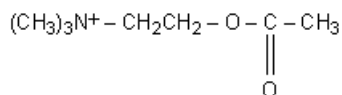


6. Resumen de la neuroquímica del sistema nervioso central

6.1. Resumen de los principales neurotransmisores

En este núcleo repasaremos sólo la farmacología de aquellos neurotransmisores en los que inciden los psicofármacos más importantes. En algunos de estos sistemas de neurotransmisores actúan, de hecho, distintas familias de psicofármacos, por lo cual nos referiremos a esto de nuevo en los capítulos respectivos. El objetivo de este apartado es nombrar sólo las vías de síntesis y de degradación del neurotransmisor, su localización en el SNC y los diferentes subtipos de receptores que tienen, para de esta manera facilitar la comprensión de los mecanismos de acción de los psicofármacos. Otros sistemas de neurotransmisores o neuromoduladores que son afectados por psicofármacos más concretos, como por ejemplo, la adenosina (sobre la cual actúan las metilxantinas, los opioides endógenos (sobre los cuales actúan drogas como la morfina o la heroína) o los endocannabinoides (sobre los cuales actúan los derivados del *Cannabis*) son comentados en el capítulo correspondiente.

6.1.1. Acetilcolina (ACh)



Fórmula de la acetilcolina (ACh).

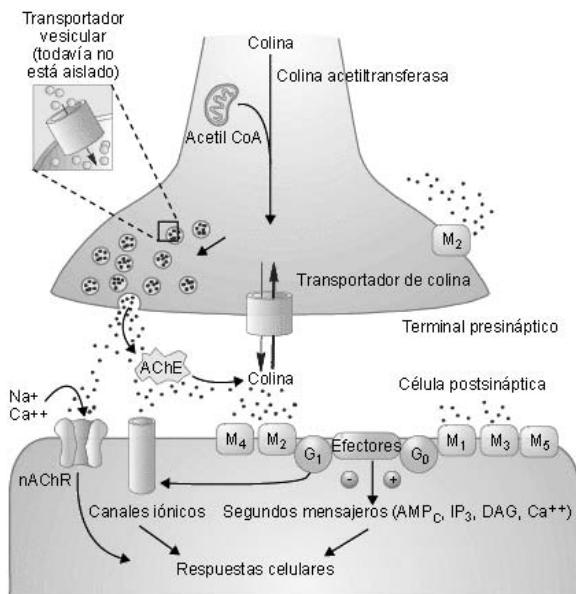


Figura 19. Repaso de la sinapsis colinérgica en el SNC, en el que se puede observar la síntesis de la ACh mediante la enzima colinaacetiltransferasa (CAT), su liberación, su degradación en el espacio sináptico por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), seguida de la recaptación del precursor colina, y su actuación sobre los receptores nicotínicos (nAChR) y muscarínicos (M1 a M5). Se especifican también los sistemas de segundos mensajeros acoplados a los receptores muscarínicos: AMPc, IP₃, DAG y Ca⁺⁺.

Tabla III. Principales características de los diferentes subtipos de receptores nicotínicos. Se especifican las diferentes subunidades que forman cada tipo de receptor que hay en el SNC, los ganglios autonómicos y el músculo y los fármacos agonistas y antagonistas selectivos.

Nombre actual utilizado	Neuronal (SNC) (α bugarotoxinin-sensitivo)	Neuronal (SNC) (α bugarotoxinin-sensitivo)	Neuronal (ganglios autonómicos)	Muscular
Subunidad (dispuesta en pentámeros)	α ₄ β ₂ (principal) α ₃ β ₄ ¿α ₂ ?α ₃ ?	α ₇ homómeros ¿α ₈ ? ¿α ₉ ? α ₉ /α ₁₀	α ₇ homómeros α ₃ α ₅ β ₄ α ₃ α ₅ β ₂ β ₄	α ₁ β ₁ δγ
Agonistas selectivos de receptores	Citisina RJR-2403 Epibatidina Anatoxina A ABT-418 A-85380 DBO-83	Anatoxina A DMAC GTS-21 AR-R-17779	Epibatidina SIB-1553 ^a DMPP	Epibatidina Anatoxina A TMA
Antagonistas selectivos de receptores	Mecamilamina Dihidro-β-eritroidina Erisodina α-conotoxina AulB (α ₃ β ₄) α-conotoxina MII (α ₃ β ₂)	Metilicaconitina α-bungarotoxina α-conotoxina IML	Hexamethonium ¿Clorisdamina? ¿Mecamilamina? κ-bungarotoxina	α- bugarotoxina

