

# **BASES BIOQUÍMICAS DEL SISTEMA NERVIOSO**

**Editores**

Maela Lupo

Alfredo Rigalli



1<sup>o</sup> Edición



# BASES BIOQUÍMICAS DEL SISTEMA NERVIOSO

1er EDICIÓN

## **Editores**

Maela Lupo  
Alfredo Rigalli  
Mateo Vasquez

## **Autores**

Camila Lucía Sánchez  
Florencia Ruiz Diaz  
Lautaro Martino  
Linda Weng  
Mateo Vasquez  
Mercedes Balero  
Nicolas Mendes  
Silvina Vaquero  
Violeta De Lorenzo

## **Colaboradores**

María Constanza Marchese  
Sofia Paleari  
Valentina Battista

2021

Centro Universitario de Estudios Medioambientales  
C.U.E.M  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad nacional de Rosario



Bases Bioquímicas del Sistema Nervioso / Camila Lucía Sánchez ... [et al.]. - 1a edición para el alumno - Rosario : Alfredo Rigalli ; Rosario : Maela Lupo ; Rosario : Mateo Vasquez, 2021.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-987-88-2919-7

1. Medicina. 2. Sistema Nervioso. 3. Metabolismo. I. Sánchez, Camila Lucía  
CDD 615

## AUTORES

**Balero, Mercedes.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR.

**Battista Valentina.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR.

**De Lorenzo, Violeta.** Estudiante de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas UNR

**Lupo, Maela.** Licenciada en biotecnología y Doctora en Ciencias Biomédicas. Docente de la FCM-UNR e Investigadora del CONICET. Directora del CUEM.

**Marchese, María Constanza.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR.

**Mendes Nicolás Ignacio.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR.

**Martino, Lautaro.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR.

**Paleari, Sofía Agustina.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR.

**Rigalli, Alfredo.** Bioquímico y doctor en Bioquímica. Docente e investigador de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR. Investigador del CONICET

**Ruiz Diaz, Florencia Natividad.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR.

**Sánchez, Camila Lucía.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR. Ayudante de cátedra de Física.

**Vaquero, Silvina Patricia.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Directora del departamento de extensión del CUEM.

**Vasquez, Mateo Iván.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Docente del Curso bases bioquímicas de la endocrinología, Centro Universitario de Estudios Mediambientales. FCM-UNR.

**Weng, Linda.** Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Estudiante de traductorado de inglés-español.

# Contenidos

1. FUNDAMENTOS DE NEUROANATOMIA.....	1
1.1. División Anatómica.....	1
1.2. División Funcional.....	1
1.3. Desarrollo Embriológico del SN.....	1
1.4. Anatomía funcional del SNC.....	4
1.5. Tronco encefálico.....	7
1.6. Cerebelo.....	10
1.7. Cerebro.....	10
1.8. Sistema límbico.....	15
2. COMPOSICIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO.....	17
2.1. Neuronas.....	17
2.2. Células de sostén.....	19
2.3. Mielinización.....	25
2.4. Barrera hematoencefálica.....	34
2.5. Barrera hemorraquídea.....	35
2.6. Meninges.....	36
3. FISIOLÓGÍA DEL TEJIDO NERVIOSO.....	38
3.2. Bibliografía.....	42
3.3. Circuitos neuronales.....	43
3.4. Receptores.....	46
3.5. Fisiología y química del dolor.....	47
3.6. Función motora.....	54
3.7. Síntesis y degradación de acetil colina.....	55
3.8. Función autónoma.....	56
3.9. Bibliografía.....	57
4. METABOLISMO DEL SISTEMA NERVIOSO.....	59
4.1. Metabolismo energético del sistema nervioso.....	59
4.2. Micronutrientes y el sistema nervioso.....	67
4.3. Zinc.....	69
4.4. Hierro.....	70
5. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.....	87
5.1. Introducción.....	87
5.2. Conceptos de anatomía e histología.....	87
5.3. Producción, circulación y reabsorción.....	89
5.4. Fisiología.....	91
5.5. Química.....	91
5.6. Clínica.....	99

5.7. Bibliografía.....	100
6. NEUROTRANSMISORES.....	101
6.1. Acetilcolina.....	102
6.2. Catecolaminas.....	107
6.3. Glutamato.....	117
6.4. Ácido gamma-aminobutírico (GABA).....	120
6.5. Bibliografía.....	122
7. SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA ENDÓCRINO.....	123
7.1. Hipotálamo.....	123
7.2. HIPÓFISIS.....	128
7.3. Ejes hipotalamo hipofisarios.....	137
7.4. Disruptores endócrinos.....	152
7.5. Nuestra experiencia en EED.....	154
7.6. Bibliografía.....	155
8. PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA.....	157
8.1. Sistema psíquico.....	158
8.2. Sistema neurológico.....	159
8.3. Sistema endócrino.....	159
8.4. Sistema inmunológico.....	159
8.5. Estrés.....	163
8.6. Efectos del cortisol a nivel neuronal.....	166
8.7. Efectos de la hiperactivación del eje CLHHA.....	169
8.8. Fenotipos: vulnerable o resiliente.....	172
8.9. Bibliografía.....	175
9. CONTROL DE LOS RITMOS CIRCADIANOS.....	176
9.1. Introducción.....	176
9.2. Ritmo circadiano.....	176
9.3. Regulación del ciclo sueño/vigilia.....	181
9.4. Regulación de la ingesta de alimentos.....	193
9.5. Regulación de la sed.....	200
9.6. Bibliografía.....	203
10. QUÍMICA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES DEL SNC.....	205
10.1. Estados de ánimo.....	205
10.2. Trastornos del estado de ánimo.....	205
10.3. Trastornos depresivos.....	208
10.4. Trastornos maníacos.....	211
10.5. Trastornos de ansiedad.....	213
10.6. Trastornos neurodegenerativos.....	219
10.7. Enfermedad de Parkinson.....	219
10.8. Enfermedad de Alzheimer.....	223
10.9. Esclerosis múltiple.....	229

10.10. Trastornos neuromusculares.....	230
10.11. Miastenia Gravis.....	231
10.12. Bibliografía.....	232
11. BASES DE LA NEUROFARMACOLOGÍA.....	234
11.1. ¿Qué es la neurofarmacología?.....	234
11.2. ¿Qué es un neurofármaco?.....	234
11.3. Farmacocinética y farmacodinamia: generalidades.....	234
11.4. Anestésicos generales.....	236
11.5. Analgésicos.....	239
11.6. Morfina.....	241
11.7. Antiepilépticos.....	244
11.8. Benzodiacepinas.....	249
11.9. Antidepresivos.....	257
11.10. Antipsicóticos.....	263
11.11. Bibliografía:.....	270
12. FÁRMACOS DE USO COMÚN Y SISTEMA NERVIOSO.....	272
12.1. Funciones de los eicosanoides en el sistema nervioso.....	274
12.2. Fármacos utilizados en el Sistema Nervioso Autónomo.....	275
13. DROGAS DE ABUSO Y SISTEMA NERVIOSO.....	283
13.1. Alcohol.....	284
13.2. Cocaína.....	291
13.3. Marihuana (Cannabis Sativa).....	293
13.4. Metilendioximetanfetamina.....	297
13.5. Síndrome de abstinencia.....	301
13.6. Bibliografía.....	302
14. TÓXICOS ENDÓGENOS Y EXÓGENOS.....	304
14.1. Tóxicos endógenos.....	304
14.2. Tóxicos exógenos.....	317
14.3. Bibliografía.....	322
15. DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DEL SISTEMA NERVIOSO.....	324
15.1. Introducción.....	324
15.2. Un poco de historia.....	324
15.3. Métodos más usados en sistema nervioso central.....	325
15.4. Estudios para evaluar el sistema nervioso periférico.....	335

# 1. FUNDAMENTOS DE NEUROANATOMIA

Mateo Vasquez

La anatomía del sistema nervioso es compleja debido a la cantidad de estructuras que posee y las particulares relaciones de cada una de ellas. Sin embargo, resulta fundamental una comprensión básica de la división, desarrollo, localización, configuración y disposición del sistema nervioso central para poder entender su funcionamiento.

## 1.1. División Anatómica.

Anatómicamente dividimos al sistema nervioso en Central y Periférico. El primero hace referencia a aquella porción del sistema nervioso que está contenida en la estructura ósea cráneo-vertebral. El segundo se refiere al tejido nervioso que se encuentra por fuera de dicha estructura, conectando la parte central con la periferia.

## 1.2. División Funcional.

Funcionalmente podemos dividir al sistema nervioso en dos. Una parte se encarga de percibir y responder a estímulos internos y externos (de los cuales somos conscientes), es el Sistema Nervioso de la Vida de Relación. Por otra parte, el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), representa la función reguladora esencial del sistema nervioso, gracias a su profunda integración con todos los demás sistemas logra mantener la homeostasis del organismo.

## 1.3. Desarrollo Embriológico del SN.

El origen del sistema nervioso comienza en la 3ª semana de desarrollo embrionario, momento en el cual se inicia el proceso de gastrulación para formar el disco germinativo trilaminar (ectodermo, mesodermo y endodermo). Del Ectodermo deriva una placa tisular alargada llamada Placa Neural, cuyos bordes crecen rápidamente formando los Pliegues Neurales. Estos posteriormente se fusionan, constituyendo la estructura más primitiva de tejido nervioso organizado, el Tubo Neural, que se extiende desde la región craneal a la caudal, Figura 1.1.

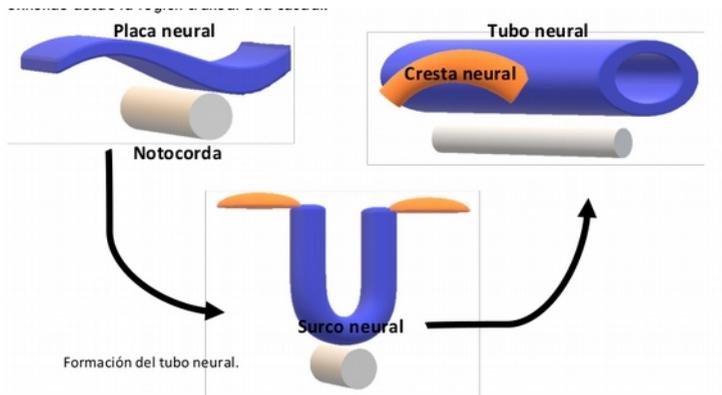


Figura 1.1

Con el correr de los días, la porción cefálica del tubo desarrolla 3 vesículas encefálicas primarias:

1. Prosencéfalo: Se divide en:

1. Telencéfalo: Compuesto por 2 masas laterales denominadas hemisferios cerebrales primitivos.

2. Diencefalo primitivo: Zona media entre ambos hemisferios, origina la vesícula óptica, el tálamo, hipotálamo e hipófisis.

2. Mesencéfalo: Origina el 1/3 superior del tronco encefálico, con los pedúnculos cerebrales.

3. Rombencéfalo: Se divide en:

1. Metencéfalo: Origina la protuberancia y el cerebelo.

2. Mielencéfalo: Origina el bulbo raquídeo.

Cada vesícula a su vez desarrolla cavidades propias que le dan origen al sistema ventricular.

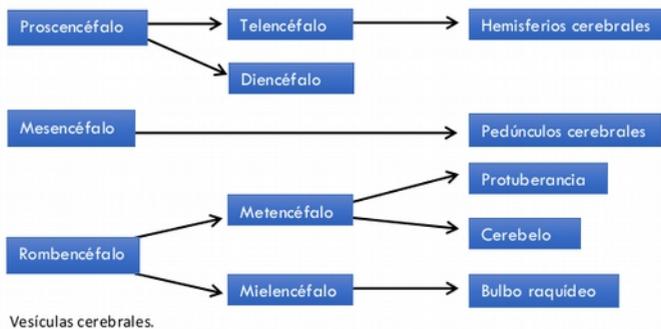


Figura 1.2

Simultáneamente en el resto del tubo neural ya cerrado comienza a proliferar una estirpe celular característica, llamada Células Neuroepiteliales. A partir del neuroepitelio que ahora recubre todo el tubo neural, derivan los Neuroblastos (forma primitiva de las neuronas) y los Glioblastos (forma primitiva de las células gliales). Sus cuerpos se disponen en capas axiales, una sobre otra, formando la Sustancia Gris del sistema nervioso central. En cambio, sus axones se prolongan en múltiples direcciones, pero siempre de forma periférica a los cuerpos, formando (luego de su mielinización) la Sustancia Blanca.

La continua adición de neuroblastos a las capas centrales determina una configuración medular interna característica, con la sustancia gris en forma de H con 2 astas anteriores, 2 intermedias y 2 posteriores.

Hacia la 4<sup>o</sup> semana de desarrollo comienzan a emerger las fibras nerviosas de los neuroblastos, constituyéndose las raíces ventrales y dorsales de los nervios raquídeos. Los neuroblastos de la médula espinal se organizan en estructuras denominadas mielómeros o metámeras medulares, cada uno de ellos se relaciona con un par de somitas. Un somita es una estructura celular organizada derivada del mesodermo para axial que migra para dar origen a la mayoría de estructuras óseas, cartilaginosas (esclerotomas), musculares (miotomas) y dérmicas (dermatomas) del tronco y extremidades.

Cada par de nervios raquídeos se relaciona íntimamente con cada par de somitas, sin importar su lugar de migración, innervando entonces todas los tejidos que deriven de éstos. Surge así entonces el concepto de dermatomas, que son segmentos de piel específicos innervados por un solo nervio raquídeo que transmite información desde y hacia un solo segmento medular.

De esta forma, existen 31 segmentos medulares asociados a 1 par de somitas, 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo.

Este proceso ocurre de forma similar en las vesículas encefálicas primitivas, allí los cuerpos de los Neuroblastos forman núcleos motores, autónomos y sensitivos específicos que se distribuyen con una configuración interna más compleja que la medular. A su vez, estos originan fibras que forman pares de nervios homólogos a los raquídeos denominados nervios craneales. Cada par de nervios craneales se relaciona íntimamente con los arcos faríngeos, que son estructuras análogas a los somitas ya que originan el tejido mesenquimático de la cabeza y del cuello.

Al mismo tiempo que se desarrolla el tubo neural, existe un grupo de células migrantes derivadas de la Cresta Neural. Ésta es una región limítrofe entre el Tubo Neural y el Ectodermo, las células originadas allí dan lugar a muchos linajes celulares distintos. Entre ellos se destacan los Neuroblastos (sensitivos y autónomos), C. de Schawnn, C. de las meninges y Melanocitos. Los Neuroblastos sensitivos migran hacia lateral y posterior para formar los ganglios nerviosos de la

raíz dorsal, mientras que los autónomos migran hacia afuera para conformar todas las estructuras nerviosas autónomas periféricas del organismo.

#### **1.4. Anatomía funcional del SNC**

El sistema nervioso central está comprendido dentro de la estructura ósea cráneovertebral, sus estructuras principales son la médula espinal, el tronco encefálico y el encéfalo. Todas ellas están constituidas por tejido nervioso dividido en sustancia gris (cuerpos neuronales) y sustancia blanca (axones mielinizados) en asociación con tejido conjuntivo especializado representado en gran parte por las Meninges. Éstas recubren el SNC mediante 3 capas que de superficial a profundo son la duramadre, la aracnoides y la piamadre.

##### **1.4.1 Duramadre**

La duramadre está constituida por tejido fibroso rico en Colágeno tipo I, es la más resistente. Es oportuno recordar que existen diferentes tipos de colágeno según las cadenas que lo constituyen. A continuación haremos una breve descripción de esta proteína y sus variantes.

