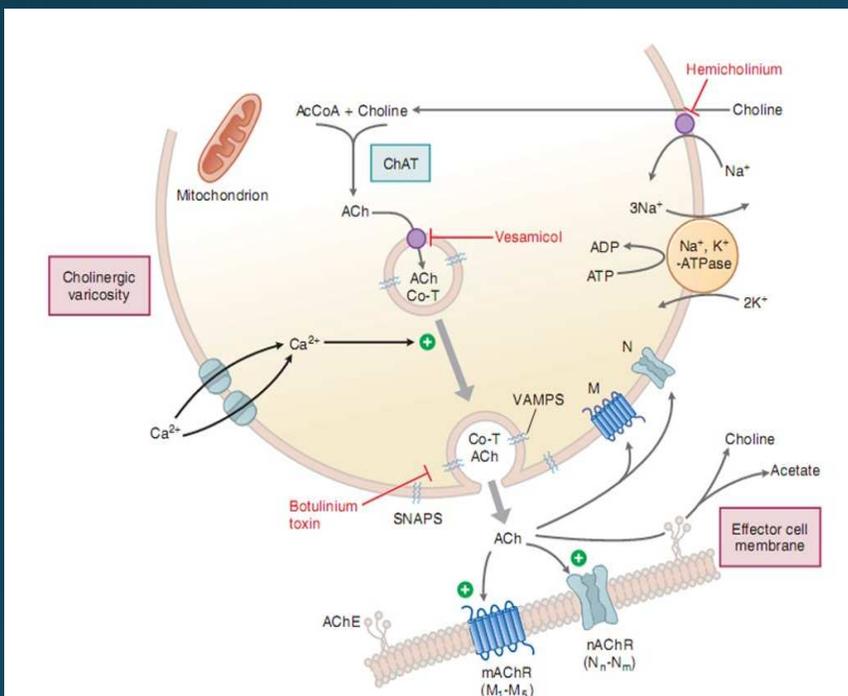
- Simpáticas y Parasimpáticas  
**Acetilcolina**

- **Neuronas Postganglionares:**

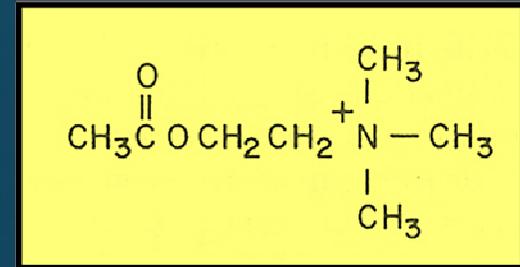
- Parasimpáticas  
**Acetilcolina**
- Simpáticas, que inervan a: glándulas sudoríparas, músculos piloerectores y ciertos vasos sanguíneos.  
**Acetilcolina**
- Simpáticas  
**Noradrenalina**



# Acetilcolina

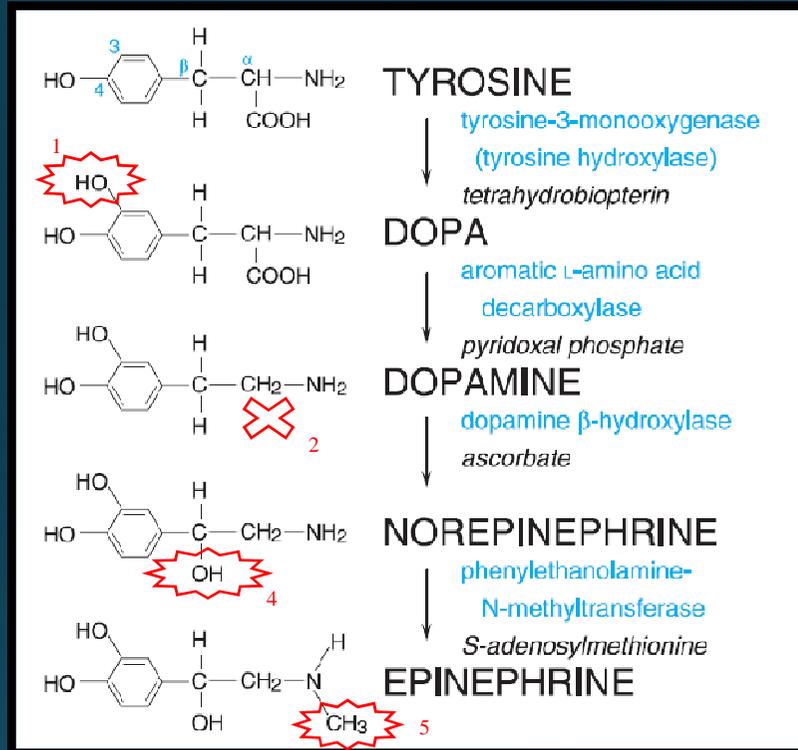


# Acetilcolina



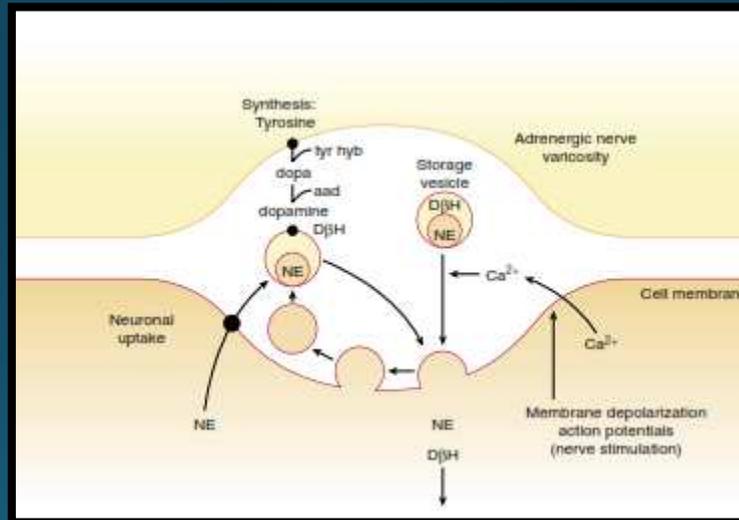
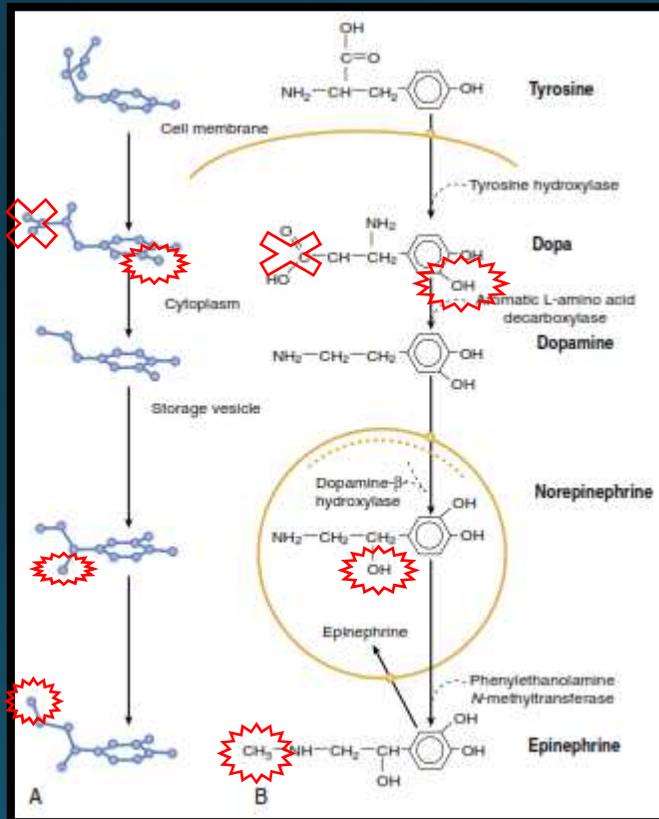
- La acetilcolina es sintetizada en las terminaciones nerviosas colinérgicas. Proceso mediado por la **colina acetiltransferasa**.
- Después de su síntesis se transporta hasta el interior de las vesículas.
- Una vez liberada e interactuar con el receptor es metabolizada a: ión acetato y colina.
- La **acetilcolinesterasa** se ubica en las neuronas colinérgicas (pericariones, dendritas y axones).
- La butirilcolinesterasa está principalmente en plasma, hígado y otros órganos.
- La colina es transportada activamente al interior del axoplasma, para su reutilización.
- **Se cree que este transporte de colina es el paso limitante para la síntesis de la acetilcolina.**