Tabla IV. Receptores colinérgicos muscarínicos

Receptor	Proteína G y segundo mensajero	Función celular	Localización	Agonistas (Carbacol, Pilocarpina, Oxotremorina)	Antagonistas (Atropina, Escopolamina, *QNB)
M ₁	G _{q/11} (PLC, IP ₃ /DAG)	Excitatoria	SNC (córtex, hipocampo, estriado).	McN-A-343	Pirenzepina Telenzepina
M ₂	G _{i/o} (-AC, ↓AMPc)	Inhibitoria	Corazón SNC (tálamo, prosencéfalo).	-	Metoctramina Galamina Himbacina
M ₃	G _{q/11} (PLC, IP ₃ /DAG)	Excitatoria	Glandular (p. ej.: glándulas salivales). Musculatura lisa (p. ej.: bronquios). SNC (córtex, hipocampo, tálamo).	-	4-DAMP
M ₄	G _{i/o} (-AC, ↓AMPc)	Inhibitoria	SNC (córtex, hipocampo, estriado).	-	Himbacina Tropicamida
M ₅	G _{q/11} (PLC, IP ₃ /DAG)	Excitatoria	Varios (SNC: sustancia negra, glándulas salivales, iris).	-	4-DAMP

QNB: Quinuclidinilo bencilato

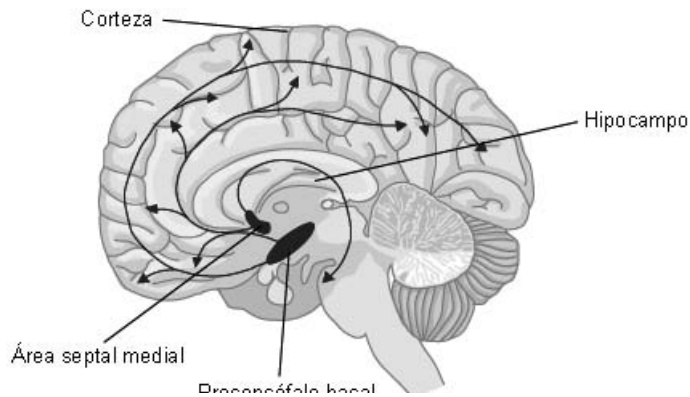
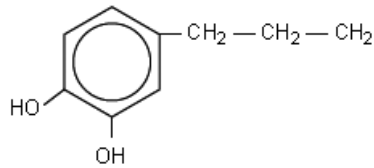


Figura 20. Principales vías colinérgicas en el SNC humano. Hay que destacar el prosencéfalo basal, que incluye el núcleo de Meynert, origen de muchas de las neuronas colinérgicas, el cual está afectado en la enfermedad de Alzheimer.

Drogas como la nicotina o ciertos psicofármacos denominados colectivamente potenciadores cognitivos son algunos de los ejemplos de sustancias psicoactivas que actúan sobre el sistema colinérgico.

6.1.2. Dopamina (DA)



Fórmula de la dopamina (DA).

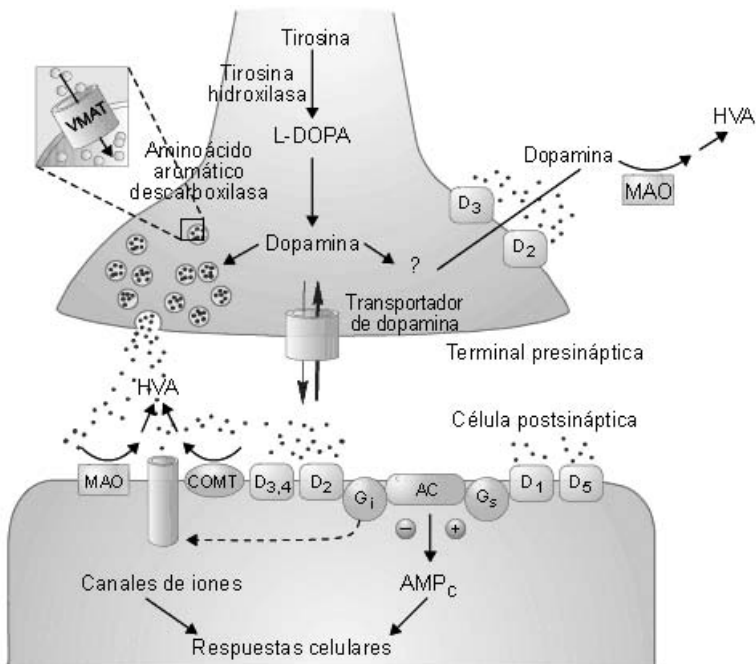


Figura 21. Repaso de la sinapsis dopaminérgica. Se indica su síntesis a partir de la L-DOPA por la enzima aminoácido-aromático descarboxilasa, su liberación, recaptación y degradación por las enzimas MAO (monoaminoxidasa) y COMT (catecol-O-metil-transferasa). Se observa también el HVA (ácido homovanílico, metabolito de la DA). También se muestra el VMAT (transportador vesicular de las monoaminas). Todos los receptores de la DA (D₁ a D₅) son metabotrópicos y están acoplados de manera positiva (G_s) o negativa (G_i) a la AC (adenil ciclasa).