El colágeno es una molécula fibrilar formada por tres hélices. Las cadenas o hélices de colágeno se clasifican en seres humanos según su estructura en cadenas alfa1, alfa2, alfa3, alfa4, alfa5 y alfa6. A su vez cada uno de ellos se puede clasificar en subtipos I, II, III, etc. En base a sus cadenas y tipos las moléculas llevan diferentes nombres. Por ejemplo, el colágeno tipo I está formado por dos cadenas alfa1 subtipo I y una cadena alfa2 de tipo I. La cadena alfa1 subtipo I se puede indicar como COL1A1 o  $\alpha 1(I)$ . La cadena alfa2 tipo I se representa COL1A2 o  $\alpha 2(I)$ . Podemos representar entonces al colágeno tipo I como  $(COL1A1)_2 COL1A2$ . El colágeno de tipo I es el más abundante en todos los tejidos conectivos del organismo.

La tabla siguiente muestra en la primer fila los tipos de hélice alfa y en la primer columna el tipo de cada hélice. Con una x se marca para cada hélice alfa el subtipo que ha sido caracterizado. Así, podemos ver que para la cadena alfa1 hay 28 subtipos conocidos. Todas las cadenas se originan a partir de precursores de aproximadamente 1500 aminoácidos, dependiendo de tipo y subtipo, eliminándose el péptido señal y tripéptidos, quedando las hélices en 1000-1400 aminoácidos. Las cadenas en general se representan como COL1A1 para hacer referencia por ejemplo a la cadena alfa1, subtipo I, COL2A1 para la cadena alfa1 subtipo II.

Dado que el colágeno de tipo I es muy abundante en hueso y cartílago, en general los síntomas derivados de problemas genéticos en algunas de las cadenas del colágeno tipo I: COL1A1 y COL2A1 están más relacionados a problemas de osificación y estructura ósea u otras estructuras del organismo.

	alfa1	alfa2	alfa3	alfa4	alfa5	alfa6
I	x	x				
II	x					
III	x					
IV	x	x	x	x	x	x
V	x	x	x			
VI	x	x	x		x	x
VII	x					
VIII	x	x				
IX	x	x	x			
X	x					
XI	x	x				
XII	x					
XIII	x					
XIV	x					
XV	x					
XVI	x					
XVII	x					
XVIII	x					
XIX	x					
XX	x					
XXI	x					
XXII	x					
XXIII	x					
XIV	x					
XXV	x					
XXVI	x					
XXVII	x					
XXVIII	x					

### 1.4.2 Aracnoides

La aracnoides tiene 2 capas, una externa que se adosa a la superficie interna de la duramadre y otra interna que se adosa a la superficie externa de la piamadre. Entre

ambas capas existe un espacio llamado espacio subaracnoideo por donde circula líquido cefalorraquídeo.

### 1.4.3 Piamadre

Es la más delgada, está directamente adosada al tejido nervioso y aporta sostén para su vascularización.

### 1.4.4 Médula Espinal

Es la porción del SNC contenida en el conducto vertebral, tiene forma de un tubo cilíndrico con 2 ensanchamientos, uno cervical y otro lumbar, relacionados con la salida de las raíces nerviosas destinadas a miembros superiores e inferiores respectivamente. Se extiende desde C1 hasta L2, mide 42-45cm de largo por 1cm de ancho, en su extremo superior se continúa con el bulbo raquídeo mientras que en su extremo inferior origina un conjunto de raíces nerviosas conocidas como Cola de Caballo. Externamente está cubierta por las meninges, el espacio epidural y el conducto vertebral, internamente presenta una cavidad ductal llamada Conducto del Epéndimo, Figura 1.3.

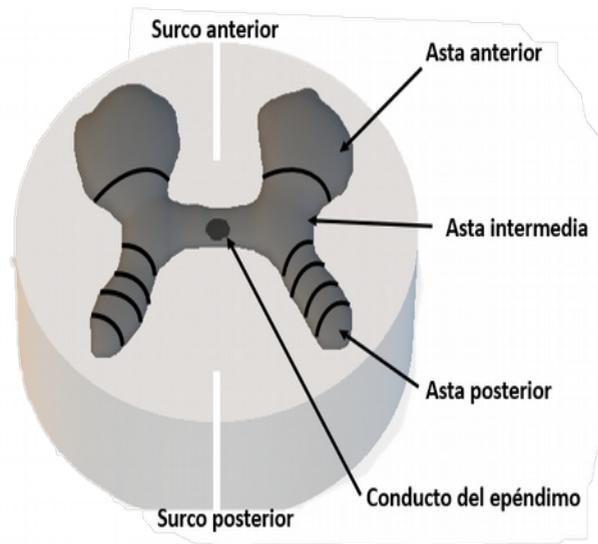


Figura 1.3. Configuración interna de la médula espinal

La configuración de la médula espinal se divide en externa e interna. La configuración interna se forma a partir de columnas de sustancia gris, divididas en astas:

- Anterior: Motoneuronas.
- Intermedia o lateral: Neuronas autónomas.
- Posterior: Neuronas sensitivas.

En cada asta existen agrupaciones particulares de cuerpos neuronales, que forman núcleos avocados a una función sensitiva, autónoma o motora específica.

La configuración externa está compuesta por sustancia blanca, presenta 2 Surcos Medios (uno anterior y otro posterior) que la dividen en 2 mitades, una izquierda y otra derecha. A su vez, cada mitad tiene 4 raíces nerviosas, 2 anteriores (motoras) y 2 posteriores (sensitivas).

La sustancia blanca está formada por los axones de los cuerpos neuronales ubicados en:

- Encéfalo y tronco encefálico: Forman haces descendentes, asociados a funciones motoras y autónomas.
- Aastas anterior y lateral de la médula espinal: Forman haces eferentes, que originan la raíz motora anterior de los nervios raquídeos.
- Asta posterior de la médula espinal: Forman haces ascendentes, asociados a funciones sensitivas y autónomas.
- Ganglio dorsal: Forman haces aferentes, que originan la raíz posterior de los nervios raquídeos.
- Los haces en su conjunto forman cordones o columnas, una anterior, una lateral y otra posterior.

De esta manera, la médula espinal funciona como un complejo nexo de comunicación entre las estructuras más elevadas del SNC y la periferia, destacándose:

- Función motora: Las motoneuronas reciben la orden motora desde estructuras superiores ubicadas en el encéfalo, para luego ejecutar la acción a través de su axón eferente. Muchos axones eferentes constituyen entonces la raíz anterior de un nervio raquídeo.
- Función autónoma: Las neuronas autónomas también reciben órdenes desde centros superiores y ejecutan la acción a través de su axón periférico que se adosa a la raíz nerviosa anterior de un nervio raquídeo.
- Función sensitiva: Las neuronas sensitivas reciben la información de las distintas modalidades sensoriales a partir de axones que constituyen la raíz posterior de un nervio raquídeo, ya que emergen de los ganglios dorsales. Los cuerpos neuronales sensitivos tienen axones aferentes que sirven para transmitir la información hacia centros superiores del SNC.

### **1.5. Tronco encefálico.**

El tronco encefálico está formado de inferior a superior por el bulbo raquídeo, la protuberancia anular y los pedúnculos cerebrales, en su extremo inferior se continúa con la médula espinal mientras que a través de su extremo superior se conecta con el diencéfalo y los hemisferios cerebrales. Internamente presenta el

Acueducto de Silvio, por su cara posterior se observa la cavidad del 4º ventrículo en íntima relación con el cerebelo. Su marco óseo está formado por C1, el agujero magno y el piso medio de la base del cráneo, Figura 1.4.

El bulbo raquídeo está ubicado en la parte media de la base del cráneo, limitado por dos planos: uno inferior, que corresponde a la decusación de las pirámides y uno superior, el surco bulboprotuberancial que lo conecta con la protuberancia. Está dividido externamente por los mismos surcos medulares, que delimitan los núcleos olivares. Hacia atrás contribuye a formar el piso de la cavidad del 4º ventrículo y presenta los núcleos de Goll y de Burdach.

La protuberancia anular comienza a partir del surco bulboprotuberancial y termina con el inicio de los pedúnculos cerebrales a partir del límite protuberancial superior. Tiene un surco medio formado por la marca de la Arteria Basilar, llamado canal basilar que la divide en 2 rodetes piramidales. Por su cara posterior contribuye a formar la parte superior de la cavidad del 4º ventrículo.

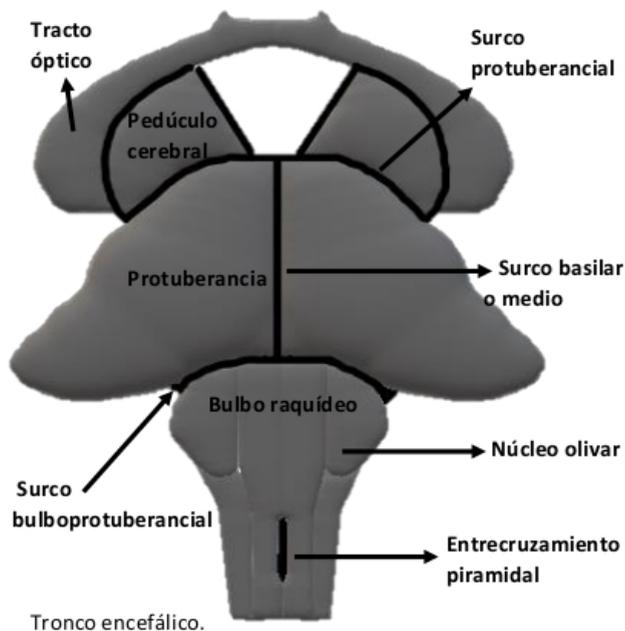


Figura 1.4

Los pedúnculos cerebrales son 2 cordones (izquierdo y derecho) de sustancia blanca, conectan a las porciones inferiores del tronco encefálico y la médula espinal con los hemisferios cerebrales. Posteriormente se presentan los tubérculos cuadrigéminos (también llamados colículos) en número de 4 (2 superiores y 2 inferiores).

La configuración interna del tronco encefálico se representa de la misma manera que la médula espinal. Existen aglomeraciones de sustancia gris dispuestas en columnas formadas por cuerpos neuronales, destacándose:

- Todos los núcleos desde el 3º al 12º par craneal: Cada nervio craneal se origina de un núcleo motor, sensitivo o autónomo, incluso muchas veces a partir de su combinación.
- Núcleos motores: Pontinos y paraolivares.
- Núcleos sensitivos: Olivares, de Goll y de Burdach.
- Núcleos de asociación: Tubérculos cuadrigéminos y formación reticular.

La configuración externa del tronco encefálico se forma a partir de fibras mielinizadas que constituyen la sustancia blanca, destacándose varias vías compuestas por distintos haces nerviosos.

VÍA	HACES	FUNCIÓN ASOCIADA.
Vía motriz principal.	Corticonucleares y corticoespinales.	Control motor voluntario.
Vía motriz accesoria.	Rubroespinales, tectoespinales, pontorretículoespinales, vestibuloespinales y olivoespinales.	Control motor voluntario e involuntario, postura, equilibrio, reflejos oculares, vestibulares y auditivos.
Vía sensitiva.	Cintas de Reil media y lateral.	Sensibilidad consciente e inconsciente.
Vías de asociación.	Cintilla longitudinal y haces de la formación reticular.	Integración sensitivo-motora.
Vías cerebelosas.	Haces espinocerebelosos.	Control motor involuntario y perfeccionamiento del control motor voluntario. Postura y equilibrio.

### 1.5.1 Diencefalo.

Es la porción del SNC situada por encima del tronco encefálico y entre ambos hemisferios cerebrales, está formado por el tálamo óptico, el hipotálamo, metatálamo, epitálamo y subtálamo. Aquí la sustancia blanca se dispone entre la sustancia gris, delimitando las estructuras entre sí y subdividiéndolas en asociaciones nucleares más pequeñas. Además, contiene una de las cavidades del sistema ventricular, el 3º ventrículo.

ESTRUCTURA.	CONTENIDO.	FUNCIÓN ASOCIADA.
Tálamo óptico.	Cúmulos sustancia gris y comisuras de sustancia blanca.	Estación de relevo* para todas las modalidades sensoriales conscientes, excepto el olfato.
Epitálamo.	Aglomeraciones de sustancia gris y Epífnis.	Ritmo circadiano y emociones, centro de integración límbico.
Metatálamo.	Cuerpo geniculado externo.	Estación de relevo para la vía visual.

	Cuerpo geniculado interno.	Estación de relevo para la vía auditiva.
Hipotálamo.	Núcleos de sustancia gris, anteriores, medios y posteriores.	Es el principal centro regulador autónomo del sistema nervioso central.
Subtálamo.	Aglomeraciones de sustancia gris delimitados por haces de sustancia blanca.	Regulación y perfeccionamiento del control motor voluntario, control motor involuntario

\* El término estación de relevo, hace referencia a la existencia de sinapsis en un determinado punto de una vía de conducción nerviosa.

### 1.6. Cerebelo.

Es la porción más posterior e inferior del encéfalo, ocupa la fosa cerebelosa del hueso occipital y se relaciona por arriba con la tienda del cerebelo, por delante con el tronco encefálico y hacia abajo con la Cisterna Magna del sistema ventricular.

Su cara superior está formada por una estructura central alargada en sentido anteroposterior, denominada Vermis, que tiene a sus lados los 2 hemisferios cerebelosos. En su cara inferior presenta una escotadura que aloja a la Vermis inferior, el Flóculo y el Nódulo. Contribuye a formar el techo del 4º ventrículo por su cara anterior. Por último, en su cara anterior presenta 3 cordones de sustancia blanca llamados Pedúnculos Cerebelosos (superior, medio e inferior).

Está formado por una corteza cerebelosa de sustancia gris plegada en múltiples láminas, por debajo existe una gran masa de sustancia blanca que tiene en su interior núcleos neuronales. Estos se denominan Fastigio, Interpósito y Dentado. Funcionalmente el cerebelo se divide en 3 regiones:

REGIÓN.	ANATOMÍA.	INTERACCIÓN.	FUNCIÓN.
Espinocerebelo.	Vermis y región adyacente. Fastigio.	Haces motores medulares.	Control de la postura y movimiento de grandes grupos musculares.
Vestibulocerebelo.	Flóculo y Nódulo. Interpósito.	Núcleos vestibulares y olivares.	Equilibrio y propiocepción.
Cerebrocerebelo.	Hemisferios cerebelosos. Dentado.	Corteza cerebral.	Memoria motora, corrección y habilidad.

### 1.7. Cerebro

Es la porción más elevada del SNC, constituido por los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho, que son 2 masas ovoideas de tejido nervioso separadas adelante y atrás por la hendidura cerebral. Está contenido en la cavidad craneana y se adapta a su forma, se relaciona hacia anterior, superior y posterior con la

bóveda craneal y hacia inferior con la base del cráneo. Básicamente está formado por una corteza periférica compuesta por varias capas de cuerpos neuronales, una gran masa de sustancia blanca central y una serie de núcleos de sustancia gris. En su interior presenta 2 cavidades del sistema ventricular, los ventrículos laterales.

La configuración externa del cerebro está representada por 3 caras, medial, lateral e inferior, todas con una superficie irregular debido al masivo plegamiento de la corteza que origina surcos y cisuras. A las secciones del cerebro delimitadas por 2 o más cisuras se las denomina circunvoluciones cerebrales. Cada hemisferio tiene 2 grandes surcos que delimitan los lóbulos cerebrales, estos son:

1. Surco central o de Rolando: Es un surco profundo que se origina en el borde superior del hemisferio, un poco por detrás de la línea media (visto de perfil), con dirección hacia abajo y adelante termina antes del final del surco lateral.
2. Surco lateral o de Silvio: Se origina en la cara inferior del hemisferio, es muy profundo y tiene una dirección hacia arriba y atrás. Termina por detrás del surco central.