# Noradrenalina

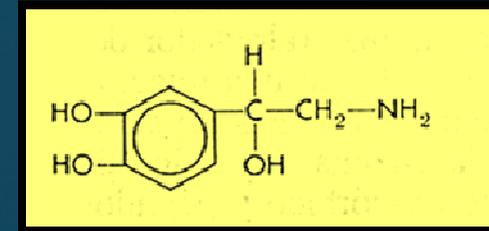


- **Etapas de la síntesis:**
  1. **Hidroxilación** de Tirosina a Dopa.
  2. **Descarboxilación** de la Dopa a Dopamina.
  3. **Transporte** de la Dopamina hacia el interior de las vesículas.
  4. **Hidroxilación** de la Dopamina a Noradrenalina.
  5. **Metilación** de la Noradrenalina a Adrenalina. Este último paso es en la glándula suprarrenal. El 80% de la NA se convierte en A.
- **Eliminación:**
  - 1) recaptación
  - 2) difusión
  - 3) metabolización

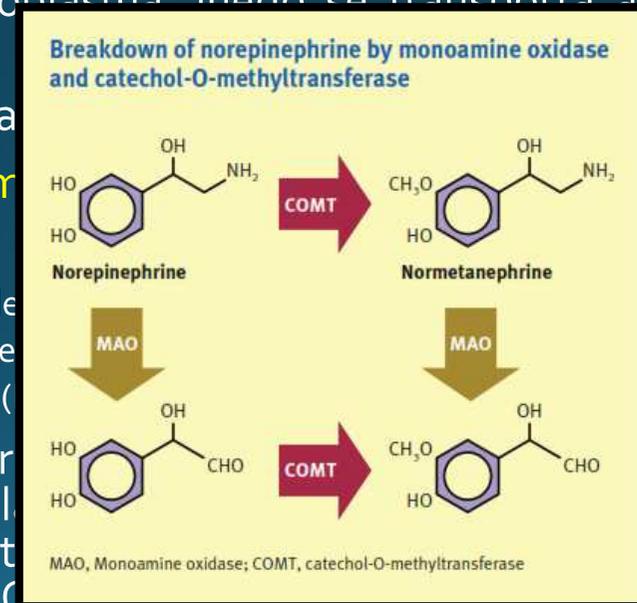
# Síntesis y liberación



# Noradrenalina



- Las enzimas que participan en la síntesis de NA se sintetizan en los cuerpos neuronales.
- La síntesis hasta dopamina se completa en el citoplasma, luego se transporta al interior de la vesícula donde se hidroxila a NA.
- Las vesículas contienen: NA (21%), ATP,  $D\beta H$ , ácido ascórbico.
- La hidroxilación de la tirosina se considera el paso limitante.
- La eliminación de NA se produce por:
  1. Recaptación neuronal (*captación 1*). Elimina el 50% a 80% de la NA liberada.
  2. Difusión fuera de la hendidura y posterior captación extraneuronal.
  3. Transformación metabólica. Dos enzimas son importantes (COMT y MAO).
- La NA permanece activa por unos segundos, su actividad es muy rápida. Por el contrario la NA y A liberadas a la circulación suprarrenales permanecen activas por varios minutos. Pueden ser captadas por algún tejido (ej: hígado) y ser metabolizadas por la COMT.



# Receptores

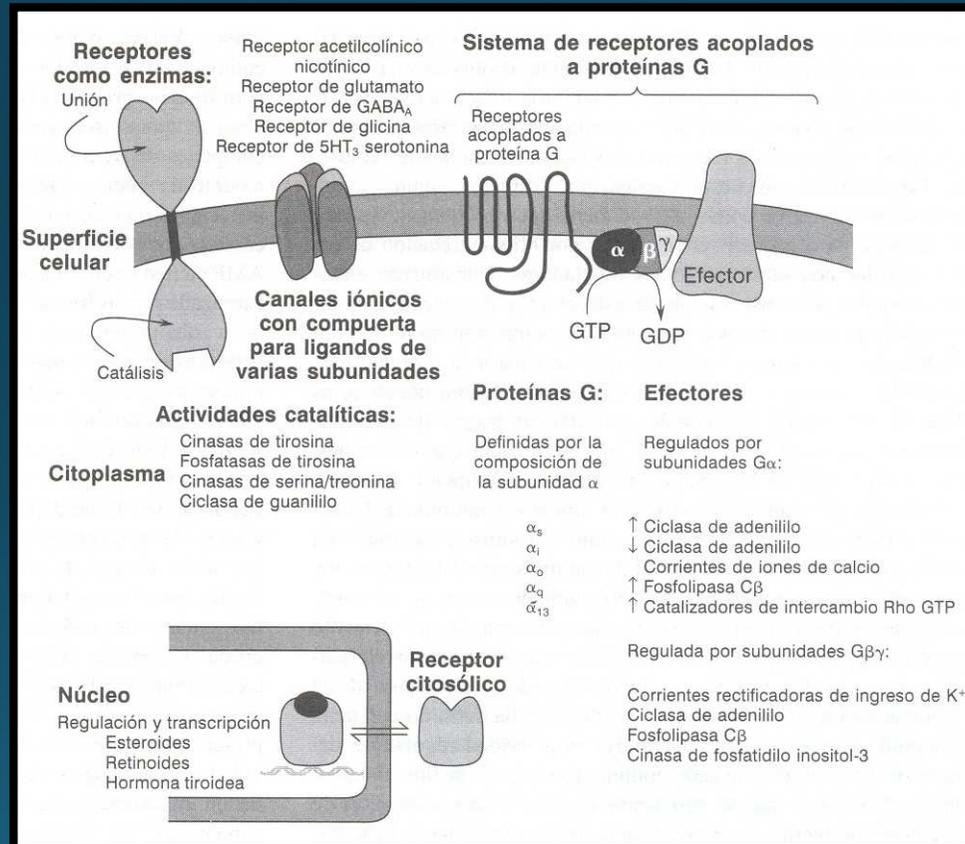
- **Receptor**: Un receptor es una estructura molecular proteica presente en algunas células, conocidas como células diana o blanco, capaz de reconocer específicamente una molécula mensajera (hormona, neurotransmisor, etc.) e inducir como resultado de esta interacción un determinado efecto biológico.