Tabla V. Principales características de los diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos

Receptor	Agonistas ¹	Antagonistas ¹	Proteína G	Áreas de localización
D ₁	SKF82958* SKF81297*	SCH23390* SKF83566, haloperidol	G _s	Neostriado, corteza cerebral, tubérculo olfatorio, núcleo <i>accumbens</i>
D ₂	Bromocriptina*	Racloprida, sulpirida, haloperidol	G _{i/o}	Neostriado, tubérculo olfatorio, núcleo <i>accumbens</i>
D ₃	Quinpirol* 7-OH-DPAT	Racloprida	G _{i/o}	Núcleo <i>accumbens</i> , islas de Calleja
D ₄		Clozapina	G _{i/o}	Encéfalo medial, amígdala
D ₅	SKF38393	SCH23390	G _s	Hipocampo, hipotálamo

¹ Los asteriscos indican agonistas y antagonistas selectivos. Se especifican los fármacos agonistas y antagonistas, el tipo de proteína G asociada y la localización en el cerebro de rata.

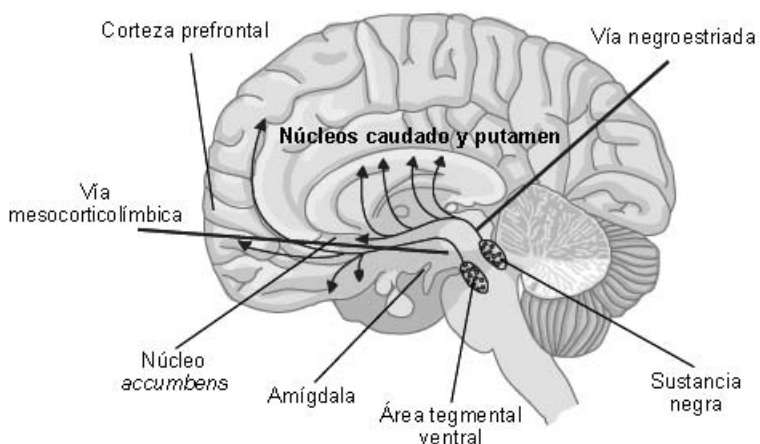
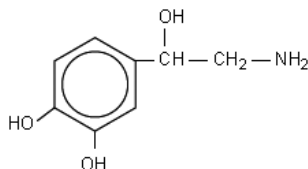


Figura 22. Principales vías dopaminérgicas en el SNC humano. Hay que destacar la vía nigroestriada que se inicia en la sustancia negra y finaliza en los núcleos caudado y putamen, y la vía mesocorticolímbica que empieza en la VTA (área tegmental ventral) y finaliza en diferentes zonas de la corteza y del sistema límbico, entre las cuales hay que destacar la corteza prefrontal y el núcleo *accumbens*.

Muchos psicofármacos actúan sobre la transmisión dopaminérgica, como las drogas adictivas, los antipsicóticos e incluso ciertos antidepresivos.

6.1.3. Noradrenalina (NA)



Fórmula de la noradrenalina (NA).

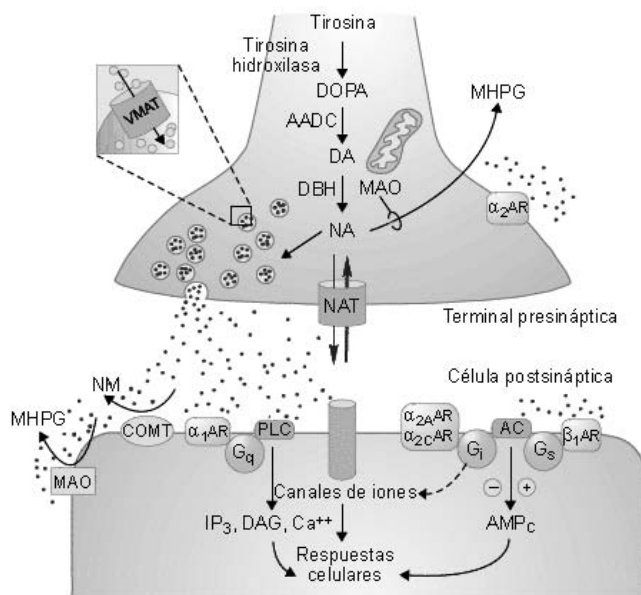


Figura 23. Repaso de la sinapsis noradrenérgica. Se indica su síntesis a partir de la DA por la enzima DBH (dopamina- -hidroxilasa), su liberación, recaptación por el NAT (transportador de NA) y degradación por las enzimas MAO (monoaminooxidasa) y COMT (catecol-O-metil-transferasa). Se observa también el MHPG (3-metoxi-4-hidroxi fenetilenglicol, metabolito de la NA). También se muestra el VMAT (transportador vesicular de las monoaminas). Todos los receptores de la NA (α_1 y β_1 AR) son metabotrópicos. Pueden estar acoplados de una manera positiva o negativa a la AC (adenil ciclasa) o bien acoplados a la fosfolipasa C (PLC). Los receptores α_2 pueden estar de manera presináptica (en terminales y en soma-dendritas) y postsináptica. Otras abreviaturas: AMPc –adenosinamonofosfato cíclico; IP₃ –inositol trifosfato; DAG –diacilglicerol; G_s y G_i –proteínas G estimuladoras e inhibitoras de la AC; G_q –proteína G estimuladora de la PLC; NM –normetanefrina; AADC –aminoácido-aromático descarboxilasa.

Tabla VI. Principales características de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos.