Quedan delimitados entonces 5 lóbulos cerebrales:

- 1.Frontal: Ocupa todo el polo anterior del hemisferio cerebral, su límite posterior es el surco central y el inferolateral es el surco lateral.
  - 2.Parietal: Por detrás del precedente, ocupa la zona media del cerebro, sus límites son hacia adelante el surco central y hacia abajo el surco lateral. Por su cara lateral no tiene un límite posterior preciso, pero por su cara medial existe una cisura denominada parieto-occipital que sí lo limita posteriormente.
  - 3.Occipital: Ocupa el polo posterior, delimitado anteriormente sólo por su cara medial gracias a la cisura parieto-occipital.
  - 4.Temporal: Ocupa la cara inferolateral del cerebro, delimitado de todos los demás lóbulos por el surco lateral.
  - 5.Insular o de la ínsula: Ubicado en lo más profundo del hemisferio cerebral, próximo al final del surco lateral, se encuentra entre la porción más medial e inferior del lóbulo parietal y la parte más medial y superior del lóbulo temporal.
- Cada lóbulo presenta cisuras particulares que lo delimitan en circunvoluciones específicas, cada circunvolución se asocia a 1 o más funciones del cerebro.

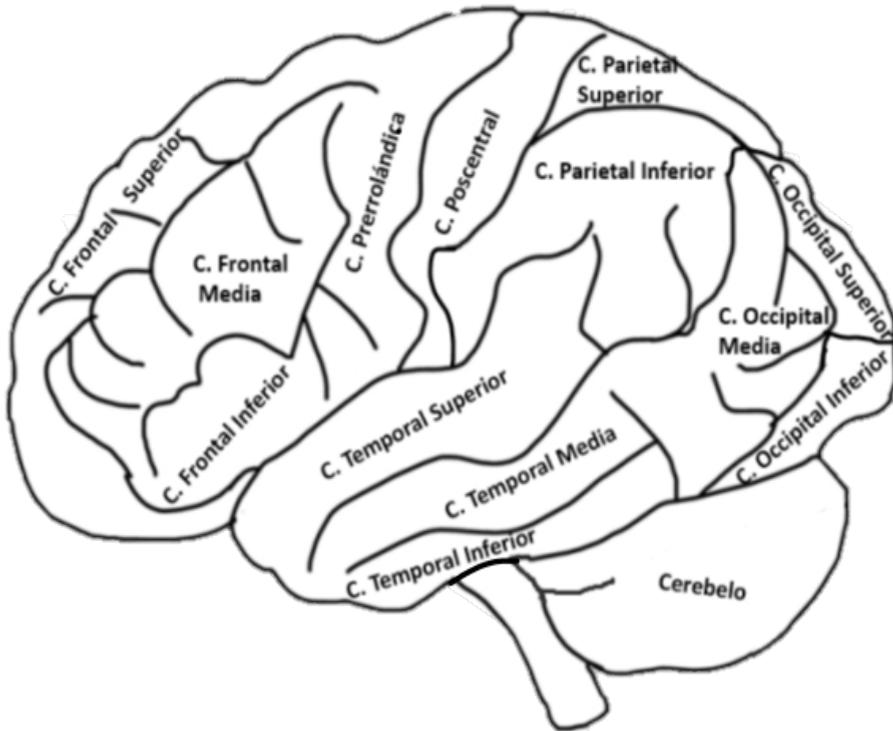


Figura 1.5. Circonvoluciones cerebrales

### 1.7.1 Lóbulo Frontal

Funcionalmente puede dividirse en 2 partes, una motora y otra cognitiva-emocional.

La función motora consiste en regular todos los aspectos del movimiento, desde la fuerza hasta maniobras específicas para lograr una actividad u objetivo determinado. Estas funciones son propias de la corteza motora y pre motora, ubicadas en la porción superior del lóbulo, por delante del surco central y divididas por la cisura precentral.

Las funciones cognitivas y emocionales se desarrollan en la superficie lateral del lóbulo, dividida en 3 circunvoluciones frontales (superior, media e inferior) a partir de 2 cisuras horizontales paralelas al borde superior de la hendidura cerebral. Aquí se encuentra la corteza asociativa prefrontal, encargada del pensamiento ejecutivo y centro donde se origina la regulación del pensamiento y la conducta. Además, se encuentra una de las principales áreas encargadas de la comprensión del lenguaje, el área de Broca.

### 1.7.2 Lóbulo parietal.

En su cara externa presenta un surco vertical paralelo al surco central, entre los cuales queda delimitada la circunvolución poscentral. El resto del lóbulo parietal queda dividido en 2 circunvoluciones, una superior y otra inferior debido a un surco intraparietal.

Su porción anterior poscentral contiene a la corteza sensitiva 1°, que se encarga de hacer conscientes todas las modalidades sensoriales a excepción del gusto, el olfato y la vista. Posteriormente y hacia medial se presenta la corteza sensitiva 2°, encargada de asociar diversos estímulos sensoriales.

El resto del lóbulo parietal se divide en superior e inferior, la 1° porción resulta esencial para una completa percepción de nuestro cuerpo y la correcta interacción con el entorno. La porción inferior es un importante centro de integración de la información sensorial, que permite comprender situaciones complejas del entorno.

### 1.7.3 Lóbulo occipital.

Es el único lóbulo con una función casi exclusiva, la visión. Presenta 2 surcos importantes por su cara medial, uno vertical y anterior que es el parieto-occipital y otro horizontal llamado surco o cisura calcarina. Ésta última se proyecta desde el borde posterior hacia adelante para alcanzar al parieto-occipital, formando una especie de T acostada. Queda delimitada una porción del lóbulo denominada cuña y por debajo de ella se delimita la circunvolución lingual.

El área visual 1° se presenta en la periferia de la cisura calcarina, más precisamente en el lado medial del lóbulo occipital. El resto del lóbulo se encarga de procesar la visión para permitir la percepción, comprensión y asociación de colores, formas, rostros, etc.

### 1.7.4 Lóbulo temporal.

Su cara lateral está dividida en 3 circunvoluciones temporales (superior, media e inferior) gracias a 2 cisuras horizontales paralelas al surco lateral. En su cara medial presenta una cisura tèmpero-occipital y otra cisura del hipocampo, que delimitan la circunvolución tèmpero-occipital.

El lóbulo temporal se encarga de funciones sensitivas como la audición, así como también de la comprensión, asociación y ejecución del lenguaje durante una conversación gracias a sus circunvoluciones superior y media. La circunvolución inferior se encarga de la percepción visual de la forma y el color. Por último, la porción más anterior del lóbulo, llamada polo temporal, resulta un centro de integración entre percepción y pensamiento que origina los sentimientos.

### 1.7.5 Lóbulo de la ínsula.

Es el más profundo de los lóbulos, íntimamente asociado al hipocampo y al sistema límbico. Resulta un centro de asociación e integración no sólo sensorial

sino también cognitiva, a partir del cual surgen emociones, deseos y conductas en base a la memoria de experiencias subjetivas previas.

LÓBULO	CIRCUNVOLUCIONES	ÁREAS	FUNCIÓN
Frontal	Superior, media e inferior	Motora 1° y suplementaria. Asociativa prefrontal	Motricidad. Integración sensitivo-motora. Cognición y conducta.
Parietal	Poscentral. Superior e inferior	Sensitiva 1° y 2° Asociativa parietal	Sensibilidad. Integración e interpretación sensitiva. Autopercepción.
Occipital	Cuña. Lingual. Témporo-occipital	Visual 1° y 2°. Parahipocampal	Visión. Interpretación y asociación de patrones visuales.
Temporal	Superior, media e inferior. Témporo-occipital	Auditiva Parahipocampal Entorrinal.	Funciones visuales complejas. Audición, lenguaje y su interpretación. Sentimientos. Cognición y conducta.
Ínsula	Insular	Límbica. Hipocampo.	Integración sensorial, motora y cognitiva. Interpretación de experiencias previas, memoria y conducta. Sentimientos.

La sustancia blanca del cerebro está formada por fibras que conectan los hemisferios entre sí y con todo el resto del sistema nervioso central, se distinguen vías nerviosas de varios tipos:

- **Proyección:** Son aquellas que emergen desde o llegan a la corteza, forman 2 importantes estructuras, la corona radiada y la cápsula interna.
- **Asociación:** Son haces nerviosos finos que conectan puntos específicos de ambos hemisferios cerebrales, se dividen en anteriores, medios y posteriores.
- **Comisurales:** Son grandes estructuras nerviosas que unen múltiples porciones de los hemisferios cerebrales, se destaca el cuerpo calloso, la comisura blanca (anterior y posterior) y el trigono cerebral.

Los ganglios basales son aglomeraciones de cuerpos neuronales distribuidos en el interior de la sustancia blanca cerebral. Sus eferencias terminan en el lóbulo frontal, que es su principal punto de comunicación. Son:

1. **Cuerpo estriado:** Es una gran masa de sustancia gris que se segmenta debido a las fibras mielinizadas de la cápsula interna. Queda entonces conformado por los núcleos Caudado, Putamen y Accumbens.
2. **Núcleo subtalámico:** Tiene forma de lente biconvexa, está íntimamente conectado con el globus pálido.
3. **Globus pálido:** Tiene una porción ventral y otra dorsal, ésta última se divide en medial y lateral.
4. **Sustancia negra:** Se divide en una parte compacta y otra reticulada, la 1º se divide a su vez en ventral y dorsal.

La enorme mayoría de eferencias de los ganglios basales tienen su estación de relevo en núcleos ventrales y dorsales del tálamo, antes de llegar a otras áreas del SNC. Sus circuitos más destacados son esquetomotor, oculomotor, asociativo y límbico.

Se deduce entonces que los ganglios basales participan en el control motor de la mayoría de los músculos incluyendo los oculares, además de tener un rol importante en la cognición, recompensa y emociones.

### **1.8. Sistema límbico.**

Es quizás el conjunto de estructuras nerviosas integradas más complejo del SNC. Se ubica en la porción más medial e inferior de los hemisferios cerebrales y en el diencéfalo. Tiene forma de C y sus principales estructuras son:

1. **Cuerpo Amigdalino:** Ocupa parte de la porción más profunda del lóbulo temporal.
2. **Corteza de asociación límbica:** Se localiza en la superficie medial de los lóbulos frontal, parietal y temporal.
3. **Formación hipocámpal:** Tiene forma de C y rodea a la precedente, 1º por abajo, luego por atrás y por última desde arriba.

El sistema límbico sirve de soporte anatómico-funcional para el aparato psíquico, la consciencia, la memoria y el estado de ánimo. También provee señales reguladoras para la gran mayoría de actividades conscientes e inconscientes del SNC, participando del control neuroendocrino, autónomo y somático.

## 2. COMPOSICIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO

Linda Weng

El tejido nervioso está formado por las neuronas y las células de sostén.

### 2.1. Neuronas

La neurona es la unidad estructural y funcional del tejido nervioso y está constituida por un cuerpo o soma de la célula nerviosa con todas sus prolongaciones. Las neuronas pueden ser sensitivas, motoras e interneuronas. Su cuerpo celular o soma está compuesto por un núcleo oval o redondo ubicado en el centro y está rodeado por una cantidad variable de citoplasma llamado pericarion. Según la cantidad de prolongaciones citoplasmáticas puede ser clasificada en multipolar, bipolar, pseudounipolar y unipolar, Figura 2.1. A continuación se hace una descripción de cada tipo.

- Las neuronas multipolares tienen un axón y dos o más dendritas. Están representadas en su mayoría por las neuronas motoras y las interneuronas.
- Las bipolares poseen un axón y una dendrita. Se asocian a los receptores de los sentidos (gusto, olfato, audición, visión y equilibrio).
- Las pseudounipolares tienen un axón que se divide en dos largas prolongaciones y se encuentran en las neuronas sensitivas cerca del SNC.
- Las unipolares tienen una sola prolongación y son típicas de los ganglios de los invertebrados.

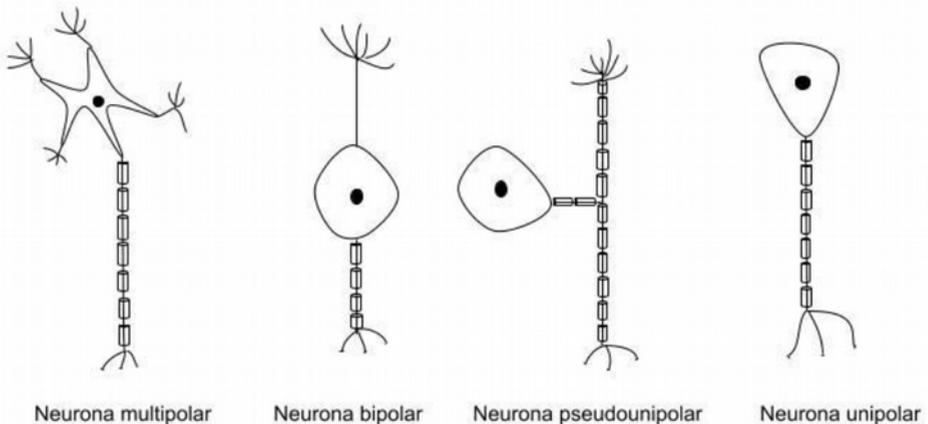


Figura 2.1

En el pericarion se hallan orgánulos que cumplen distintas funciones, Figura 2.2. A continuación se hace una descripción de estas estructuras:

- los corpúsculos de Nissl que son cúmulos de retículo endoplasmático rugoso (RER).

- el retículo endoplasmático liso que puede almacenar iones de calcio.
- las neurofibrillas, microtúbulos y filamentos de actina que contribuyen a la morfología de la neurona.
- el aparato de Golgi, mitocondrias, centrosoma e inclusiones (gotas de lípido, glucógeno, lipofucsina, gránulos de melanina y de hierro) que contribuyen a la homeostasis de la célula.

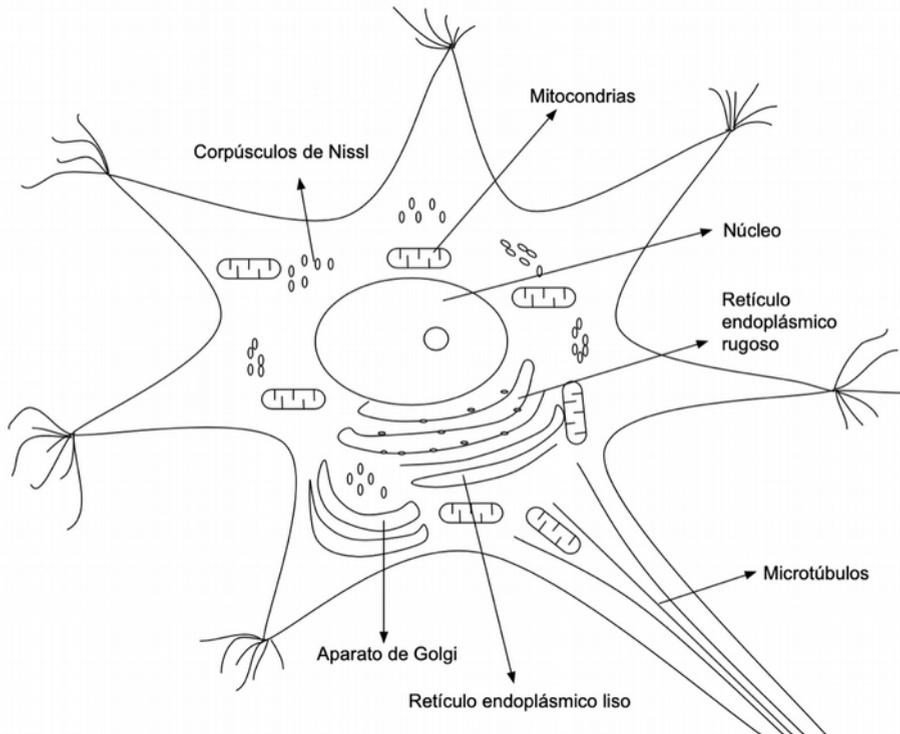


Figura 2.2

Las dendritas son prolongaciones que reciben estímulos de otras neuronas o del medio externo. Una vez recibida la información, se la transmite al soma neuronal. No están mielinizadas y generalmente se sitúan cerca del soma.