# Familias de receptores

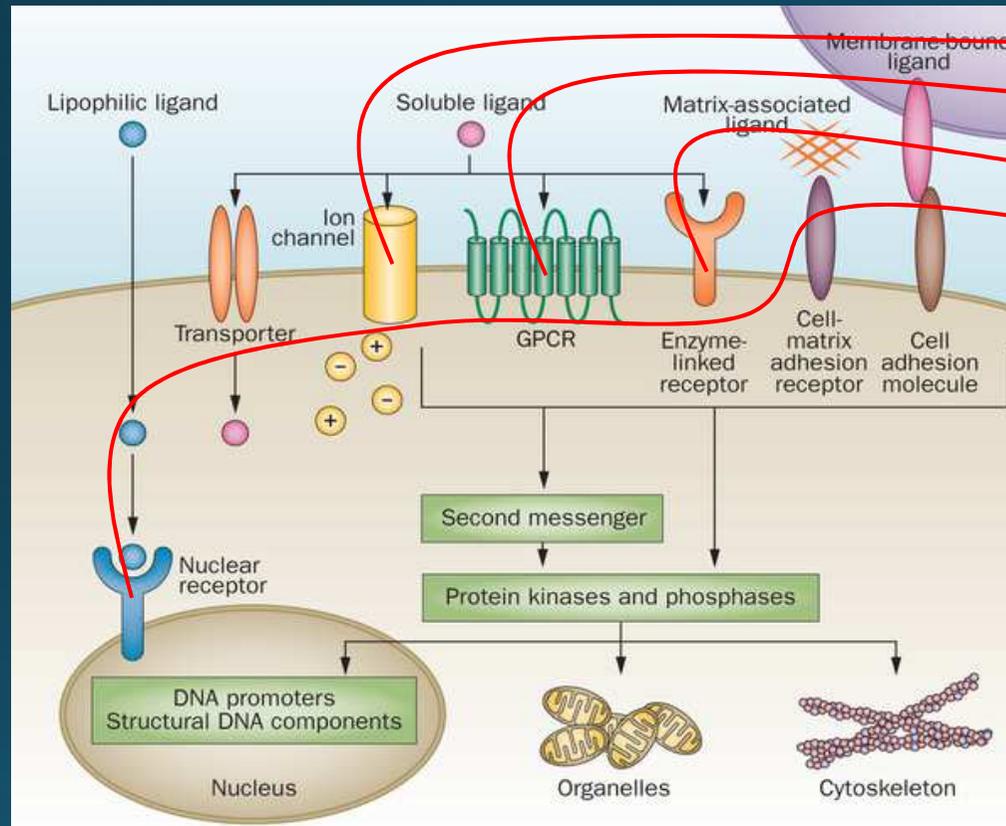
Los receptores pueden dividirse en cuatro familias sobre la base de sus propiedades estructurales y funcionales:

- **Proteínas reguladoras de genes regulado por ligando.**  
(hormona tiroidea, retinoides, vitamina D y las hormonas esteroideas)
- **Enzimas reguladas por ligando. (Hay 5 subclases de enzimas)**  
(insulina, factores de crecimiento fibroblástico, epidérmico – PNA)
- **Canales iónicos con puerta de ligando.**  
(acetilcolina, GABA, glicina, glutamato y aspartato)
- **Receptores ligados a las proteínas G.**  
(acetilcolina, catecolaminas, histamina, serotonina, eicosanoides y péptidos)

# Familias de receptores



# Familias de receptores



Canal iónico

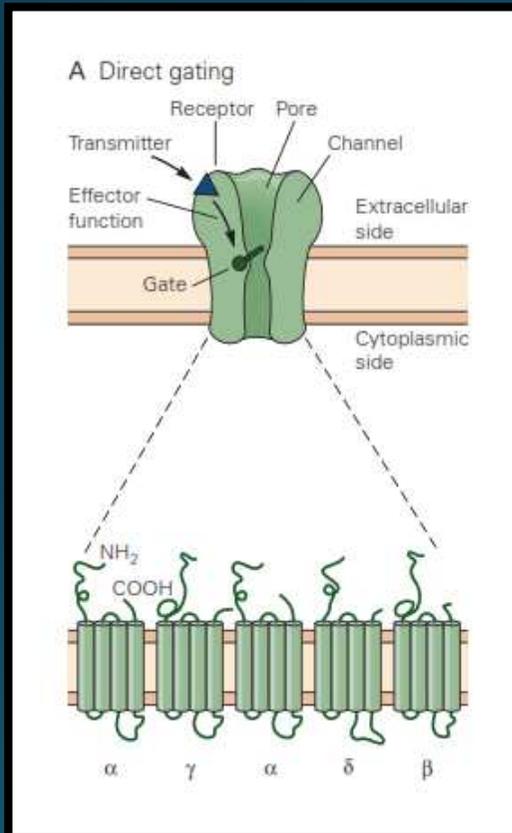
Acoplado a proteína G

Enzimas reguladas por ligandos

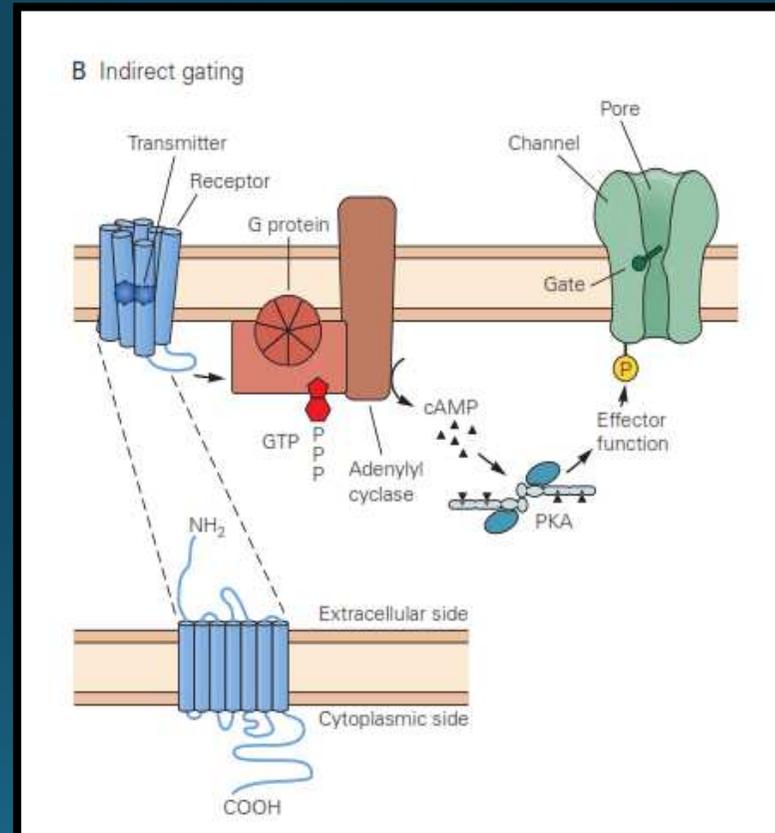
Proteínas reguladoras de genes regulados por ligandos

# Familias de receptores

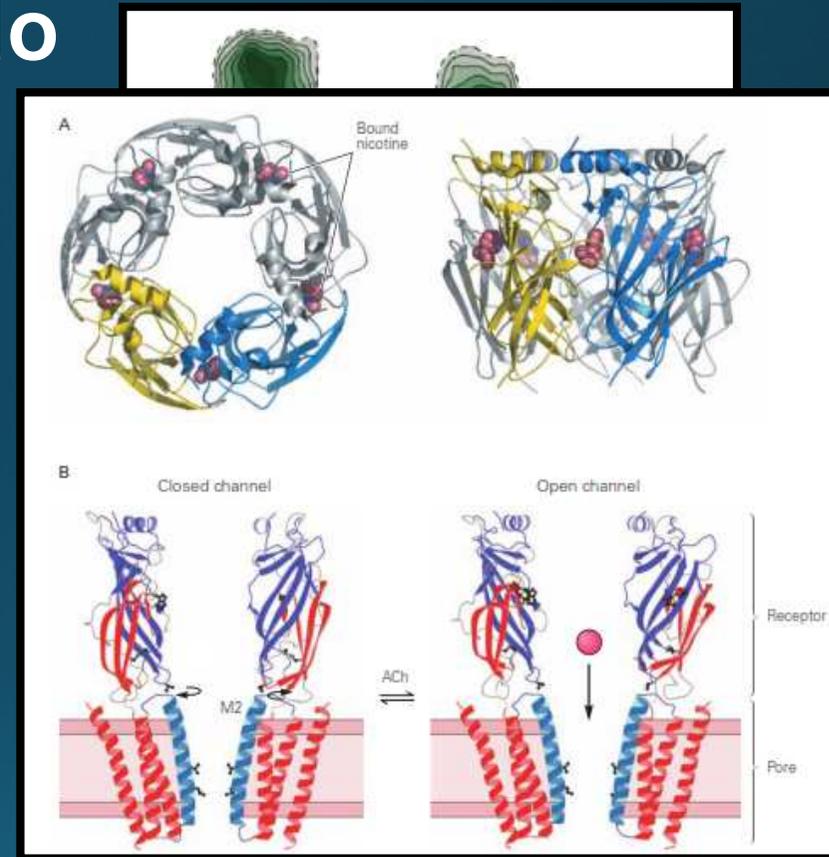
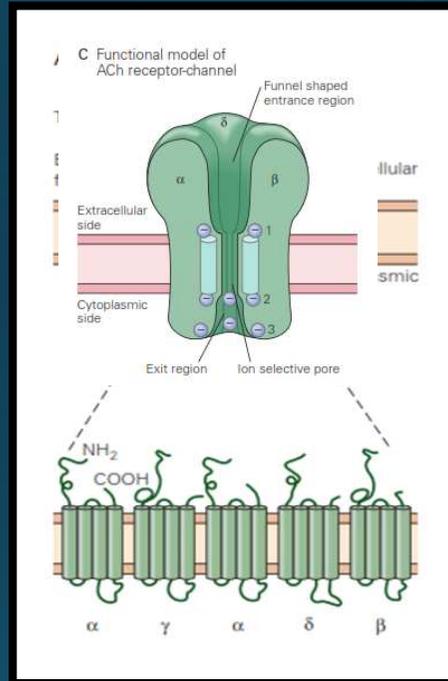
## Canales iónicos con puerta de ligando