Receptor	Agonistas	Antagonistas	Proteína G	Áreas de localización
α_{1A}	A61603* Fenileprina Metoxamina	Nigulpidinae* Prazosina Indoramina	$G_{q/11}$	Corteza Hipocampo
α_{1B}	Fenileprina Metoxamina	Espiperona Prazosina Indoramina	$G_{q/11}$	Corteza Tronco del encéfalo
α_{1D}	Fenileprina Metoxamina	Prazosina Indoramina	$G_{q/11}$	
α_{2A}	Oximetazolina*, clonidina	Yoimbina, rauwolscina, prazosina	$G_{i/o}$	Corteza, tronco del encéfalo; encéfalo medio, médula espinal
α_{2B}	Clonidina	Yoimbina, rauwolscina, prazosina	$G_{i/o}$	Diencéfalo
α_{2C}	Clonidina	Yoimbina, rauwolscina, prazosina	$G_{i/o}$	Ganglios basales, corteza, cerebelo, hipocampo
β_1	Isoproterenol, terbutalina*	Alprenolol*, betaxolol*, propranolol*	G_s	Núcleo olfativo, corteza, núcleos del cerebelo, núcleos del tronco del encéfalo, médula espinal
β_2	Procaterol*, zinterol*	Propranolol	G_s	Bulbo olfatorio, corteza piriforme, hipocampo, corteza cerebelosa
β_3		Pindolol*, bupranolol*, propranolol*	$G_s/G_{i/o}$	

Los asteriscos indican agonistas y antagonistas selectivos. Principales características de los diferentes subtipos de receptores adrenérgicos. Se especifican los fármacos agonistas y antagonistas, el tipo de proteína G asociada y la localización en el cerebro de rata.

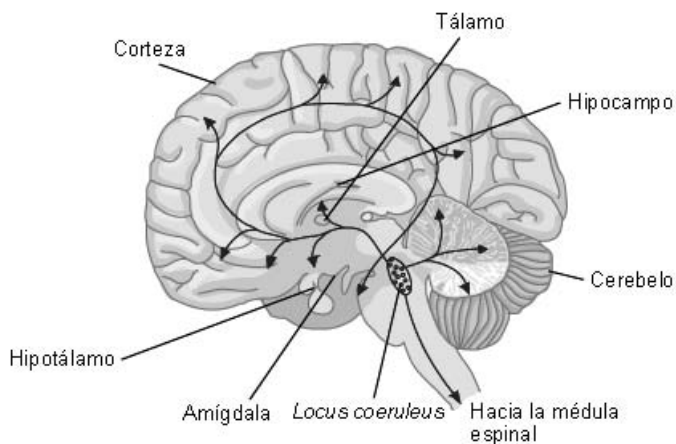
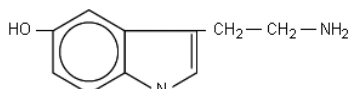


Figura 24. Principales vías noradrenérgicas en el SNC humano. La mayoría de las somas están en el locus coeruleus (LC) en el tronco del encéfalo, y las proyecciones se extienden de manera descendente y ascendente a amplias zonas corticales y subcorticales.

Distintos psicofármacos, como ciertos antidepresivos y ansiolíticos, afectan a la transmisión noradrenérgica, como veremos posteriormente.

La cuestión de los antidepresivos se trata también en el capítulo “Psicofarmacología de los trastornos del estado de ánimo” y para los ansiolíticos, se puede consultar el capítulo “Tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de ansiedad” de esta obra.

6.1.4. Serotonina (5-HT)



Fórmula de la serotonina (5-HT).