Los axones son prolongaciones que transmiten estímulos a otras neuronas o a células efectoras. Cada neurona tiene un único axón. Si provienen de los núcleos motores del SNC (neuronas de Golgi tipo I) pueden extenderse más de un metro; en cambio, si provienen de interneuronas del SNC (neuronas Golgi tipo II) poseen un axón muy corto. El axón se origina en el cono axónico y luego se mieliniza. A la porción ubicada entre el cono axónico y el inicio de la vaina de mielina, se la denomina segmento inicial y es el sitio de origen del potencial de acción.

## 2.2. Células de sostén

Las células de sostén, según donde se localicen, se llaman neuroglia central o periférica.

### 2.2.1 Neuroglia Central

La neuroglia central comprende 4 tipos celulares: astrocitos, oligodendrocitos, microglíocitos y ependimocitos.

#### *Astrocitos*

Los astrocitos son células con forma de estrella que proveen sostén físico y metabólico para las neuronas del SNC. Su núcleo es más claro que otras neuroglías y en su citoplasma se hallan filamentos de tipo intermedio compuesto por proteína ácida fibrilar glial (GFAP). La **GFAP** es una proteína marcadora específica que distingue durante el desarrollo a los astrocitos de otras células gliales. Es una proteína de 432 aminoácidos y ubicación citoplasmática, con muchos aminoácidos modificados en su proceso postraducciona. Ciertas variantes del gen de esta proteína produce la enfermedad de Alexander caracterizada por trastornos psicomotores y defectos en la mielinización. Su expresión es casi exclusiva del sistema nervioso, habiéndose detectado también en testículo. La proteína GFAP forma parte de los conocidos filamentos intermedios, juntos con otras proteínas. Los filamentos intermedios conocidos así por su diámetro intermedio (de 10 nm) se distinguen de otros filamentos y estructuras fibrilares más relacionadas al movimiento como son los filamentos de actina (7 nm) y tubulina (25 nm). Contrariamente, los filamentos intermedios están más relacionados al sostén. Otros filamentos intermedios están formados por otras proteínas y se clasifican en clases, como se ve a continuación

Tipo I y II compuestos por queratina y abundan en células epiteliales.

Tipo III: compuestos por vimentina en músculo liso y fibroblastos, desmina: en músculo, GFAP en astrocitos.

Tipo IV: neurofilamentos que se hallan en neuronas maduras y se caracterizan por un alto grado de fosforilación en los aminoácidos serina. Se clasifican según su cantidad de aminoácidos como neurofilamentos livianos (NFL, aproximadamente 600 aminoácidos), neurofilamentos medianos o medios (NEFM, 900 aminoácidos) y neurofilamentos pesados (NEFH, 1600 aminoácidos). Son parte importante de los axones, dando resistencia a estas estructuras, manteniendo su calibre. Un tipo especial de estos filamentos son los filamentos intermedios de alfa-internexina y nestina que se hallan en etapas del desarrollo de neuronas antes de la aparición de NF. La acumulación anormal de NEFH parece ser la causa de la esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de Lou Gehrig, caracterizada por mal funcionamiento y pérdida de motoneuronas, con la consiguiente atrofia muscular.

Otra patología caracterizada por desmielinización es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, por deficiencia de los NEFL.

Tipo V: constituyen parte de la envoltura nuclear. Todos los filamentos intermedios tienen una zona central de alfa-hélice con extremos amino y carboxilo terminal superenrollado, forman dímeros y luego tetrámeros, asociándose para formar estructuras acordonadas.

Los astrocitos también contienen gránulos de glucógeno. Este polisacárido se sintetiza a partir de UDP glucosa por adición de glucosa sobre una molécula de glucógeno preformado. En la reacción, participa la enzima glucógeno sintetasa. La glucógeno sintetasa tipo I o muscular (GYS1) es la que se halla presente en cerebro, no expresándose la glucógeno sintetasa 2 o hepática (GYS2). La síntesis de glucógeno comienza por la proteína glicogenina 1 (GYG1) que tiene actividad catalítica para autoglucosilarse utilizando UDP glucosa. Con el agregado de los primeros monosacáridos a residuos de tirosina, luego la GYS1 continúa el agregado de moléculas de glucosa para dar crecimiento a la moléculas de glucógeno.

Las prolongaciones de los astrocitos forman pies perivasculares o perineurales. Hay 2 tipos de astrocitos:

- Astrocitos protoplasmáticos: poseen numerosas prolongaciones y se encuentran principalmente en la sustancia gris.
- Astrocitos fibrosos: tienen menos prolongaciones, son más rectas y filamentosas, prevalecen en la sustancia blanca.

Además del mantenimiento de las uniones estrechas (zónulas ocludens) de los capilares que forman la barrera hematoencefálica, los astrocitos se encargan de la movilización de metabolitos y desechos de las neuronas. A su vez, ocupan las regiones desnudas de los axones mielínicos. Confinan neurotransmisores en la hendidura sináptica y eliminan su exceso mediante pinocitosis. También regulan las concentraciones de  $K^+$  en el compartimento extracelular del SNC para preservar el medio y modular las actividades neuronales.

### *Oligodendrocitos*

Los oligodendrocitos poseen menos prolongaciones y se encargan de la síntesis y mantenimiento de la vaina de mielina en el SNC. Existen oligodendrocitos satélites que se localizan en las vecindades del soma neuronal y oligodendrocitos interfasciculares que forman hileras entre los axones. Sus prolongaciones se enroscan alrededor de un segmento de un axón y forman un segmento internodal de mielina. Los oligodendrocitos del SNC expresan proteínas diferentes de las expresadas por las células de Schwann del SNP. Los del SNC tienen proteínas como proteína proteolipídica (PLP), proteína básica oligodendrocítica asociada a mielina (MOBP) y Opalin; mientras que los del SNP tienen P0 y PMP-22. Estas

diferencias probablemente determinan la aparición de enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias del SNC ya que en enfermedades como la esclerosis múltiple, se ha demostrado que la PLP y la MOG son muy antigénicas y por lo tanto son el blanco de la actividad de los linfocitos.

Haremos una descripción de las proteínas mencionadas.

Proteína proteolipídica de mielina o lipofilin (PLP). Es la principal proteína de la mielina en SNC y participa en la estabilización de la estructura multilaminar. Se expresa casi exclusivamente en el sistema nervioso central. Como se puede observar en la Figura 2.3, las 10 principales regiones en las que se expresa se hallan en el SNC.

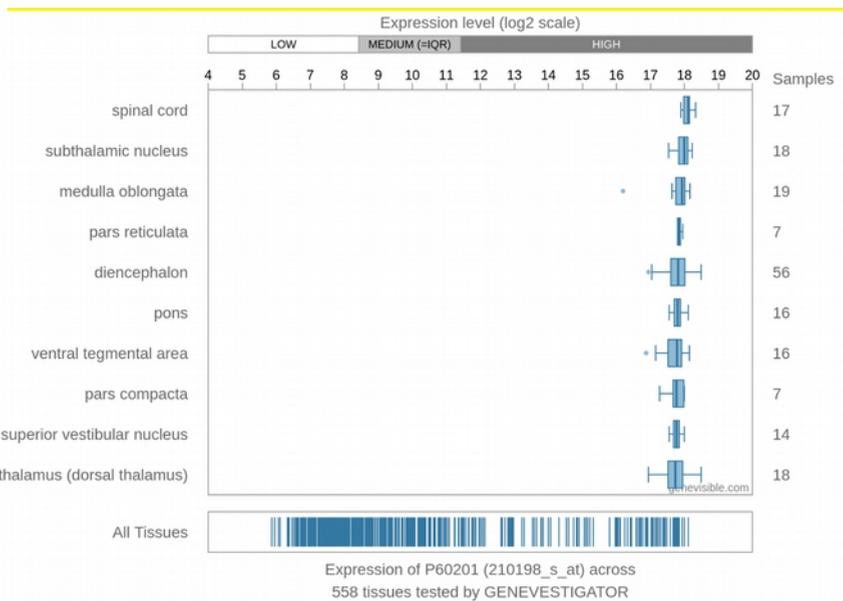


Figura 2.3

Es una proteína de multipasos a través de la membrana expresándose en oligodendrocitos, Figura 2.4. La deficiencia del gen genera una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, conocida como leucodistrofia mielinizante 1, con un claro cuadro de disfunción neurológica por la formación deficiente de mielina. Otra enfermedad con algunas diferencias pero un cuadro neurológico es la paraplejia espástica 2 ligada al cromosoma X, en la que se presentan otras diferencias en el gen que origina la proteína. Entre sus características químicas resalta el agregado de ácido palmítico unido por enlaces tioéster a residuos de cisteína, no siendo esta una modificación postraduccional común en otras proteínas del ser humano.

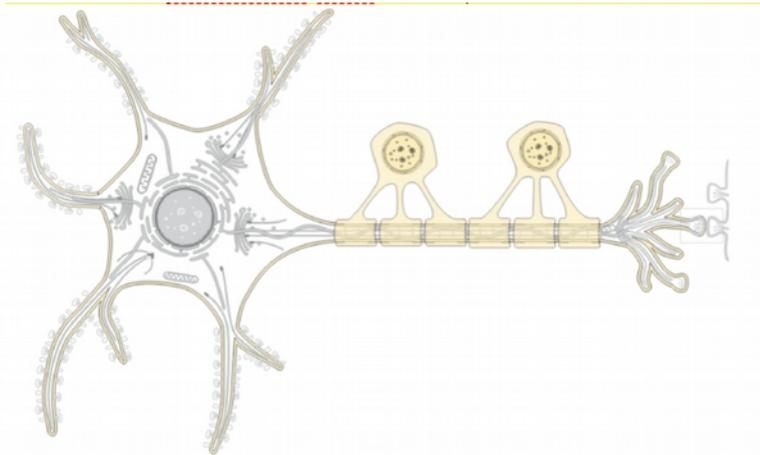


Figura 2.4. En amarillos se resalta la ubicación de la proteína en cuestión.

La proteína básica oligodendrocítica asociada a mielina (MOBP) es también una proteína del SNC. Es una proteína intracelular de ubicación perinuclear involucrada en la estabilización de la estructura multilaminar de la mielina. Se expresa en humanos exclusivamente en el SNC.

Opalin es otra proteína clave de expresión en SNC que participa en la activación de genes necesarios para la mielinización. Se expresa durante el desarrollo y diferenciación de oligodendrocitos. Es una proteína de un solo paso transmembrana. La Figura 2.5 muestra la abundancia de esta proteína y de su RNAm en diferentes sitios del SNC.

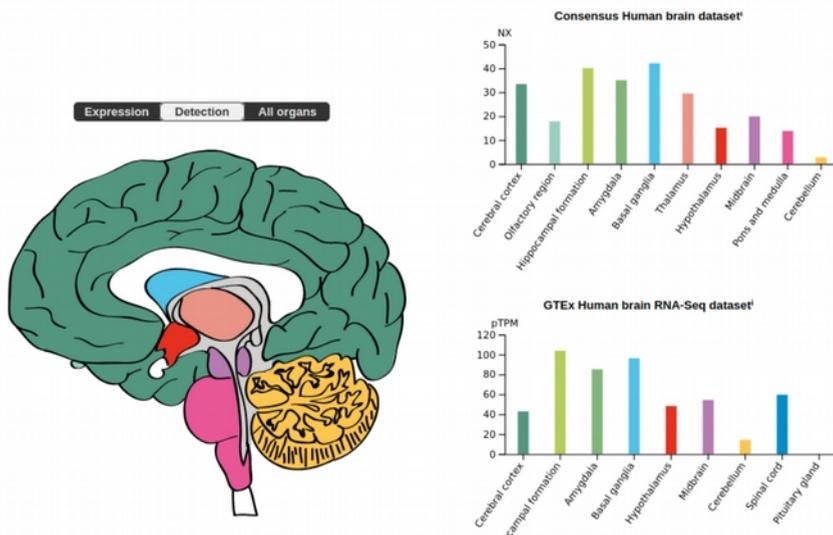


Figura 2.5

Periaxin. Proteína esencial para mantener la estructura de la vaina de mielina en células de Schwann. Es a su vez una proteína clave para la remielinización luego de un daño a nervios y en elongación de las vainas, produciendo así separación de los nodos de Ranvier y una mayor velocidad de conducción. La deficiencia a nivel de su gen produce el síndrome de Dejerine-Sottas, una enfermedad desmielinizante.

### *Microgliocitos*

Los microgliocitos son células fagocíticas que se distribuyen por todo el sistema nervioso central, especialmente, en la sustancia gris. Durante la evolución embrionaria, los monocitos fetales se diferencian en microgliocitos residentes que, en caso de daño, pueden transformarse en microgliocitos reactivos, con fagocitosis activa, que actúan como células presentadoras de antígeno profesionales.

### *Células endimarias*

Las células endimarias forman un epitelio simple cúbico que cubre la superficie interna de los ventrículos cerebrales y el conducto de la médula espinal. La superficie ventricular de las células del epéndimo está recubierta por cilios y sus membranas laterales están unidas por nexos y desmosomas. Vale destacar que, como excepción, el revestimiento endimario del plexo coroideo no posee esa unión oclusiva del espacio intercelular. El espacio intercelular del tejido nervioso se comunica libremente con el líquido cefalorraquídeo ventricular por la ausencia de membrana basal.

## **2.2.2 Neuroglia periférica**

La neuroglia periférica está constituida por las células de Schwann, las células satélite y otros como la neuroglia terminal asociada con la unión neuromuscular, la neuroglia entérica asociada a la pared del tubo digestivo y las células de Müller de la retina.

En el SNC, la mielinización está dada por los oligodendrocitos pero en el SNP, las células de Schwann rodean a las fibras nerviosas tanto mielínicas como amielínicas. Producen una cubierta con lípidos abundantes llamada vaina de mielina que sirve para la conducción rápida de los potenciales de acción. Las fibras amielínicas también están envueltas y protegidas por el citoplasma de la célula de Schwann con la única diferencia de que solamente poseen una vaina. Además, sirven para eliminar detritos y guiar la proliferación de los axones periféricos. Una célula de Schwann puede rodear a varios axones y, al plegarse sobre el axón, forma mesaxón. La vaina de mielina se forma a partir de capas

compactas de mesaxón enrolladas concéntricamente alrededor de un axón. Así se termina formando un mesaxón interno y uno externo. Luego, ocurre la compactación de la vaina que coincide con la expresión de proteína 0 (P0), proteína mielínica periférica de 22 kDa (PMP-22) y la proteína básica de mielina (MBP).

El nódulo de Ranvier es la región comprendida entre dos células de Schwann contiguas. Por este motivo, los segmentos envainados se llaman segmentos internodales.

Las células satélite son células cúbicas que rodean a los somas neuronales en los ganglios. En los ganglios paravertebrales y periféricos, las prolongaciones se introducen entre las células satélites para hacer sinapsis. Establecen un aislamiento eléctrico y sirven para intercambio metabólico.

Para comprender la estructura de la mielina recordemos que las membranas biológicas son bicapas lipídicas constituidas por lípidos y proteínas que pueden estar sobre la cara externa, la interna o bien atravesando la membrana. Una representación esquemática se muestra en la Figura 2.6. La mayoría de los lípidos tienen un extremo hidrofílico y dos colas hidrofóbicas. En la Figura 2.6, se representa por un círculo rojo la zona hidrofílica y por dos líneas negras, a las cadenas hidrofóbicas. De manera simplificada se representa en el mismo dibujo con una sola cola hidrofóbica, pero debe recordarse que siempre tienen dos colas hidrofóbicas.