## Receptores ligados a proteína G

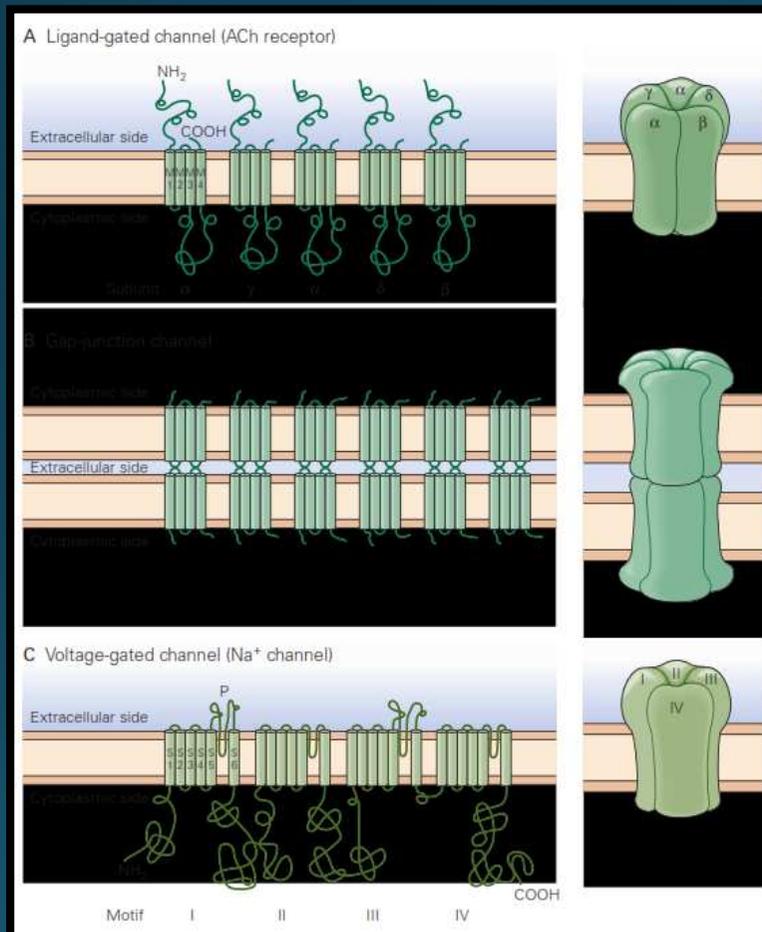


# Canales iónicos con puerta de ligando



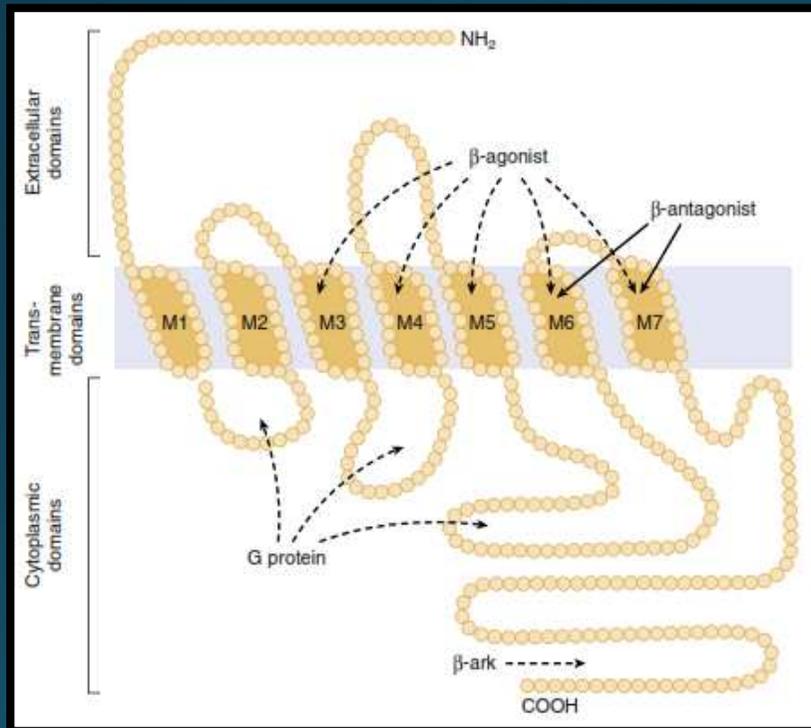
- Los canales iónicos son receptores de respuesta rápida.
  - El canal se abre en 10 microsegundos aproximadamente.
  - Su tiempo de apertura está en el orden de 1 milisegundo.