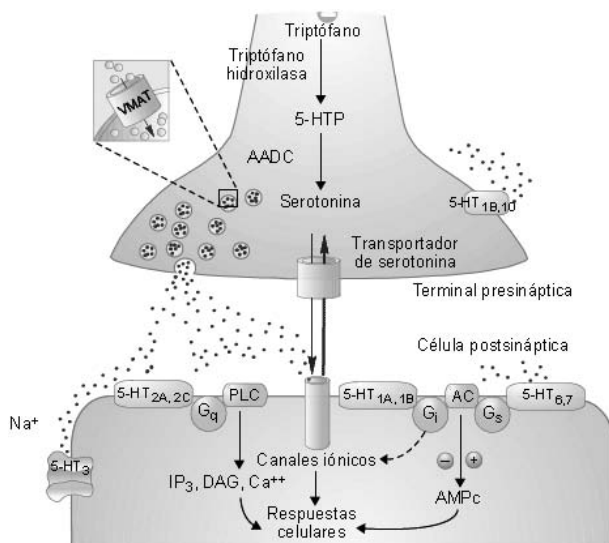


Figura 25. Repaso de la sinapsis serotoninérgica. El neurotransmisor es sintetizado a partir del triptófano en un proceso de dos pasos que involucra a las enzimas triptófano hidroxilasa (que produce 5-hidroxi-triptófano, 5-HTP) y el aminoácido aromático descarboxilasa (AADC). En el espacio sináptico puede ser recaptado por un transportador específico. Es introducido en las vesículas por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT). Se muestran también los receptores metabotrópicos postsinápticos 5-HT tipo 1A, 1B, 2A, 2C, 4, 6 y 7, y los receptores presinápticos tipo 1D, y también el receptor ionotrópico tipo 3. Los receptores 5-HT tipo 1A y 1D son autorreceptores y son básicamente homólogos, pero mientras que los 1A están localizados en las dendritas y la soma de la neurona serotoninérgica, los 1D están en los terminales presinápticos de las neuronas serotoninérgicas. Los receptores 1B sólo se encuentran en roedores y son análogos de los 1D en humanos. En el terminal presináptico, la 5-HT puede ser degradada por la enzima monoaminoxidasa (MAO) (no indicado), produciéndose el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA). Otras abreviaturas: AC –adenil ciclasa; AMPc –adenosinamonofosfato cíclico; PLC–fosfolipasa C; IP₃ –inositol trifosfato; DAG –diacilglicerol; G_s y G_i –proteínas G estimuladoras e inhibitoras de la adenil ciclasa (AC); G_q –proteína G estimuladora de la fosfolipasa C.

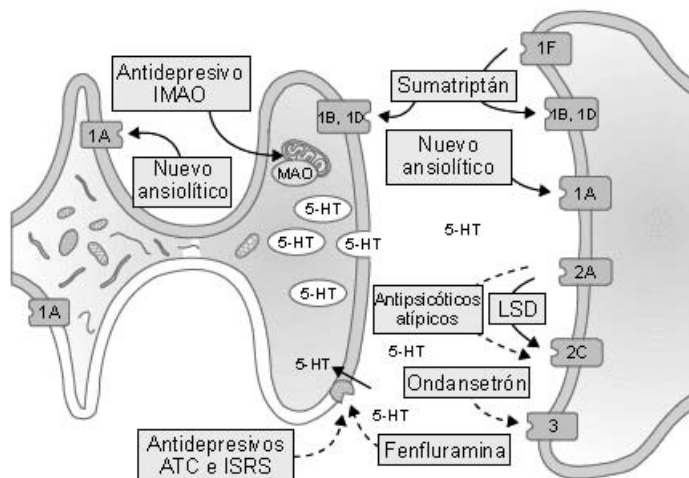


Figura 26. Efecto de diferentes psicofármacos en la sinapsis serotoninérgica. En líneas continuas están representados los fármacos que actúan como agonistas y, en líneas discontinuas, los que actúan como inhibidores o antagonistas. El sumatriptán se utiliza como antimigrañoso. Los ATC (antidepresivos tricíclicos), los IMAOS (inhibidores de la MAO) y los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT) se utilizan como antidepresivos. Algunos ansiolíticos actúan sobre los receptores 5-HT_{1A}. Drogas alucinógenas como el LSD y antipsicóticos atípicos actúan sobre los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. El ondansetrón, además de tener otras aplicaciones más experimentales, se utiliza para combatir las náuseas de la quimioterapia contra el cáncer y actúa sobre los receptores 5-HT₃.

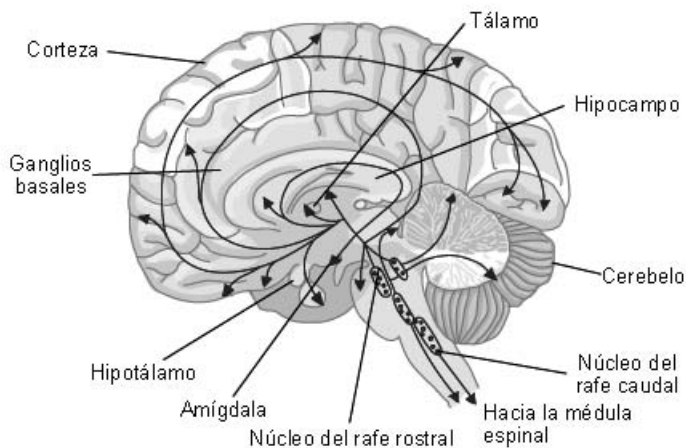


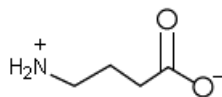
Figura 27. Repaso de las vías serotoninérgicas en el SNC humano, en el que se observa cómo los somas de las neuronas serotoninérgicas están situados en los núcleos del rafe, en el tronco del encéfalo, y envían proyecciones ascendentes y descendentes. Hay que destacar la amplia inervación que recibe la corteza cerebral.