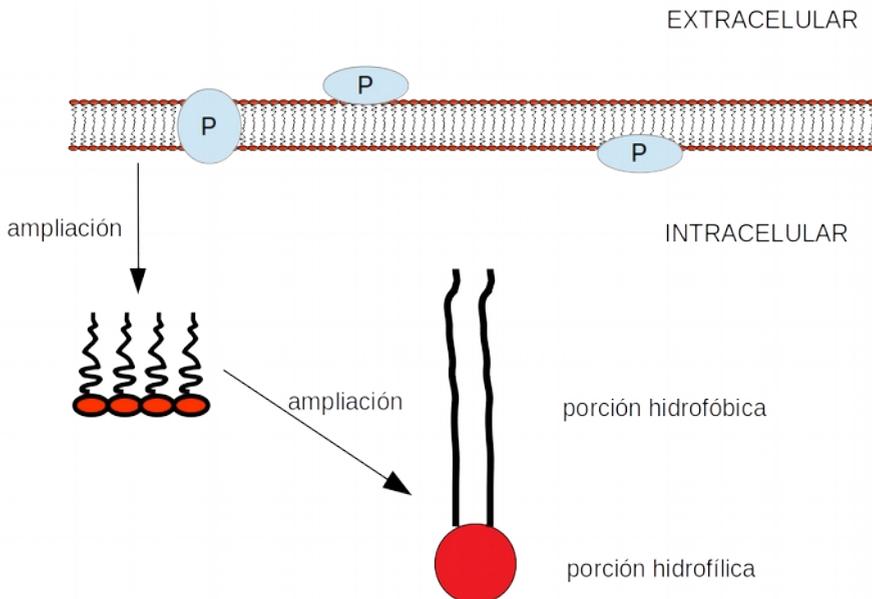


Figura 2.6. Estructura esquemática de la membrana celular. P representa proteínas con diferentes ubicaciones.

La mielina es una membrana multilaminar formada por 40 o más capas de bicapas lipídicas, en forma espiralada alrededor de un axón, constituyendo una vaina. En el sistema nervioso central la mielina es formada por oligodendrocitos y en sistema nervioso periférico por las células de Schwann. Cada célula de Schwann forma un segmento en el axón de una neurona, mientras que el oligodendrocito lo hace para varias neuronas. La mielinización comienza en el nacimiento y avanza más rápido en el SNP que en el SNC.

### 2.3. Mielinización

En la Figura 2.7 se muestra esquemáticamente el proceso de formación de una vaina de mielina. En la Figura A, se muestra una célula con su citoplasma y núcleo (N) magnificando la bicapa lipídica de la membrana plasmática. En la Figura B se muestra una simplificación mostrando a la membrana como una bicapa roja con interior negro. En la Figura C se plantea un achatamiento de la célula dejando el núcleo en una pequeña porción de citoplasma y en la Figura D, esta célula aplanada que se enrolló alrededor de un axón, mostrando de manera esquemática un estructura multilaminar, en este caso de solo tres capas. Llamamos línea densa mayor (LDM) a la zona de la vaina, formada por el citoplasma de la célula. En cambio, la zona entre la capa interna y externa de la célula constituye la línea intraperiodal (LIP).

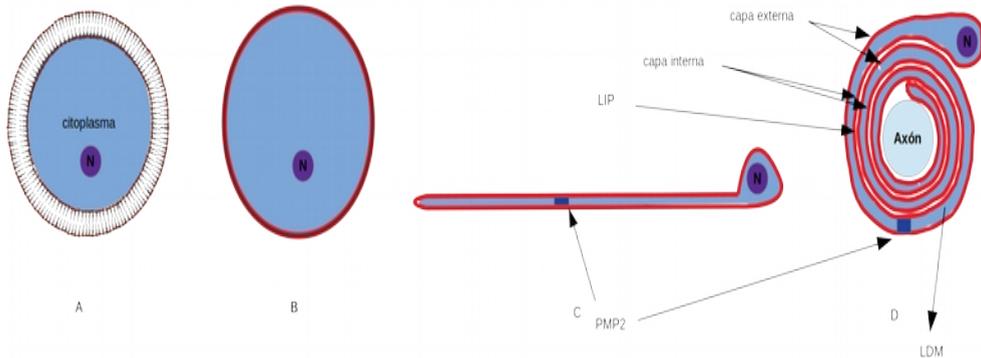


Figura 2.7. Representación esquemática de la formación de una vaina de mielina. N: núcleo de la célula. LIP: línea intraperiodal. LDM: línea densa media. PMP2: una de las proteínas intracelulares.

La vaina de mielina tiene aproximadamente 80% lípidos y 20% de proteínas, en contraste con las membranas plasmáticas que suelen tener 50 y 50% de los componentes mencionados. Los principales lípidos de las vainas de mielina son: 40% colesterol, 40% fosfolípidos (plasmalógenos, lecitina, esfingomielinas) y 20% glicolípidos (galactosilceramida). En las demás membranas esta proporción

ronda: 25% colesterol, 65% fosfolípidos y 10% glicolípidos. Los lípidos se hayan agrupados formando "balsas lipídicas" antes que formando una distribución uniforme. Estas balsas son aglomeraciones de colesterol y galactosilceramida con bajo contenido de fosfolípidos. Estas balsas facilitarían la unión a través de proteínas transmembrana entre axones y células de la glía. Juntos, el colesterol, galactosilceramina y plasmalógenos representan el 65% de la mielina. Esta proporción no difiere entre SNC y SNP, aunque el SNP es más rico en esfingomielina y fosfatidilcolina que la mielina del SNC. También se encuentra aunque un bajo porcentaje de sulfátidos que derivan de la galactosilceramida por sulfatación del oxhidrilo de la posición 3 de la molécula de galactosa.

En la siguiente tabla se muestra porcentajes medidos de diferentes lípidos en SNP y SNC

Lípido	SNP (%)	SNC (%)
colesterol	41	46
Galactosil ceramida	10	17
sulfatido de galactosil ceramida	1	3
plasmalógenos	12	13
fosfatidilcolina	10	7
esfingomielinas	13	6

Revisemos las estructura, síntesis y propiedades de estos compuestos lipídicos.

### 2.3.1 Lípidos

#### *Colesterol*

El cerebro tiene el 20% del colesterol del cuerpo humano. El colesterol al insertarse en la membrana aumenta la viscosidad y estabiliza los lípidos y las proteínas. No se sintetiza la mielina si no hay colesterol suficiente. El colesterol no atraviesa la barrera hemato-encefálica (BHE), por ende todo el colesterol se sintetiza en oligodendrocitos o astrocitos vecinos, especialmente durante el proceso de mielinización, para decrecer luego drásticamente.

El colesterol se incorpora en las balsas lipídicas en el REL y se asocia a proteínas en el aparato de Golgi para alcanzar la membrana a través de vesículas. El recambio de colesterol en las vainas de mielina es lento con vida media de 5 años. El transporte de colesterol se lleva a cabo por la proteína NPC1 (proteína C de Niemann Pick). Esta proteína tiene dos sitios de unión a colesterol a través de su oxhidrilo de posición 3 y facilita el tráfico de colesterol hacia la membrana. En SNP la célula de Schwann no sufre los efectos de la BHE y puede captar colesterol de la sangre, aunque tiene su mecanismo de síntesis. Juega un rol importante también la proteína NPC2 en el tráfico de colesterol desde los

endosomas formados por captación de colesterol desde las LDL a la proteína NPC1 y luego al aparato de Golgi y a las membranas. Algunas variantes del gen que codifica a la proteína NPC1 son responsables de la enfermedad de Niemann Pick tipo C1, caracterizado por aumento de depósitos de colesterol. La deficiencia del gen de NPC2 también genera otra variante de la enfermedad conocida como enfermedad de Niemann Pick C2.

La diferenciación y proliferación de células de Schwann es estimulada por proteínas como neuroregulin, de las cuales hay cuatro isoformas: NRG1, NRG2, NRG3 y NRG4, que se origina a partir de precursores como el proneuroregulin-1 en el caso de NRG1. Esta proteína se une a las proteínas ERBB en sus diferentes isoformas, que son receptores de tirosin kinasa que llevan señales de diferenciación para células del sistema nervioso..

A partir de colesterol se puede formar oxisterol, un óxido de colesterol hallado en niveles anormales en pacientes con patologías neurodegenerativas. La causa puede deberse a que el oxisterol se une con más afinidad a la proteína NPC1 impidiendo el transporte de colesterol y por ende influir en el proceso de mielinización

La Figura 2.8 muestra la estructura del colesterol y la numeración de sus carbonos.

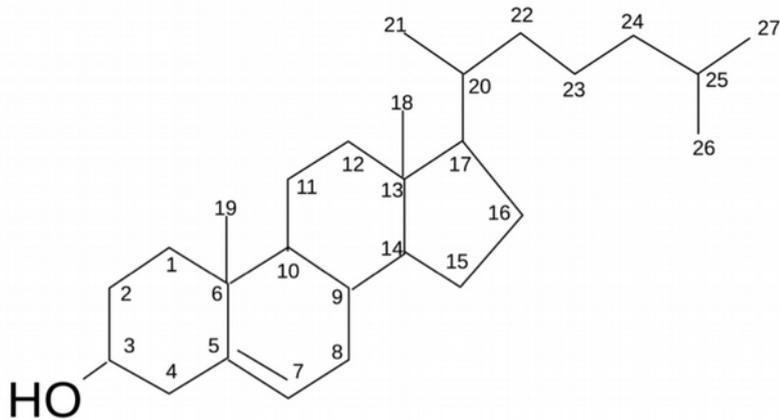


Figura 2.8

La Figura 2.9 muestra simplificado el proceso de síntesis de colesterol. El colesterol se sintetiza a partir de acetyl CoA, que en un proceso de condensación de varias de estas moléculas forma hidroximetilglutaril CoA, que representamos como HMGCoA. Luego la enzima clave en su síntesis la HMGCoA reductasa los transforma en ácido mevalónico. Esta enzima regula la síntesis del colesterol y es la enzima blanco de las estatinas, drogas utilizadas para controlar los niveles de colesterol. Luego el ácido mevalónico sufre una serie de reducciones y

condensaciones que lo transforman en geranyl pirofosfato, el cual dará luego escualeno, otros precursores y finalmente colesterol.

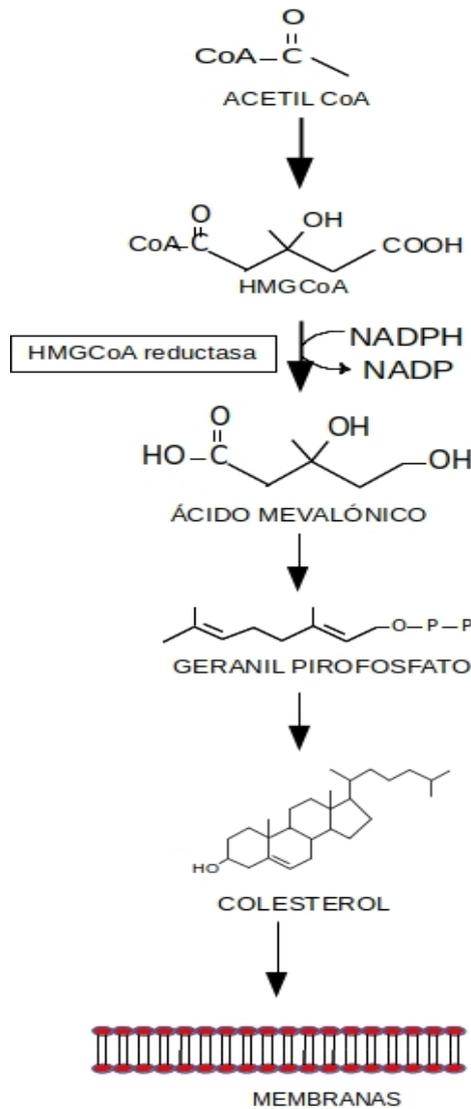


Figura 2.9

### *Galactosilceramida*

El glucolípido galactosilceramida y su forma sulfatada son esfingolípidos casi exclusivos de células de Schwann y oligodendrocitos, constituyendo casi el 20% de los lípidos de este último.

Están formados por una molécula de esfingol con un ácido graso unido por enlace amida y una molécula de galactosa unida por unión glucosídica a la ceramida. En el sulfátido la galactosa sufre un agregado de un sulfato en el carbono 3, Figura 2.10.

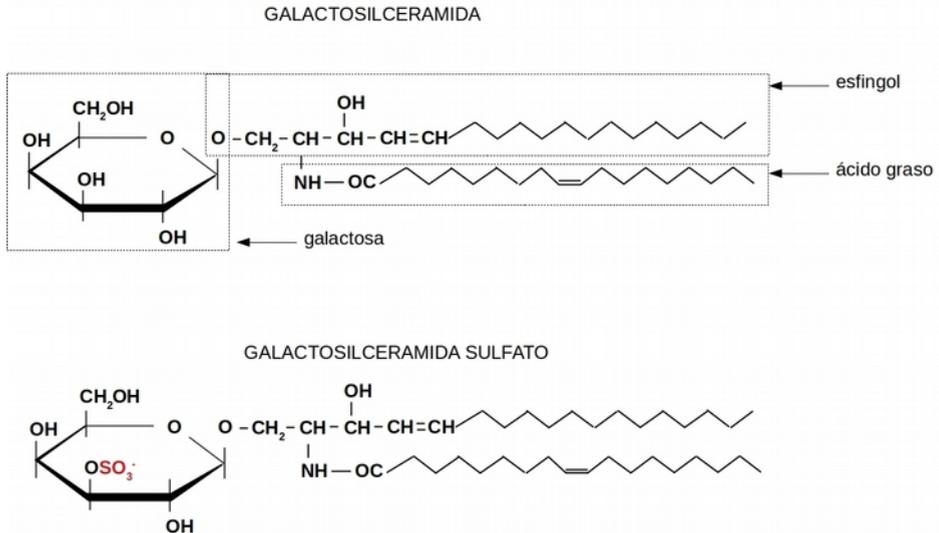


Figura 2.10

El carácter hidrofóbico de este lípido y su interacción con otras moléculas del mismo tipo y proteínas hidrofóbicas a través de enlaces de Van der Waals, contribuyen enormemente a la adquisición de una forma compacta multilaminar de la vaina de mielina. Los galactosil ceramidas se forman en el REL y tienen una vida media de varios meses. Este proceso de síntesis es muy abundante en el cerebro. El proceso se muestra en la Figura 2.11. Comienza con la formación de 3-dehidroesfinganina por la unión de serina y palmitoil CoA, en una reacción catalizada por la enzima serin palmitoil transferasa. La 3-dehidroesfinganina se transforma en esfinganina por acción de la enzima 3-dehidroesfinganina reductasa NADPH dependiente. Luego la esfinganina por acción de la enzima ceramida sintetasa forma dihidroceramida que finalmente se transforma en ceramida por acción de la enzima 4-delta desaturasa. Finalmente y en el paso limitante, la ceramida se transforma en galactosil ceramida por unión a galactosa aportada por la UDP-galactosa, en una reacción catalizada por la enzima ceramida galactosil transferasa. Este último compuesto puede ser transformado en sulfátido en una reacción catalizada por la enzima galactosilceramida sulfotransferasa