# Canales iónicos con puerta de ligando



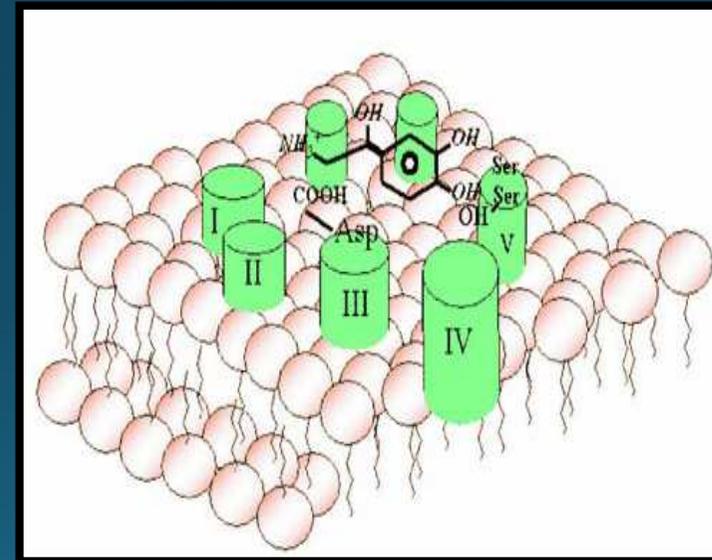
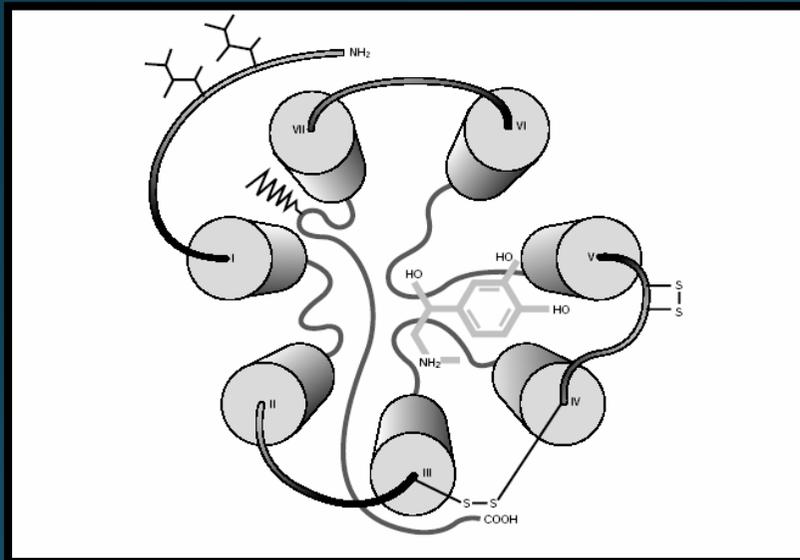
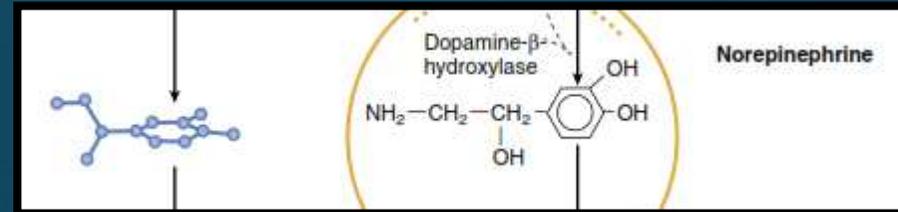
- Los canales iónicos son receptores de respuesta rápida.
- Se localizan donde son necesarias las respuestas rápidas.

# Receptores ligados a proteínas G



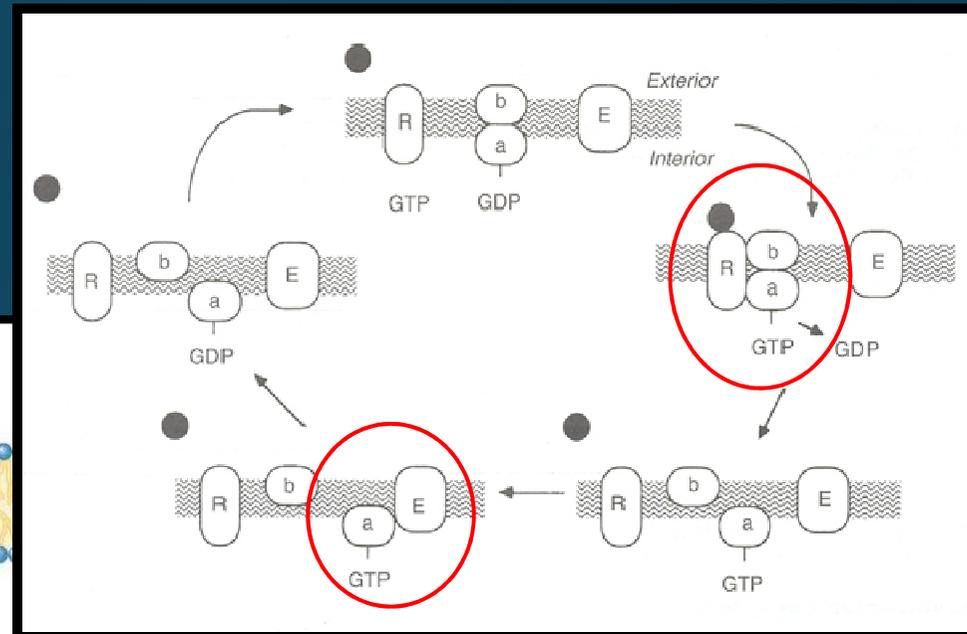
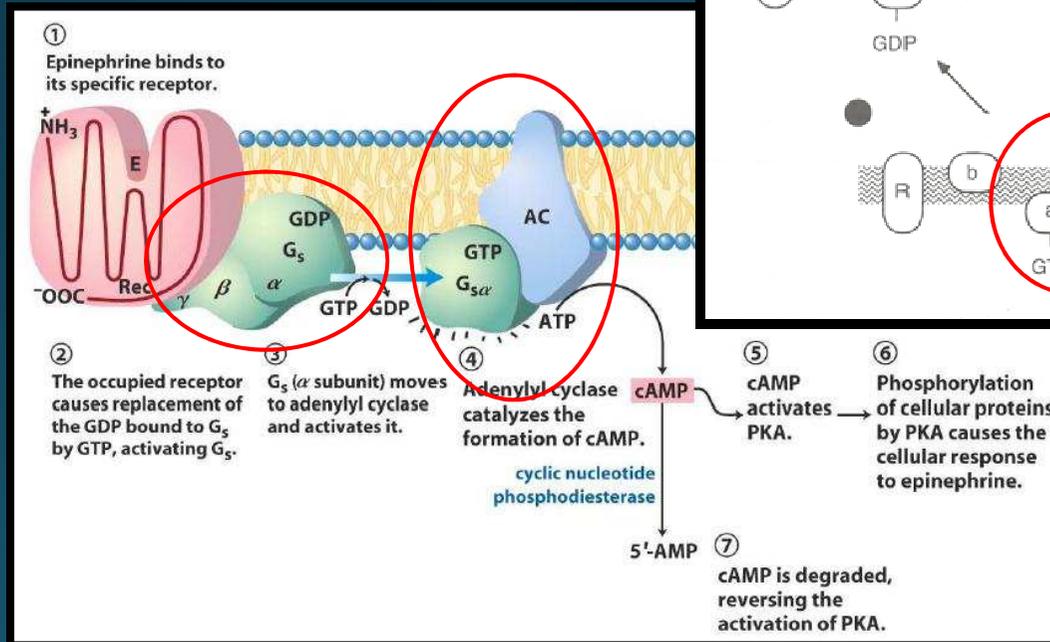
- Son compuestos por una unidad receptora (formada por 7 hélices), una unidad traductora (proteína G), una unidad catalítica (AC, PLC).
- Receptores de respuesta intermedia, pues utilizan segundos mensajeros.
  - El tiempo de respuesta oscila entre los 10 y los 100 milisegundos.
- Tienen gran capacidad de amplificar la respuesta de un agonista.
- Comprende receptores colinérgicos y adrenérgicos.