Tabla VII. Características principales de los receptores de la serotonina (5-HT) en el SNC

Receptores	Agonistas	Antagonistas	Proteína-G y sistema de segundos mensajeros	Localización	Distribución
5-HT _{1A}	8-OH-DPAT Buspirona Gepirona	Way-100635	G _s AC, ↓AMPC	Postsináptica (p. ej. hipocampo) y presináptica (autorreceptor, p. ej. Rafe)	Hipocampo (giro dentado, capas CA1 y CA3), <i>septum</i> lateral, rafe dorsal, corteza entorrinal, amígdala (central)
5-HT _{1B} (5-HT _{1DB})	Sumatriptan Zolmitriptan	NAS-181	G _{i/o} AC, ↓AMPC	Postsináptica y presináptica (autorreceptor y heterorreceptor)	Ganglios basales, hipocampo, sustancia negra, núcleo olivar pretektal, <i>subiculum</i> dorsal, <i>culliculli</i> superior, sistema trigeminovascular
5-HT _{1D} (5-HT _{1Do})	Sumatriptan Zolmitriptan	GR-127930	G _s AC, ↓AMPC	Postsináptica y presináptica (autorreceptor)	Ganglios basales, hipocampo, <i>accumbens</i> , sustancia negra, <i>locus coeruleus</i> , rafe dorsal, corteza frontal, córtex olfativo, sustancia gris periacueductal, médula espinal, nervio trigémino
5-HT _{1E}	BRL-54443	-	G _{i/o} AC, ↓AMPC	No determinado	Corteza frontoparietal, corteza entorrinal, estriado (<i>caudado-putamen</i>), <i>septum</i> , <i>claustrum</i> , hipocampo (giro dentado, capas CA1 y CA3), amígdala
5-HT _{1F}	BRL-54443	Ro-63-0563	G _{i/o} AC, ↓AMPC	Presináptica (autorreceptor)	Corteza frontoparietal (capas II-IV), córtex cingulado, córtex entorrinal, estriado (<i>caudado-putamen</i>), <i>septum</i> , <i>claustrum</i> , hipocampo (giro dentado, capas CA1 y CA3), amígdala, rafe dorsal
5-HT _{2A}	LSD Mescalina Psilocibina	Ketanserina Ritan-serina MDL-100907	G _{q/11} , PLC, ↑IP ₃ , ↑Ca ²⁺ , ↑DAG	Postsináptica	Corteza frontal, córtex piriforme, neocórtex (capa IV), núcleo caudado, <i>accumbens</i> , tubérculo olfativo, <i>claustrum</i> , hipocampo
5-HT _{2B}	mCPP	PRX-08066	G _{q/11} , PLC, ↑IP ₃ , ↑Ca ²⁺ , ↑DAG	Postsináptica	Cerebelo, <i>septum</i> lateral, amígdala medial, núcleo caudado, hipotálamo dorsal
5-HT _{2C}	mCPP Metacloprorazina	Mesulergina	G _{q/11} , PLC, ↑IP ₃ , ↑Ca ²⁺ , ↑DAG	Postsináptica	Plexo coroideo, neocórtex (capa III), núcleo olfativo, córtex piriforme y cingulado, <i>accumbens</i> , hipocampo (capas CA1 a CA3), sustancia negra, <i>globus pálido</i> , amígdala, habécula lateral, sustancia gris (central)
5-HT ₃ (5-HT _{3A} y 5-HT _{3B})	Pumosetrag SR-57227A	On-dansetron Grani-setron	Ionotrópico (acoplado a canal iónico, Na ⁺)	Postsináptica	Córtex, hipocampo, núcleo del tracto solitario (núcleo gelatinoso)
5-HT ₄ (5-HT _{4A} y 5-HT _{4B})	Mosapride Prucalopride	GR-113808	G _s AC, ↑AMPC	Postsináptica	Hipocampo (CA1), <i>accumbens</i> , núcleo caudado, amígdala, <i>culliculli</i> , sustancia negra
5-HT ₅ (5-HT _{5A} y 5-HT _{5B})	-	SB-699551 RL-603	5-HT _{5A} : G _{i/o} AC, ↓AMPC 5-HT _{5B} : no determinado	Postsináptica y presináptica	5-HT _{5A} : Hipocampo (giro dentado, capas CA1 a CA3), hipotálamo, bulbo olfativo, córtex, tálamo, estriado, médula espinal 5-HT _{5B} : hipocampo (<i>subiculum</i> , CA1), núcleo habenuar, bulbo olfativo, corteza entorrinal y piriforme, núcleo supraóptico
5-HT ₆	WAY-181187	Ro-65-7199 LuAE-58054	G _s AC, ↑AMPC	Postsináptica	PFC, córtex piriforme, núcleo caudado, hipocampo (giro dentado, capas CA1 a CA3), <i>accumbens</i> , tubérculos olfatorios
5-HT ₇ (5-HT _{7A-D})	As-19	SB-258719 DR-4485	G _s AC, ↑AMPC	Postsináptica	Tálamo, hipotálamo, hipocampo, córtex, amígdala, núcleo supraquiasmático

*GS: proteína G acoplada positivamente a la enzima adenilato ciclasa (AC), lo que conduce a la producción de AMPc (adenosín monofosfato cíclico); Gi/o: proteína G acoplada negativamente a la enzima AC; Gq/11: proteína G acoplada positivamente a la enzima fosfolipasa-C (PLC), que induce a la formación y liberación intracelular de IP3 (inositol trifosfato), Ca²⁺ (ión calcio) y DAG (diacilglicerol).

6.1.5. GABA



Fórmula del GABA.