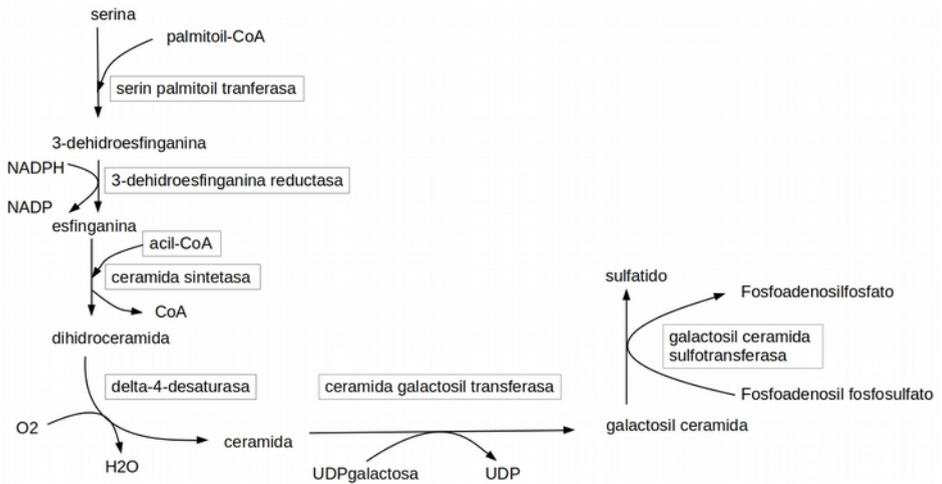


Figura 2.11

### Plasmalógenos

La síntesis de plasmalógeno se muestra en la Figura 2.12. Este proceso se inicia a partir del glicerol-3-fosfato que se oxida a dihidroxiacetona fosfato o gliceronafosfato, por acción de la enzima glicerol fosfato deshidrogenasa, dependiente de la coenzima NAD. La molécula de dihidroxiacetona fosfato se une por unión éster con un ácido graso en la posición 1 para formar 1-acil dihidroxiacetona fosfato por la enzima dihidroxiacetona fosfato acil transferasa. A continuación esta molécula reemplaza el ácido graso de la posición 1 por un alcohol graso de cadena larga para formar un enlace éter y formar 1-alkil dihidroxiacetona fosfato por acción de la enzima 1-alkildihidroxiacetona fosfato sintetasa. La molécula se reduce a 1-alkil glicerol-3-fosfato por una enzima de la familia de las deshidrogenasas y recibe el agregado de un ácido graso en posición 2 del glicerol para formar 1-alkil-2-acil glicerol-3-fosfato, catalizado el proceso por una enzima acil transferasa. La molécula formada pierde el fosfato por acción de una fosfatasa para formar 1-alkil-2-acilglicerol, que por acción de la enzima colina/etanamina fosfotransferasa, recibe el agregado de una fosfoetanamina en el carbono 3, formando así: 1-alkil-2-acil-3-fosfoetanol o plasmaniletanamina, que es un lípido de la familia de los plasmalógenos. Este último compuesto puede oxidarse en el ácido graso del carbono 2, para dar 1-alkil-2-enoil glicerol-3-fosfoetanol, que también es un plasmalógeno. De la misma manera, por agregado de colina puede formarse otro plasmalógeno, la plamanilcolina.

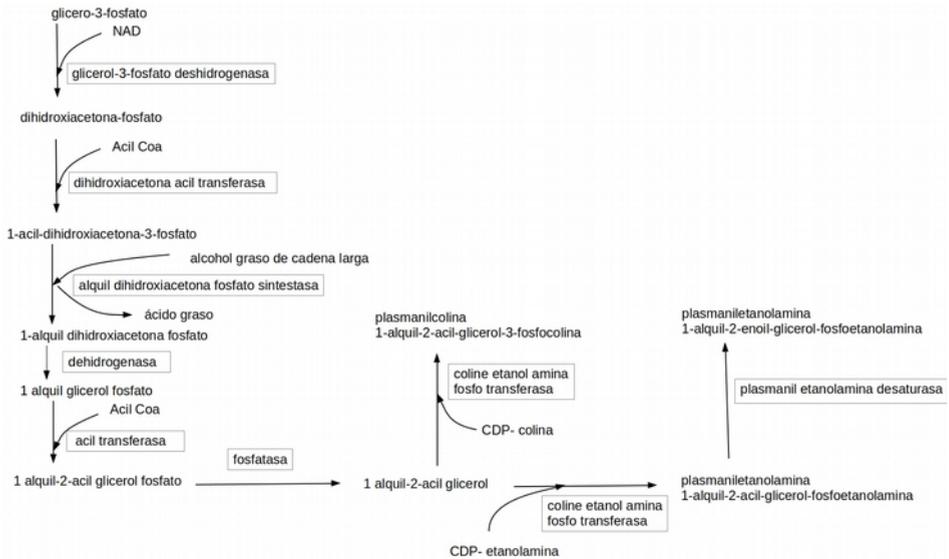


Figura 2.12

La síntesis de plasmalógenos comienza en el peroxisoma donde la enzima dihidroxiacetona-fosfato acil transferasa forma el 1-acil dihidroxiacetona fosfato-3-fosfato. Es una enzima clave en la síntesis y su carencia lleva a disminución en la síntesis de plasmalógenos que determina deficiencia en la síntesis de mielina y en su empaquetamiento. La enfermedad conocida como Rhizomelic chondrodysplasia punctata 2 se caracteriza entre otros síntomas por retraso mental. Otras proteínas del peroxisoma como ABCD1 transporta ácidos grasos al interior del peroxisoma. Su deficiencia también es crítica en la síntesis de plasmalógenos. La síntesis luego sigue en el retículo endoplasmático liso y aparato de Golgi.

### *Fosfatidil colina*

La fosfatidil colina forma parte de la mielina, especialmente de la lámina externa. Se sintetiza a partir de glicerolfosfato, como se muestra en la Figura 2.13. Este compuesto puede obtenerse por fosforilación del glicerol catalizado por la glicerol kinasa, pero esta enzima no ha sido detectada en SN. Contrariamente, tiene alta expresión la enzima glicerol fosfato deshidrogenasa que genera glicerolfosfato a partir de dihidroxiacetona fosfato. Este último compuesto recibe el agregado de ácidos grasos en posición 1 y 2 para dar 1,2-diacilglicerolfosfato, en reacciones catalizadas por enzimas aciltransferasas. Luego se hidroliza el enlace éster que liga el fosfato por acción de la enzima fosfolípido fosfatasa, para dar diacilglicerol, el que recibe la adición de una fosfocolina para dar lecitina o fosfatidil colina. Esta última reacción es catalizada por la enzima etanolamina/colina fosfotransferasa

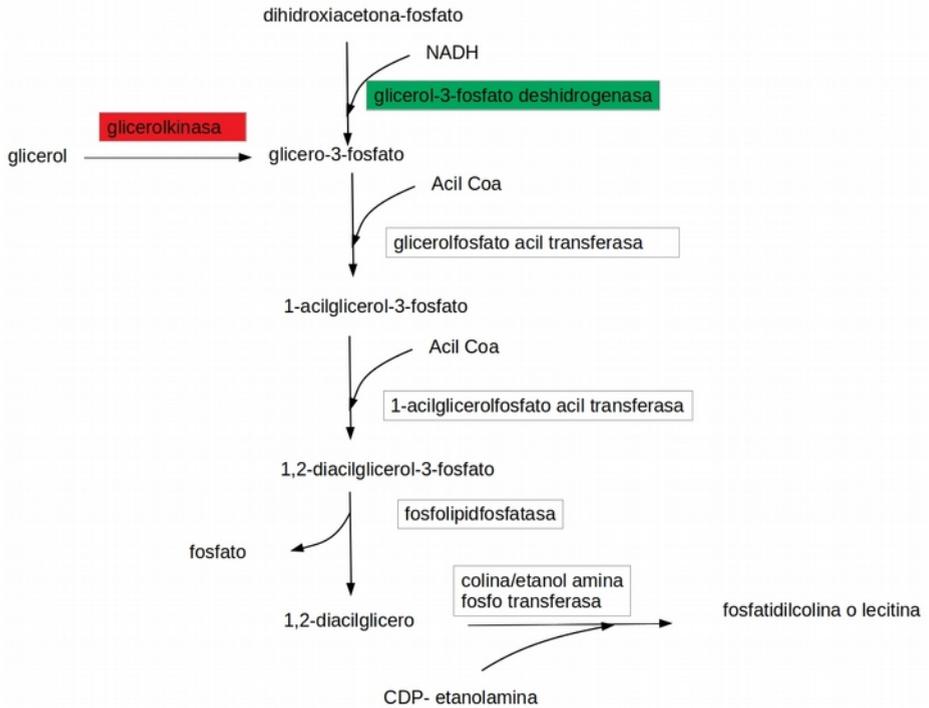


Figura 2.13. En verde se muestra la enzima activa en SN y en rojo cuya expresión no ha sido demostrada

### *Esfingomielinas*

Las esfingomielinas son compuestos formados por ceramina unida a fosfocolina y tienen un rol importante en el mantenimiento de la estructura de las vainas de mielina. La síntesis de esfingomielina es igual que para los galactocerebrósidos, hasta obtener ceramida, Figura 2.14. Luego una enzima esfingomielina sintetasa cataliza la transferencia de fosfocolina desde la lecitina para formar diacilglicero y esfingomielina.

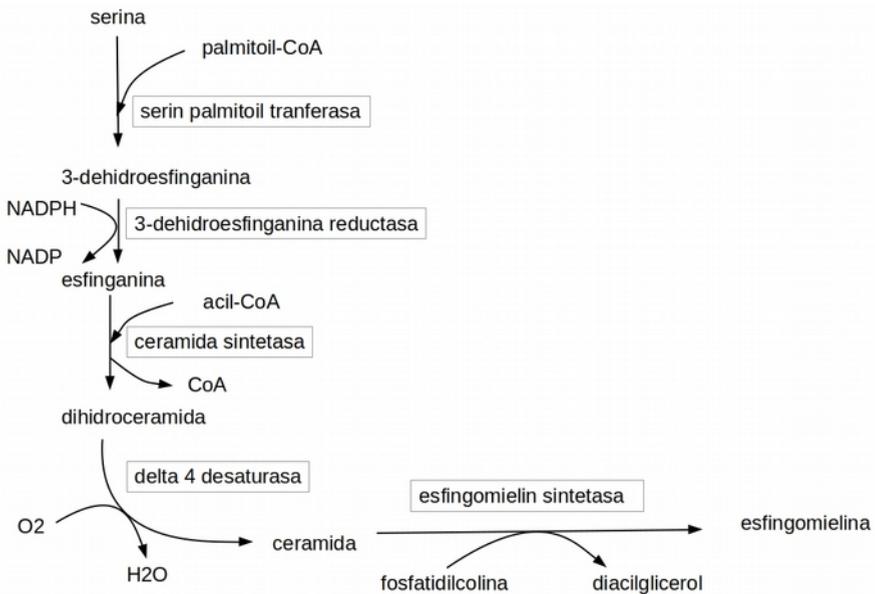


Figura 2.14

### Ácidos grasos

A diferencia de otras membranas, la mielina tiene un alto porcentaje de ácidos grasos saturados de cadena larga, lo que le da mayor rigidez. Debemos recordar que la presencia de dobles enlaces o insaturaciones aumentan la fluidez de las membranas. A su vez el alto carácter hidrofóbico que dan estos ácidos grasos a los lípidos de la mielina, hacen que esta estructura tenga alta impermeabilidad a iones, actuando como aislante eléctrico del axón.

Las células de Schwann y los oligodendrocitos tienen síntesis de ácidos grasos de novo a partir de acetyl CoA. En la Figura 2.15 se muestra este proceso. El acetyl CoA mitocondrial, al estar en exceso por la inhibición del ciclo de Krebs por el ATP, se transforma en citrato en la mitocondria, sale al citosol donde se transforma nuevamente en acetyl CoA y éste luego se carboxila para dar malonil CoA, molécula que alimenta a la enzima multifuncional ácido graso sintetasa, que forma ácidos grasos. El proceso de síntesis se activa por la acción de las proteínas SREBP que se activa ante el descenso de los niveles de colesterol. El proceso de síntesis de ácidos grasos por la enzima ácido graso sintetasa provee ácidos grasos de 16 carbonos que luego se elongan en el REL para dar ácidos grasos saturados de cadena muy larga.

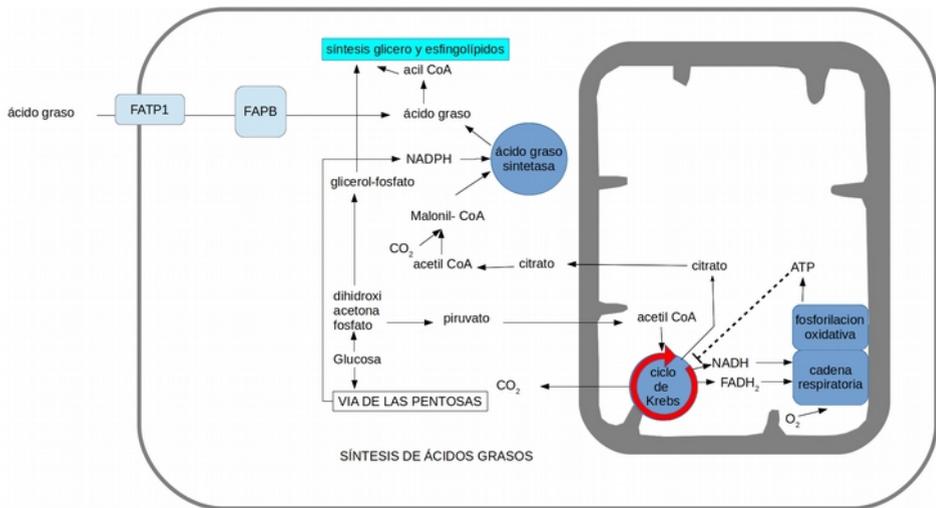


Figura 2.15

También los ácidos grasos libres transportados en sangre pueden atravesar la barrera hematoencefálica y ser captados por células de Schwann y oligodendrocitos por difusión simple o bien por proteínas transportadoras específicas como CD36 y FATP (proteína transportadora de ácidos grasos). La proteína FATP tiene dos isoformas en humanos, muy activas en el transporte de ácidos grasos de cadena muy larga. La isoforma 1 es abundante en sistema nervioso y jugaría un rol importante en la captación de estos ácidos grasos por parte de las células que sintetizan mielina. Contrariamente, la isoforma FATP2 no se expresa en SN. La proteína CD36 es un receptor scavenger que también es clave para la síntesis de mielina.

Otras proteínas claves son las proteínas FABP, de las que existen varias isoformas y tienen la función de unir ácidos grasos, de allí sus siglas (fatty acid binding protein). Algunas isoformas son más importantes que otras para la estabilidad de la mielina.

Una proteína clave que se halla en sistema nervioso periférico es PMP2 (proteína periférica de mielina 2), se halla en SNP y se expresa en vainas de mielina que envuelven grandes axones y se halla en la línea densa mayor (LDM).

## 2.4. Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica constituye un filtro selectivo para distintas sustancias gracias a las uniones oclusivas presentes en el endotelio capilar. Generalmente, la barrera es poco permeable para las sustancias muy hidrosolubles, por lo que deben utilizarse transportadores específicos de las células endoteliales (glucosa y

aminoácidos). En cambio, las sustancias liposolubles pasan con facilidad, por ejemplo: compuestos narcóticos y alcohol.

Esta barrera está compuesta por endotelio capilar continuo (unido mediante zónulas ocludens), astrocitos con sus pies perivasculares y la lámina basal endotelial.

Sin embargo, también hay zonas que carecen de esta barrera como los plexos coroideos y los órganos periventriculares ya que tienen capilares fenestrados.

Un ejemplo interesante relacionado a esta barrera es el del tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad se caracteriza por niveles bajos de dopamina, por lo que podría pensarse que la administración de dopamina serviría de tratamiento. Sin embargo la alta solubilidad en agua de la dopamina (535 mg/ml) la hace impermeable a la barrera hematoencefálica. Por esta razón como tratamiento se utiliza la L-dopa que es mucho menos soluble en agua (5 mg/ml) y por ende atraviesa más fácilmente la barrera hematoencefálica, que luego se transformará en dopamina por acción de la L-dopa decarboxilasa del sistema nervioso, Figura 2.16.