# Receptores ligados a proteínas G

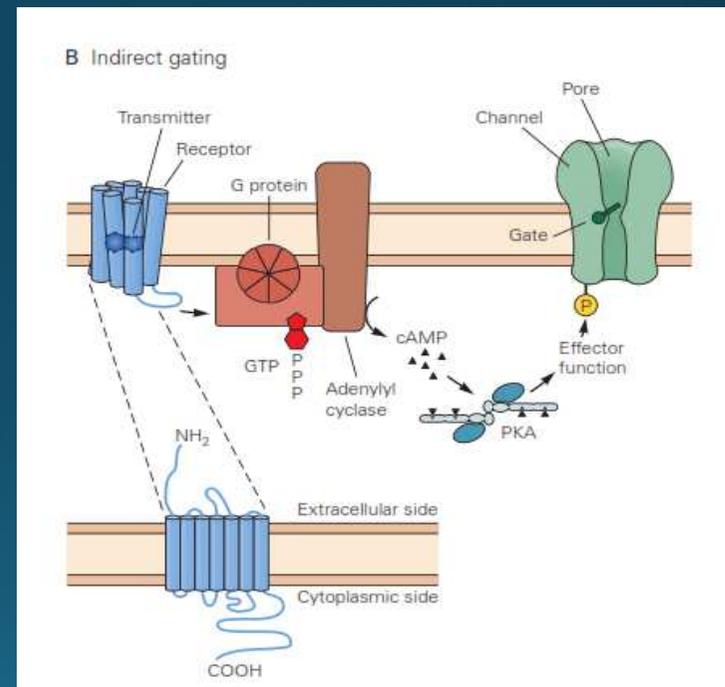
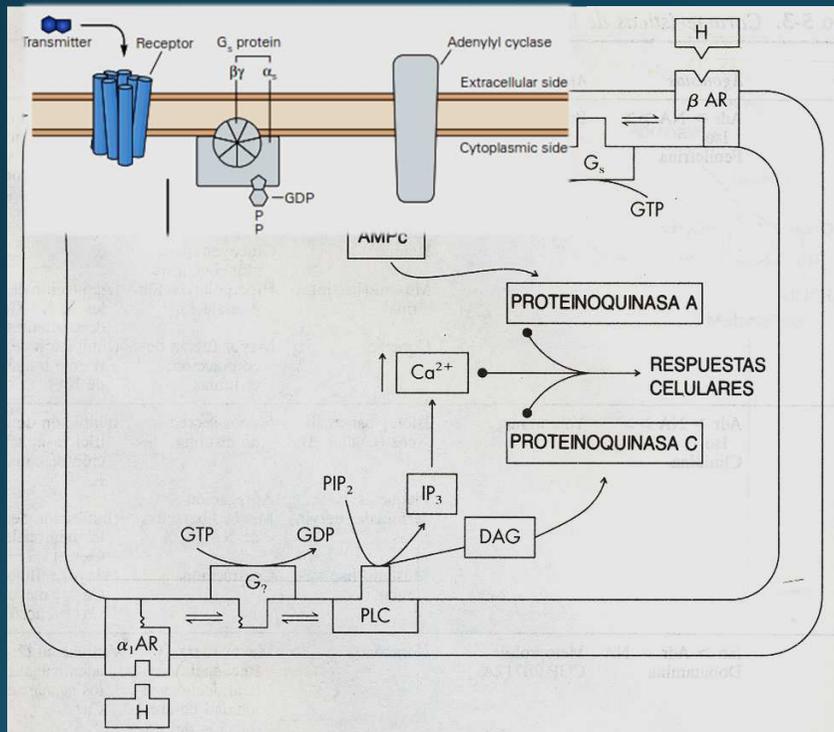


# Receptores ligados a proteínas G

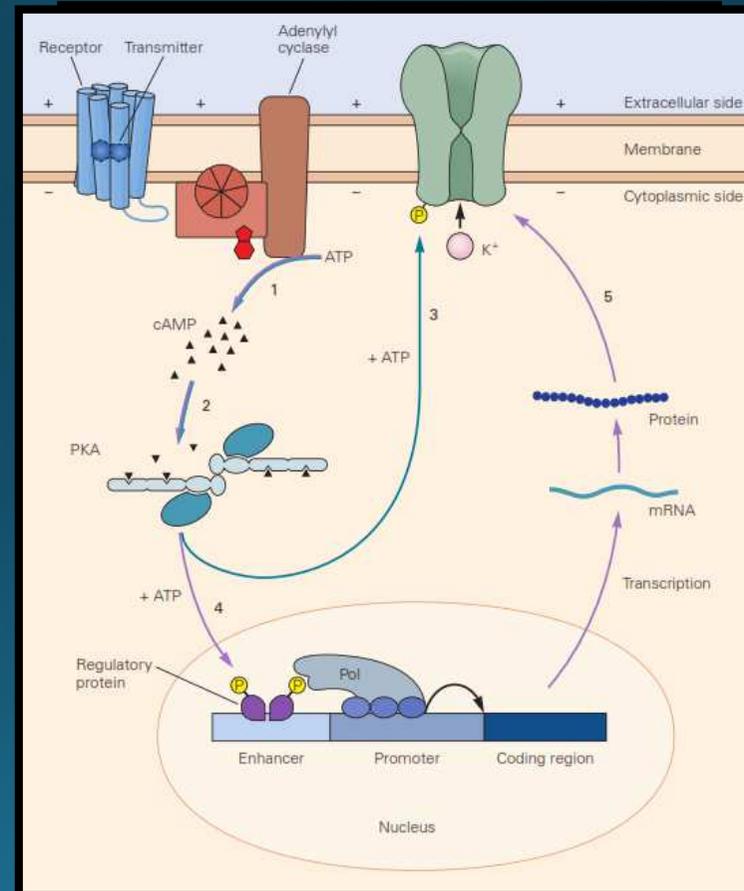
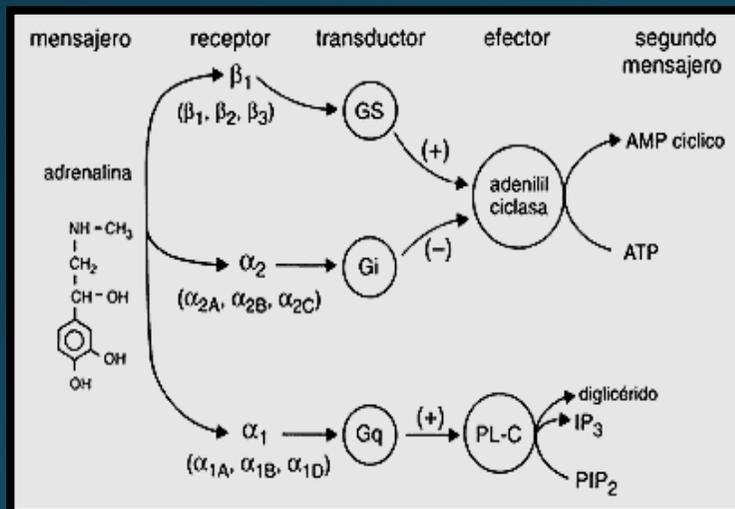
## Ciclo de la GTPasa