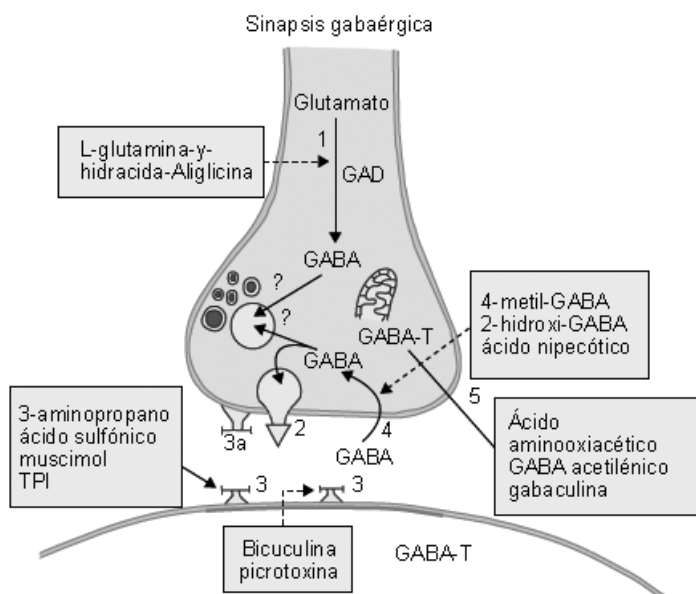


Figura 28. Repaso de la sinapsis gabaérgica. Este aminoácido se sintetiza a partir del glutamato gracias a la enzima GAD (ácido glutámico descarboxilasa), proceso que puede ser inhibido por distintos fármacos (1). Se muestra también su liberación (2). Una vez liberada, puede actuar sobre receptores postsinápticos (3) o presinápticos (3a), proceso que puede ser también bloqueado por diferentes fármacos. Distintos agentes también pueden inhibir su recaptación hacia el terminal presináptico (4). También se puede dar recaptación por las células gliales adyacentes (no mostrada). El metabolismo se realiza por la enzima GABA transaminasa (GABA-T) y puede ser bloqueado por distintos mecanismos (5).

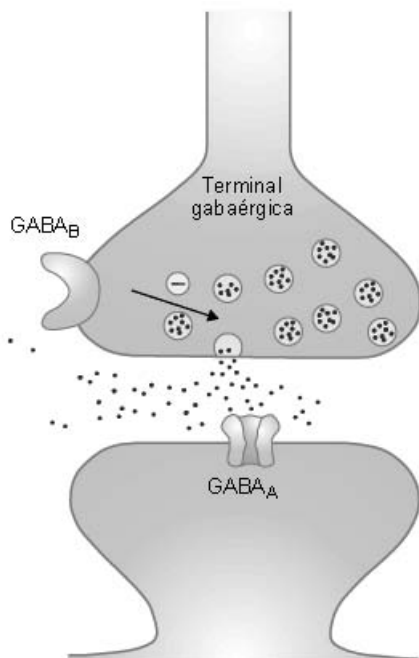


Figura 29. Los receptores GABA_A suelen ser postsinápticos y los GABA_B presinápticos, aunque también se pueden encontrar en localización postsináptica.

Tabla VIII. Principales características de los diferentes subtipos de receptores gabaérgicos

Receptor	Tipo	Localización	Agonistas	Antagonistas	Moduladores (tipo de modulación, +/-)
GABA _A	Ionotrópico (Canal Cl ⁻)	SNC (cerebro y médula espinal)	Muscimol	Bicucullina	Benzodiazepinas (+) Barbitúricos (+) Neuroesteroides (+) Etanol (+) Picrotoxina (-)
GABA _B	Metabotrópico (Gi/O)	SNC (cerebro y médula espinal)	Baclofén	Faclofén	—
GABA _C	Ionotrópico (Canal Cl ⁻)	SNC (retina)	CACA (ácido cis-4-aminocrotónico)	Fluotracén	Picrotoxina (-)

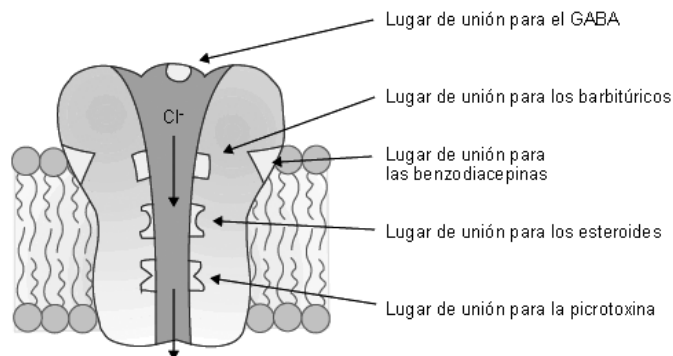
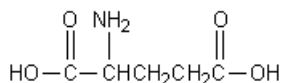


Figura 30. Estructura del receptor GABA_A en el que se pueden observar los diferentes lugares de unión. Hay que destacar que fármacos con utilidades terapéuticas como las benzodiazepinas o los barbitúricos modulan positivamente este complejo receptor. El alcohol también modula positivamente el receptor, sin conocerse exactamente el lugar de acción.

6.1.6. Aminoácidos excitadores



Fórmula del glutamato.