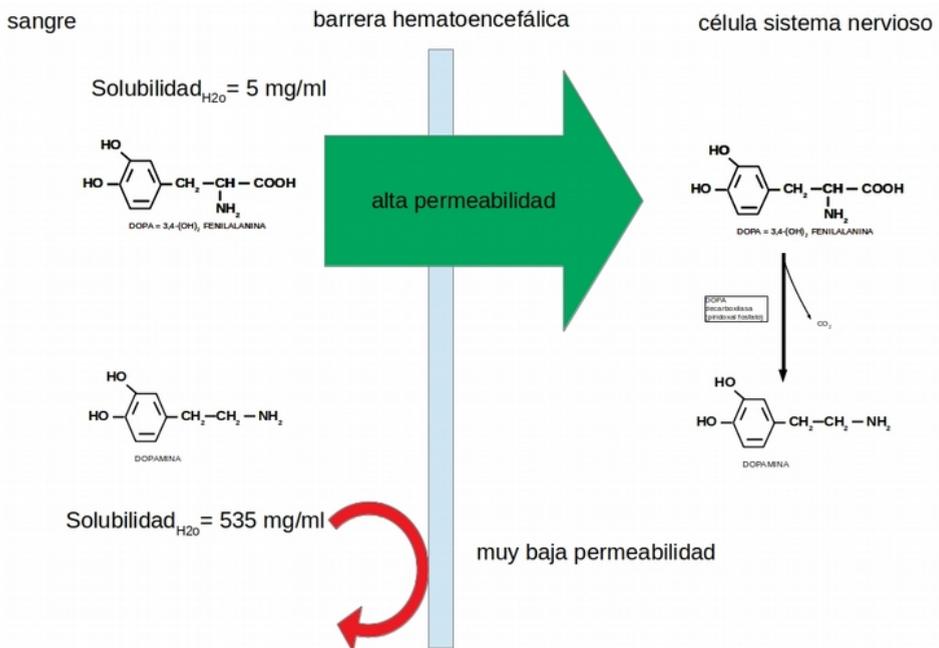


Figura 2.16

## 2.5. Barrera hemorraquídea

Esta barrera sirve para filtrar líquido cefalorraquídeo de la sangre. Está compuesta por las siguientes capas (desde sangre a LCR): endotelio capilar fenestrado,

membrana basal del capilar, membrana basal del epitelio glial, epitelio coroideo (unido mediante zónulas ocludens).

### **2.6. Meninges**

Las meninges rodean el encéfalo y la médula espinal, el nervio óptico y las porciones iniciales de los nervios craneales y espinales. Están compuestas por tres membranas (de adentro hacia fuera): piamadre, aracnoides y duramadre. La denominación leptomeninges se utiliza para denominar a la aracnoides y a la piamadre. La duramadre se llama paquimeninge.

#### **2.6.1 Duramadre**

Es una membrana gruesa y dura de tejido conectivo fibroso que presenta muchas terminaciones sensitivas y vasos sanguíneos. Está separada de la aracnoides por un espacio subdural que contiene poco líquido. Anatómicamente, se puede dividir en duramadre encefálica y duramadre espinal. La duramadre encefálica se continúa con el revestimiento perióstico interno del cráneo. Se trata de un espacio virtual que en casos de traumatismos, puede dar lugar a un hematoma epidural como consecuencia de la hemorragia. Forma repliegues a nivel de la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo. En cambio, la duramadre espinal, está separada del periostio de las vértebras, mediante un espacio epidural, donde se halla una gran cantidad de vasos sanguíneos, venas y tejido adiposo.

#### **2.6.2 Aracnoides**

Es una membrana delgada de tejido conectivo cubierta por epitelio plano unido mediante zónulas ocludens. La aracnoides tiene dos hojas: una de ellas se encuentra adherida a la duramadre y la otra se adhiere a la piamadre. Así, se delimita un espacio subaracnoideo que es por donde transcurre el líquido cefalorraquídeo. Este espacio, a su vez, está atravesado por numerosas trabéculas que vinculan la aracnoides a la piamadre por lo que le da un aspecto de tela de araña.

#### **2.6.3 Piamadre**

Es una membrana delgada y blanda de tejido conectivo. En su superficie interna, se encuentra un epitelio plano unido mediante nexos y desmosomas. Debajo de la piamadre, se halla el espacio subpial que contiene ramificaciones de las arterias. La piamadre acompaña al recorrido de estas arterias que llegan al tejido nervioso y va desapareciendo recién a la altura de los capilares. Al espacio existente entre los vasos y la hendidura que realiza la piamadre, se lo denomina espacio perivascular de Robin-Virchow.

A medida que avanza la edad, se depositan sales de calcio en las vellosidades aracnoideas que se llaman granulaciones de Pacchioni.

## COMPOSICIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO

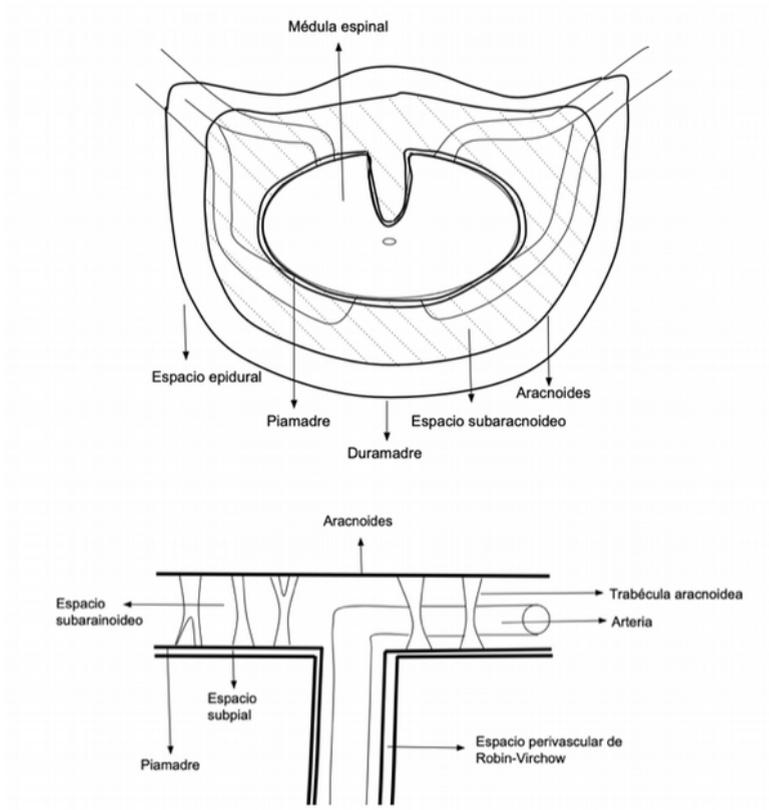


Figura 2.17

### 3. FISIOLOGÍA DEL TEJIDO NERVIOSO

Mateo Vasquez - Linda Weng

Las neuronas sintetizan proteínas en el soma y lo transportan a su zona secretora que está localizada al final del axón. El transporte puede ser anterógrado (cuerpo a axón) o retrógrado (axón a cuerpo).

En las sinapsis, la información se transmite de una neurona a otra. Hay 2 tipos de sinapsis: química y eléctrica. La mayoría de las neuronas del SNC utilizan sinapsis química. Esto quiere decir que se comunican con otras neuronas por medio de neurotransmisores liberados hacia la hendidura sináptica. Mientras, en la sinapsis eléctrica, existen canales abiertos que conducen electricidad directamente de una neurona a otra.

Las células nerviosas pueden responder a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos. Se producen dos tipos de trastornos fisicoquímicos: potenciales no propagados (potenciales sinápticos, generadores o electrotónicos) y potenciales propagados (potenciales de acción). Estos fenómenos se miden en milisegundos y en milivoltios.

El potencial de membrana en reposo es un estado estacionario que se mantiene con gasto energético. No es una situación de equilibrio en que los flujos por gradiente eléctrico y químico son iguales pero de signo contrario. En el estado de reposo el potencial de la membrana permanece en un valor constante pero gracias al aporte de energía por los transportes activos y flujos pasivos de los iones a favor de sus gradiente electroquímicos. En el caso de las neuronas, la concentración de potasio es mayor en el interior que en el exterior de las células gracias a la bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPasa}$ . El potencial de membrana en reposo suele ser de  $-65\text{mV}$  (cerca del potencial de equilibrio del potasio). Según el estímulo, pueden excitar o inhibir a la neurona.

En la excitación, se abren los canales de  $\text{Na}^+$  (cuyo potencial de equilibrio ronda los  $+60\text{ mV}$ ) y como consecuencia este ión ingresa a la célula. Esto eleva el potencial hasta llegar al umbral ( $-45\text{ mV}$ ). A su vez, también se disminuye la difusión de  $\text{Cl}^-$  hacia el interior o de  $\text{K}^+$  hacia el exterior. De esta manera, el potencial de reposo queda cada vez menos negativo y se da un potencial postsináptico excitador (PPSE) de  $+20\text{ mV}$  aproximadamente (desde  $-65$  a  $-45\text{ mV}$ ). Si se sigue excitando, desencadenará un potencial de acción que despolariza la membrana.

En la inhibición, se abren los canales de  $\text{Cl}^-$  y entran a la célula. A su vez, salen los iones de  $\text{K}^+$ , lo que aumenta cada vez más la negatividad hasta hiperpolarizar la membrana. Si la negatividad es mayor que el potencial en reposo se llama potencial postsináptico inhibitor (PPSI).

Como explicamos en la generación de un potencial de membrana y en el establecimiento de diferentes valores de potencial de membrana existen diversos tipos de estructuras, de las cuales daremos las principales características químicas para proteínas del ser humano.

### 3.1.1 Canales de sodio activados por voltaje

Estos canales están constituidos por una proteína de aproximadamente 2000 aminoácidos conocida como cadena A y una o más cadenas de proteínas conocidas como cadena B.

Cadena A: existen diferentes tipos en el ser humano. Se identifican con el siguiente código alfanumérico SCN númeroA, por ejemplo SNC1A. Las iniciales SCN vienen de Sodium Channel. El número que sigue a estas iniciales esta entre 1 y 11). Según las bases de datos actuales existen gran cantidad de variedad que se identifican por el número. Las cadenas A constituyen el poro del canal y se hallan ligados por puente de hidrógeno y/o por enlaces no covalentes con una o más cadenas de tipo B, las que tienen actividad regulatoria.

Existen diferentes tipos de estos canales, algunos de alta expresión en sistema nervioso:

SCN11A, se expresa en sistema nervioso periférico.

SCN2A, se expresa en hipocampo y otras estructuras centrales de SN. La deficiencia del gen en sus diferentes variantes produce cuadros epilépticos caracterizados por convulsiones y pérdida de conocimiento.

SCN1A también expresado en cerebro. Esta proteína en particular se une al veneno de la araña *H. maculata*: Hm1a y Hm1b. Proteínas similares se hallan en otras arañas como las tarántulas. Estas proteínas se unen a la cadena A haciendo que el potencial umbral se desplace a valores más positivos, y por ende produciendo inhibición del canal.

Algunas cadenas A, como la SCN4A es específica de corazón y otras se hallan en todos los tejidos como SNC3A y SCN9A.

Cadena B: como se dijo las cadenas B se unen en 1 o más a las cadenas A y tienen actividad regulatoria. Se identifican con las siglas SCN númeroB, ejemplo SCN1B. Los números en humanos pueden ser 1, 2 o 3. En general rondan los 200 aminoácidos. Algunos tienen alta especificidad en el SN como el SCN3B, que regula el poro de la subunidad A produciendo una apertura más lenta y sostenida.

### 3.1.2 Canal de potasio

Los canales de potasio pueden responder a ligandos o a voltaje y pueden tener en general entre 300 y 600 aminoácidos. En especial nos interesan los canales activados por voltaje. En general están compuesto por una subunidad que conforma el poro, por asociarse para formar homo o heterodímeros. Y se asocian

luego a cadenas de tipo B que actúan como reguladoras inhibitorias. Se identifican con las siglas KCNletra-número, ejemplo KCNH2. La letra identifica la subfamilia y el número el tipo. Por citar algunos

KCNK2 se halla en SN, puede cambiar entre sensible e insensible a voltaje.

KCNH2, es activado por voltaje pero de expresión exclusiva en músculo cardíaco KCNA4, por homotetramerización forma un poro para el potasio. Se une a la subunidad KCNB (cadena Beta) que tiene actividad inhibitoria. Se activa por despolarización de la membrana y tiene un cierre muy rápido. Se expresa en SN y corazón

### 3.1.3 Canal de cloruro

Los canales de cloruro son variados. Algunos de ellos pueden transportar cloruro únicamente o también contrtransportar  $H^+$ . Se los identifica con las siglas ClCN número, ejemplo ClCN1. Las iniciales ClCN vienen de Chloride Channel. En cerebro humano se expresan las isoformas ClCN6 y ClCN3 que se expresan en la membrana. Son canales activados por voltaje y se expresan en diferentes partes del cerebro como el hipocampo. Contrariamente las forman ClCN2 y ClCN1 se expresan en otros órganos diferentes a los del SN

### 3.1.4 Sodio potasio ATPasa

Las bombas sodio potasio son proteínas que catalizan la hidrólisis de ATP, aprovechando la energía para transportar sodio y potasio en sentidos contrarios. Se nombran con las siglas ATP número-letra-número, ejemplo ATP1A1. Las proteínas ATP1A1 y ATP1A2 son proteínas de aproximadamente 1000 aminoácidos que se expresan en SN pero no de manera exclusiva. Otras formas como la ATP1C y ATP1A4 no se expresan en SN. Por su expresión, la deficiencia del gen asociada a ATP1A1 produce una variante de la enfermedad de Charcot Marie Tooth caracterizada por debilidad y atrofia muscular. La deficiencia del gen del ATP1A2 se presenta en la migraña familiar hemipléjica, caracterizada por dolor de cabeza, irritabilidad y fotofobia entre otros síntomas, precedidos por vasoconstricción arterial craneal.

### 3.1.5 Canales de calcio voltaje dependiente

Estos canales son muy variados en humanos y se conocen un gran número de variantes. Son canales activados por voltaje. Los canales de calcio voltaje activado de tipo N (CACNA1B) se hallan específicamente en la membrana presináptica. Existen isoformas alfa, beta y delta de tipos 1 y 2. El canal se conforma como un tetrámero de cadenas alfa1 alfa2 beta1 y delta en relación 1:1:1:1.

### 3.1.6 Anatomía fisiológica de la sinapsis

Existen distintos canales iónicos en la membrana neuronal: canales aniónicos y canales catiónicos. Los canales aniónicos permiten la entrada de iones negativos como el  $\text{Cl}^-$ , mientras que los canales catiónicos permiten la entrada de iones positivos como el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ . Entonces la excitación de una neurona va a depender de factores como apertura de los canales de  $\text{Na}^+$ , cierre de los canales de  $\text{Cl}^-$  y/o  $\text{K}^+$  y el incremento o la disminución del número de los receptores excitadores o inhibidores. Como contrapartida, la inhibición de una neurona dependerá de la apertura de los canales de  $\text{Cl}^-$  y/o  $\text{K}^+$  y el número de los receptores excitadores o inhibidores.

Dentro de la neurona, en el terminal presináptico se hallan vesículas transmisoras y mitocondrias. Frente a un potencial de acción, las vesículas se liberan hacia la hendidura sináptica y entran en contacto con la membrana posináptica. Las mitocondrias que están en las vecindades proporcionan energía para sintetizar más sustancia transmisora.

En la membrana presináptica, hay canales de calcio dependientes de voltaje, Figura 3.1. Al despolarizar la membrana, se abren estos canales dependientes de voltaje y entran muchos iones de  $\text{Ca}^{2+}$ . Esto permite la fusión de las vesículas con la membrana celular y consecuentemente, la liberación de sustancias neurotransmisoras hacia la hendidura.