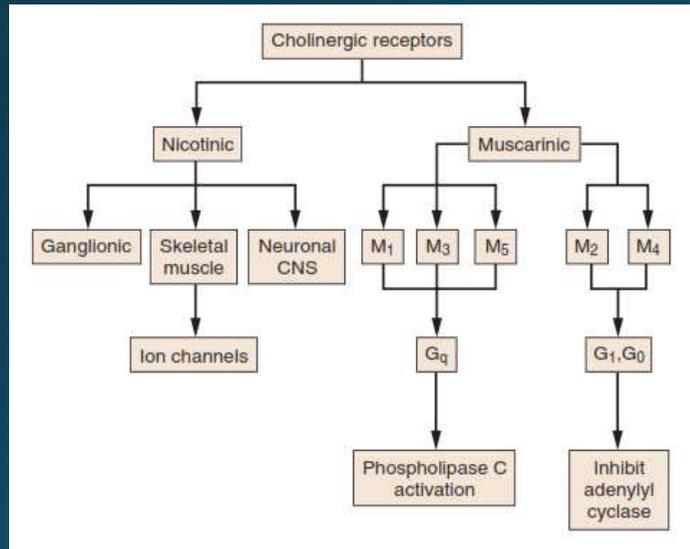
# Receptores ligados a proteínas G



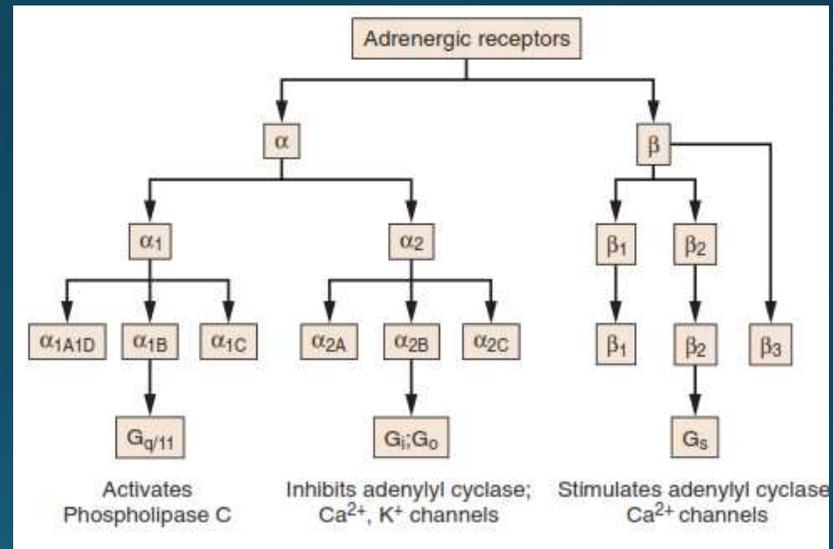
# Receptores ligados a proteínas G



# Receptores adrenérgicos y receptores colinérgicos



- Beta3

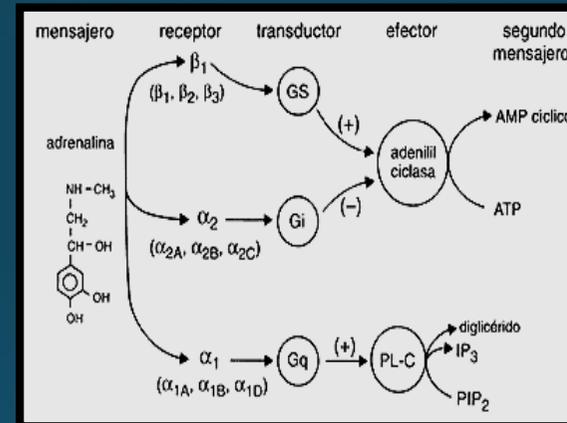


- M3
- M4
- M5

# Receptores adrenérgicos

## Mecanismos moleculares:

RECEPTOR	EFFECTOR	RESPONSE TO STIMULATION
<b>Sympathetic Nervous System</b>		
$\alpha_1$	Smooth muscle (vascular, iris radial, ureter, trigone, bladder sphincters)	Constriction
$\alpha_2$	Presynaptic SNS nerve endings	Inhibition of NE release
	Brain	Neurotransmission
$\beta_1$	Heart	Increase rate, contractility, conduction
$\beta_2$	Adipose tissue	Lipolysis
	Blood vessels	Dilation
	Bronchioles	Dilation
	Kidney	Renin secretion
	Liver	Gluconeogenesis, glycogenolysis
	Endocrine pancreas	Insulin secretion
	Uterus	Relaxation
$D_1$	Blood vessels	Dilation
$D_2$	Presynaptic SNS nerve endings	Inhibition of NE release



- **Receptores Alfa:** (receptor acoplado a proteína G)

- **Alfa1:** Estimulación de FLC, formación de IP<sub>3</sub> y DAG, aumento de Calcio citosólico.
- **Alfa2:** Inhibición de enzima adenililciclase, activación de canales de potasio.

- **Receptores Beta:** (receptor acoplado a proteína G)

- **Beta1:** Activación de la adenililciclase y de los canales de calcio.
- **Beta2:** Activación de la adenililciclase.

# Receptores colinérgicos

## Mecanismos moleculares:

- Receptores Nicotínicos:**

(receptor de canal iónico)

**N<sub>n</sub>**: Apertura de canales catiónicos.

**N<sub>m</sub>**: Apertura de canales catiónicos.

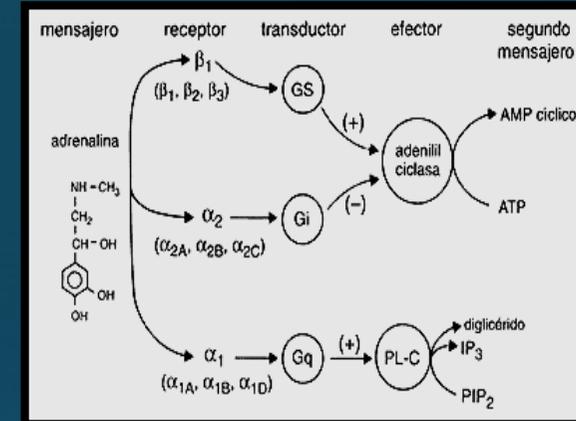
- Receptores Muscarínicos:**

(receptor acoplado a proteína G)

**M<sub>1</sub>**: Estimulación de FLC, formación de IP<sub>3</sub> y DAG, aumento de Calcio citosólico.

**M<sub>2</sub>**: Inhibición de enzima adenililciclase, activación de canales de potasio.

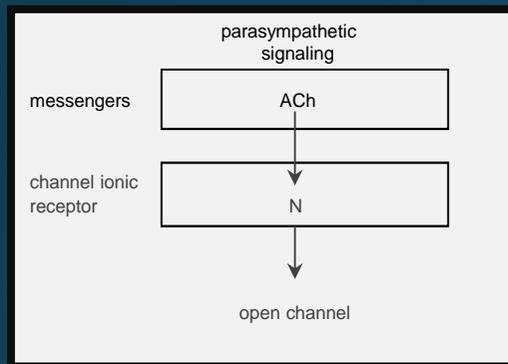
**M<sub>3</sub>**: Estimulación de FLC, formación de IP<sub>3</sub> y DAG, aumento de Calcio citosólico.



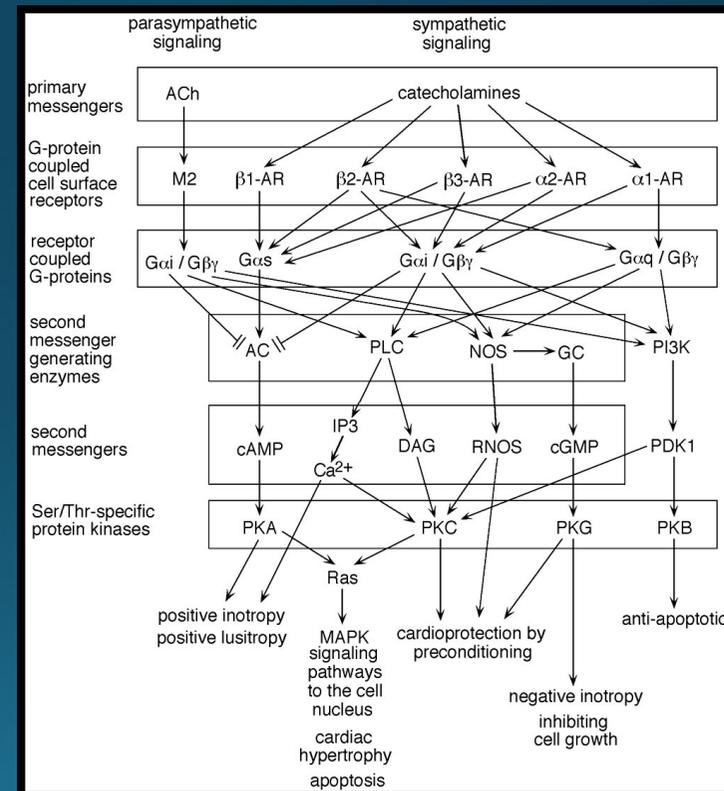
RECEPTOR	EFFECTOR	RESPONSE TO STIMULATION
<b>Parasympathetic Nervous System</b>		
M <sub>1</sub>	Skeletal prejunctional nerve endings	Facilitate ACh release
M <sub>2</sub>	Lung-presynaptic PNS nerve endings	Inhibits ACh release
M <sub>3</sub>	Visceral organs	Increase
M <sub>3</sub>	Lung smooth muscle, postsynaptic	Bronchoconstriction
N <sub>1</sub>	PNS and SNS ganglion	Ganglionic blockade
N <sub>2</sub>	Skeletal muscle	Muscle contraction