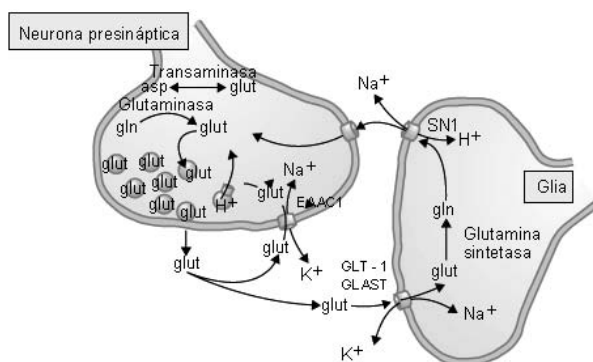


Figura 31. Repaso de la síntesis y degradación del glutamato. El glutamato (glut) se puede formar a partir de la glutamina (gln), por medio de la enzima glutaminasa, o a partir del aspartato (asp) por medio de la transaminasa. Después de ser liberado puede interactuar con los receptores presinápticos o postsinápticos (no mostrados) o bien ser recaptado por la neurona (por el sistema de recaptación denominado EAAC1) o por la glia (por los sistemas de recaptación denominados GLT-1 y GLAST). Dentro de la célula glial, el glutamato se convierte en glutamina por medio de la glutamina sintetasa, la cual es transportada fuera de la célula glial por el sistema denominado SN1 y puede volver a ser recaptada por el terminal presináptico de la neurona.

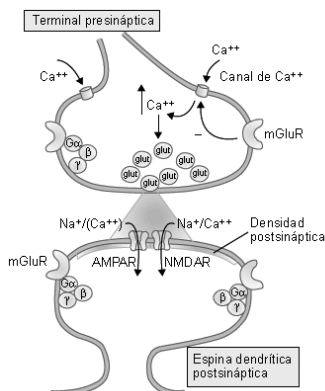


Figura 32. Los receptores AMPAR y NMDAR son ionotrópicos y postsinápticos, mientras que los mGluR son metabotrópicos y pueden ser presinápticos (inhibidores) o postsinápticos. Aquí no está mostrado el receptor kainato, que es ionotrópico, y puede ser presináptico o postsináptico, según la sinapsis.

Tabla IX. Principales características de los diferentes subtipos de receptores de los aminoácidos excitadores

Receptor	NMDA		AMPA	Kainato	mGluR
	Lugar de unión del glutamato	Lugar de unión de la glicina			
Agonistas selectivos de diferentes subtipos	NMDA	Glicina D-serina R(+)-HA-966 (parcial) L-687,414 (parcial)	AMPA S(-)-5-Flu Ácido quisquálico	Ácido kaínico Ácido domoico	I-AP ₄ ACPD I-CCG-I
Antagonistas selectivos de diferentes subtipos	D(-)-AP-5 D(-)-AP-7 CGS-19755 CGP-37849 CGP-40116 CPP (±)-d-d-CPpene	7-cloroquinurénico 5, 7- dicloroquinunérico MNQX I-689,560	NBQX GYK1 52466		MCPG MPEP
Bloqueantes de canal	MK-801 fenciclidina (PCP)				
Agonistas selectivos de diferentes receptores	NMDA		AMPA	Ácido kaínico	I-AP-4
Antagonistas selectivos de diferentes receptores	d(-)-AP-5		CNQX	CNQX	MCPG
Vías del efector	Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺		Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺	Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺	IP ₃ y DAG

Se especifican los fármacos agonistas y antagonistas, los bloqueadores del canal -antagonistas no competitivos las vías efectoras –el tipo de canal asociado y los sistemas de segundos mensajeros, inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG).

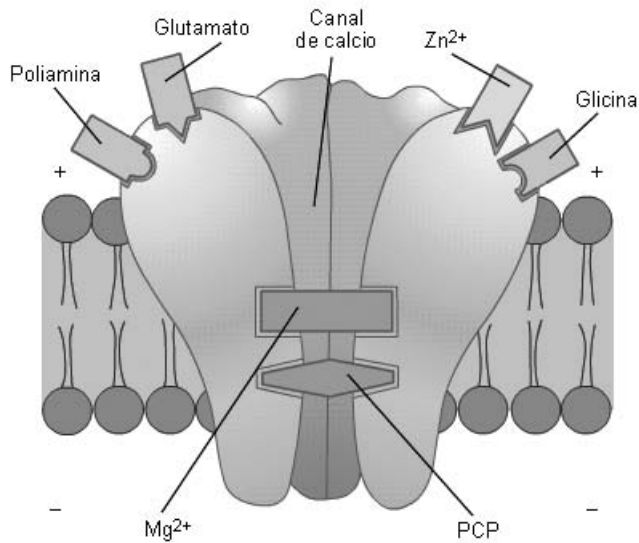


Figura 33. Estructura del receptor NMDA de los aminoácidos excitadores en la que se pueden observar los diferentes lugares de unión. Hay que destacar que drogas adictivas como la fenciclidina (PCP) y la ketamina se unen también al complejo, actuando como antagonistas no competitivos. El alcohol también modula negativamente el receptor, sin conocerse exactamente el lugar de acción.