# Receptores

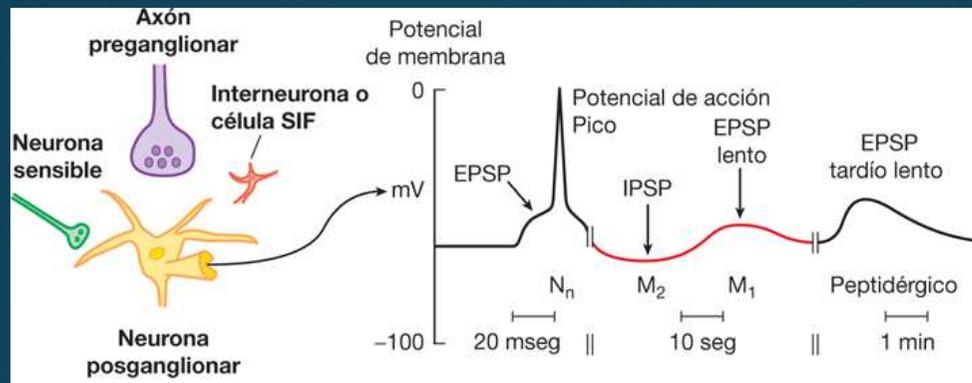
## Canal iónico



## Acoplado a proteína G



# Farmacología ganglionar



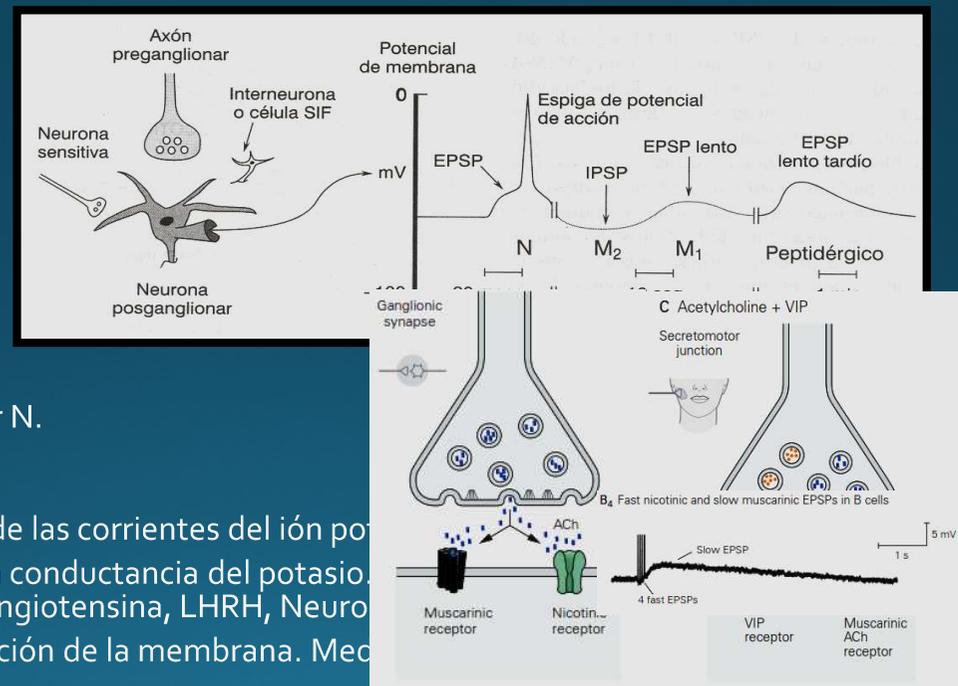
- Primer acontecimiento: PPSE.
- Los acontecimientos secundarios modulan el PPSE inicial.

# Farmacología ganglionar

Potencial	Duración	Mediador	Receptor
PPSE rápido	30 mseg	Acetilcolina	Colinérgico nicotínico
PPSI lento	2 seg	Dopamina	D <sub>2</sub>
PPSE lento	30 seg	Acetilcolina	M <sub>1</sub> colinérgico
PPSE lento tardío	4 min	GnRH	GnRH

*Abreviaturas: PPSE, potencial postsináptico excitador; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; PPSI, potencial postsináptico inhibitor; D<sub>2</sub>, receptor dopaminérgico inhibidor de la adenilciclasa mediante Gi. (Tomada de Ganong,<sup>18</sup> con autorización.)*

- **PPSE:** Mediado por acetilcolina, receptor N.
- **Vías secundarias:**
  - **PPSE lento:** Disminución o supresión de las corrientes del ión potasio.
  - **PPSE lento y tardío:** Disminución de la conductancia del potasio. (péptidos en gglios: sustancia P, VIP, Angiotensina, LHRH, Neurokinina B, etc.)
  - **PPSI lento:** Produce una hiperpolarización de la membrana. Mecanismo: activación de receptores de dopamina (D<sub>2</sub>) o de GnRH.



# Farmacología ganglionar

- Compuestos que estimulan receptores colinérgicos:

- Agonistas nicotínicos:

- Nicotina:

- Tetrametilamonio:

- Imitan un PPSE. Son antagonizados por antagonistas de los receptores nicotínicos.

- Agonistas muscarínicos:

- Muscarina:

- Metacolina:

- Imitan un PPSE lento. Son antagonizados por antagonistas muscarínicos, (atropina).

# Farmacología ganglionar

- Compuestos que bloquean el receptor nicotínico:

- Efecto bifásico:

Nicotina:

Inicialmente estimulan el ganglio (tipo ACh) y luego lo bloquean a causa de una despolarización persistente.

- Bloqueo directo:

Trimetafan:

Hexametonio:

Actúan por competir con la acetilcolina por el sitio de unión (tipo BNM), o bien por bloqueo del canal abierto

# Nicotina

- Acciones farmacológicas:

- Estimula de manera transitoria los ganglios autónomos, para luego deprimirlos de forma más persistente.
- Estimula la liberación de adrenalina de la médula suprarrenal.
- La reacción final expresa la suma de sus efectos estimulante e inhibidores.

- Sistema nervioso central:

- Estimula el SNC.
- En dosis bajas producen analgesia débil.
- Estimulan la respiración (dosis baja reflejo, dosis alta directo).
- Dosis tóxica: depresión del SNC e insuficiencia respiratoria.

- Aparato cardiovascular:

- Aumenta FC y TA. (pos estimulación simpática y liberación de adrenalina).

- Otros:

- Gastrointestinal y glándulas exocrinas.

# Bloqueantes ganglionares

- Acciones farmacológicas:

- Antagonismo competitivo de los receptores nicotínicos (Trimetafan).
- Bloqueo del canal abierto (Hexametonio).

- Aparato cardiovascular:

- Hipotensión.
- Taquicardia leve (el grado dependen del tono vagal previo).
- Disminución RVPT (en grado variable para cada territorio).

- Otros:

- Parálisis intestinal, retención urinaria, ciclopejía, xerostomía, etc.

# Consecuencias del bloqueo ganglionar

SITIO	TONO PREDOMINANTE	EFEECTO DEL BLOQUEO GANGLIONAR
Arteriolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatación; aumento del flujo sanguíneo periférico; hipotensión
Venas	Simpático (adrenérgico)	Dilatación; acumulación periférica de sangre; disminución del retorno venoso; reducción del gasto cardíaco
Corazón	Parasimpático (colinérgico)	Taquicardia
Iris	Parasimpático (colinérgico)	Midriasis
Músculo ciliar	Parasimpático (colinérgico)	Cicloplejía (enfoco para la visión de lejos)
Tubo digestivo	Parasimpático (colinérgico)	Reducción del tono y la motilidad; estreñimiento; disminución de las secreciones gástricas y pancreáticas
Vejiga urinaria	Parasimpático (colinérgico)	Retención urinaria
Glándulas salivales	Parasimpático (colinérgico)	Xerostomía
Glándulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anhidrosis
Aparato genital	Simpático y parasimpático	Estimulación disminuida