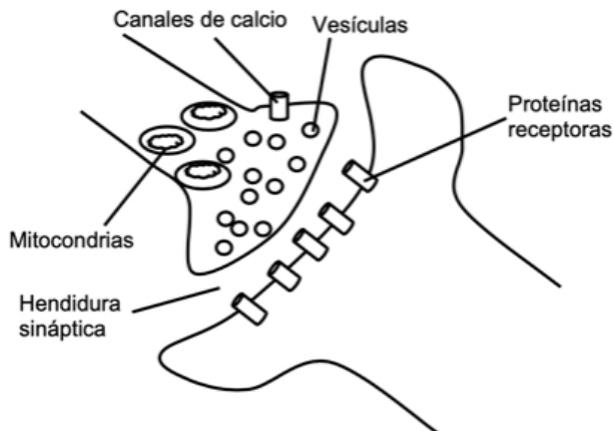


Figura 3.1

En la membrana postsináptica, se encuentran las proteínas receptoras. Estos receptores son canales iónicos o sistemas de segundos mensajeros. En cuanto a los canales iónicos, existen canales catiónicos y aniónicos que excitan o inhiben la neurona, respectivamente. El sistema de segundo mensajero se emplea para procesos más duraderos como es la memoria. Consisten en distintos sistemas de segundo mensajero, dentro de ellos, el más frecuente es el sistema de proteínas G.

Esta proteína está conformada por 3 porciones: alfa, beta y gamma. Cuando llega un estímulo, la porción alfa se desprende y puede tener distintos destinos como la apertura de canales iónicos, activar AMPc o GMPc, activar enzimas intracelulares y activar transcripción génica.

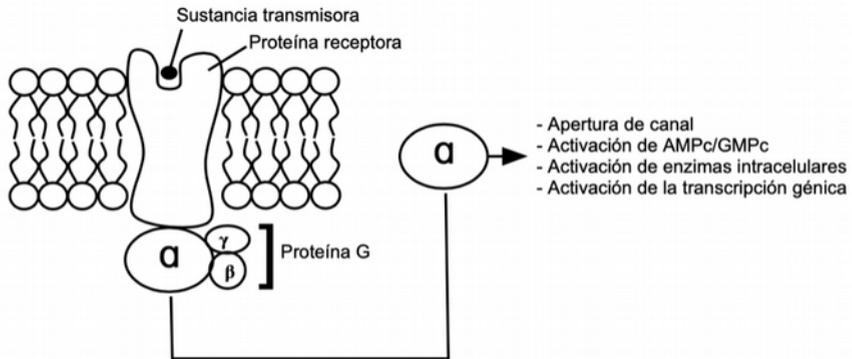


Figura 3.2

Una vez que se desencadena el potencial de acción, éste viaja hacia el axón y hacia el soma o a las dendritas.

También puede haber una inhibición presináptica (donde se libera GABA en la mayoría de los casos) antes de que la información llegue a la neurona postsináptica. El mecanismo se explica por la apertura de canales aniónicos que anulan el efecto excitador.

### 3.2. Bibliografía

Blanco, A., & Blanco, G. (2011). *Química Biológica* (9.ª ed.). Buenos Aires: Editorial El Ateneo.

Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2013). *GANONG Fisiología médica* (24.ª ed.). Ciudad de México : MacGraw-Hill.

Geneser, F. (2012). *Histología* (4.ª ed.). Madrid: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Tratado de Fisiología Médica* (12.ª ed.). Barcelona: Elsevier.

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2011). *Histología* (6.ª ed.). Madrid: EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8965116/>

Myelin fat facts: an overview of lipids and fatty acid metabolism. Poitenon Y, Kopec AM, Belin S. *Cells*. 2020, 9:812. doi:10.3390/cells9040812

El sistema nervioso realiza una enorme cantidad de funciones que oscilan entre algunas básicas y otras extremadamente complejas siendo útil estudiarlas por separado, aunque siempre se debe tener presente que la gran mayoría se ejecutan de forma simultánea e integrada.

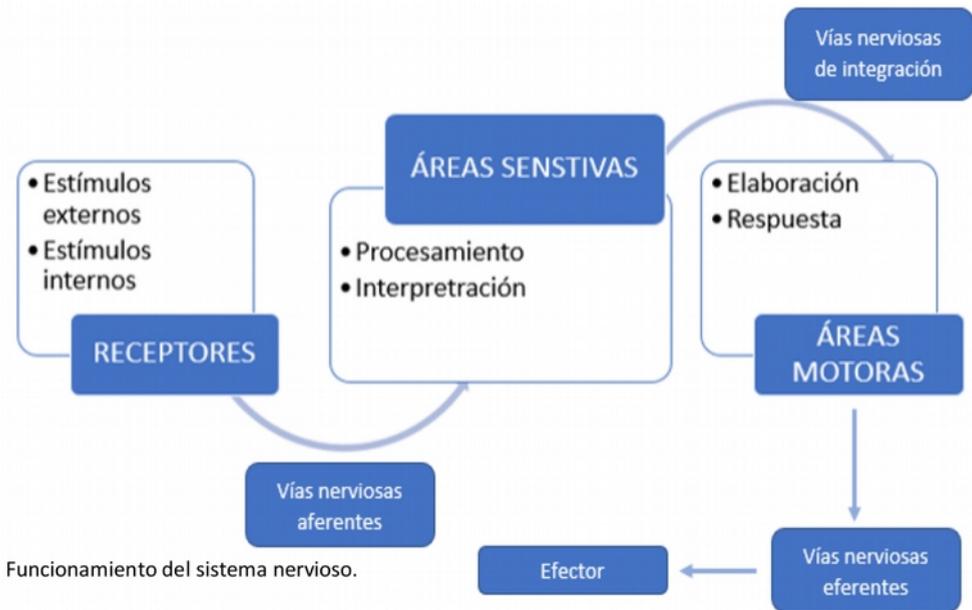


Figura 3.3

### 3.3. Circuitos neuronales.

Recordemos que la unidad estructural básica del sistema nervioso es la neurona, éstas se comunican entre sí y con células de otros tejidos mediante un proceso denominado sinapsis. Cada neurona está formada por un cuerpo, dendritas y 1 o más prolongaciones denominadas axones, existen 3 tipos principales:

- Sensitivas: Son aquellas capaces de percibir y transmitir estímulos, por lo que poseen un receptor. Sus axones originan fibras nerviosas aferentes.
- Motoras: Transmiten el impulso nervioso hasta las células efectoras, sus axones originan fibras nerviosas eferentes.
- Interneuronas: Son la enorme mayoría, forman una red integradora que comunica entre sí los 2 tipos precedentes.

Las fibras nerviosas son un conjunto de axones cuya función depende del tipo de neuronas que le dio origen, por lo que existen fibras nerviosas motoras, sensitivas y de integración o comunicación. Otra forma de clasificarlas es a partir de la velocidad con la que son capaces de transmitir un impulso nervioso, existiendo entonces fibras nerviosas de tipo A y tipo C. Las tipo A son mielínicas, transmiten el impulso a un rango de velocidad entre 120 y 6 m/s. Las tipo C son amielínicas, transmiten el impulso más lento a una velocidad de 2-0.5 m/s. Ambos tipos de fibras están distribuidas por todo el sistema nervioso, aunque las mielínicas predominan en funciones motoras y sensitivas somáticas mientras que las amielínicas abundan en el sistema nervioso autónomo. La transmisión del impulso

nervioso se realiza mediante una sinapsis de tipo química que se caracteriza por ser unidireccional, fenómeno muy importante para que existan vías nerviosas que conduzcan a áreas específicas del sistema nervioso.

Un circuito neuronal es una sucesión de impulsos nerviosos generados por 1 o más neuronas intercomunicadas mediante sinapsis excitadoras y/o inhibitoras asociadas a 1 o más funciones, representan la forma de organización del sistema nervioso. A modo general, existen una serie de principios fisiológicos que rigen a casi todos los circuitos neuronales ya que les permiten funcionar de forma adecuada. Las fibras nerviosas que transmiten el impulso de una neurona a otra se ramifican en miles de terminales presinápticas que le permiten sinaptar con cientos de neuronas distintas. Incluso un impulso nervioso generado en una sola neurona puede transmitirse a decenas de ellas al cabo de un número variable de sinapsis. Esto se logra gracias a la divergencia de las señales nerviosas, ya que es común que una neurona transmita el impulso a otra que a su vez descarga a 4 neuronas y esas 4 a otras 12 logrando un número cada vez mayor de neuronas implicadas. En cambio, la convergencia de los impulsos nerviosos permite que a partir de pequeños estímulos se pueda excitar o inhibir una neurona gracias a una gran cantidad de terminales presinápticas que culminan próximas a su soma.

A su vez, las terminales posinápticas de las neuronas que reciben el impulso no suelen despolarizarse mediante una sola terminal presináptica. Este fenómeno es una de las principales razones que permite que en el sistema nervioso existan circuitos o vías asociadas a una función, ya que cada fibra nerviosa tiene una distribución de sus terminales presinápticas relativamente específica. Es decir, las terminales presinápticas de una fibra nerviosa sensitiva que transmite la sensación del tacto se distribuyen mayoritariamente hacia las terminales posinápticas de las neuronas que conducen ese impulso a la zona del sistema nervioso encargada de percibir el tacto. Surgen entonces 2 conceptos importantes, uno es la sumación espacial y otro es la sumación temporal.

El concepto de sumación espacial, hace referencia a la sumación de efectos entre las terminales presinápticas, ya que es común que muchas de ellas exciten a muchas terminales posinápticas de una misma neurona. Esto es posible gracias a la alta conductividad eléctrica de la neurona, que permite que una mínima variación del potencial en un punto específico de la membrana celular se distribuya de igual forma hacia todo el interior.

La sumación temporal, se explica mediante el tiempo que dura una modificación del potencial posináptico provocada por la descarga de una terminal presináptica. La descarga ocurre en un 1ms y la modificación del potencial puede durar hasta 15ms, lo que deja entonces un margen relativamente amplio de tiempo para sumar descargas. Es decir, si la terminal presináptica transmite impulsos con una alta

frecuencia los cambios del potencial posináptico se suman unos con otros acercándose cada vez más al umbral de despolarización.

De esta forma se habla de 3 zonas sinápticas, una de facilitación, otra de descarga y otra de inhibición. La zona de facilitación incluye una cantidad de terminales presinápticas que no es suficiente para despolarizar otra neurona, pero sí modifica su potencial de acción para acercarlo al umbral de excitación. La zona de descarga es aquella que contiene la mayor cantidad de terminales presinápticas, por lo que sí logran la despolarización de la neurona siguiente. El mismo principio se aplica a las fibras nerviosas inhibitorias y su capacidad de polarizar terminales posinápticas.

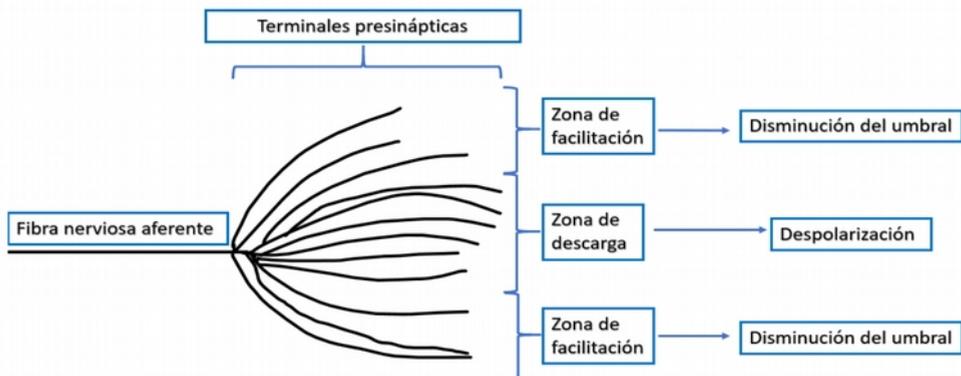


Figura 3.4. Zonas de sinapsis

Otro fenómeno importante es la fatiga sináptica, mecanismo que permite al sistema nervioso controlar la sobreexcitación de sus circuitos neuronales. Cuando en una sinapsis la terminal presináptica descarga muchas veces con alta frecuencia, es cuestión de tiempo hasta que se agoten sus neurotransmisores. Además, los receptores de la terminal posináptica experimentan una inactivación progresiva directamente proporcional a la frecuencia de descarga.

Por último, un tipo de circuito neuronal especialmente importante en el sistema nervioso es el circuito reverberante. Este se basa en una retroalimentación positiva continua a partir de la excitación de una o decenas de neuronas que forman un circuito, permitiendo entonces la descarga neuronal sostenida en el tiempo. Otras veces existen neuronas que tienen un potencial muy alto de forma constante, por lo que están despolarizadas y descargando constantemente. En general, la transmisión del impulso termina cuando existe fatiga sináptica, llegan señales inhibitorias u ocurre una regulación a la baja de receptores en las terminales posinápticas.

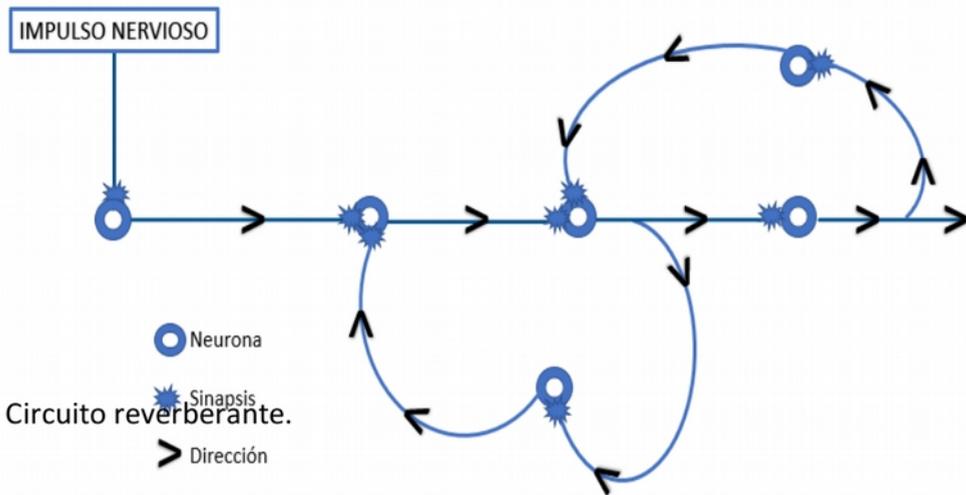


Figura 3.5

### 3.4. Receptores

Los receptores son terminales nerviosas especializadas con la capacidad de percibir un estímulo y transformarlo en un impulso nervioso, que posteriormente será transmitido a través de fibras nerviosas sensitivas. Cientos de terminales nerviosas se distribuyen a partir de axones que forman parte de una determinada fibra, formando entonces los campos de receptor. Estos son zonas circulares específicas que tienen la mayor cantidad de terminales nerviosas provenientes de muchas fibras en su centro, con un menor número hacia la periferia. Existen muchos tipos de receptores distintos, cada uno está diseñado específicamente para detectar un fenómeno determinado, se habla entonces de sensibilidad diferencial. Cada sensibilidad diferencial da lugar a una modalidad sensorial, es decir, a cada una de las diferentes sensaciones que podemos experimentar.

Los principales tipos de receptores son:

- Mecanorreceptores: Existen muchos tipos, pero comparten la sensibilidad a la deformación de su membrana celular.
- Termorreceptores: De frío y de calor, son sensibles a la velocidad con la que se pierde o gana temperatura.
- Fotorreceptores: Conos y bastones, sensibles a ondas de radiación electromagnética en el rango de la luz visible.
- Quimiorreceptores: Se incluyen varios tipos, de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, gusto, olfato, etc.
- Nocirreceptores: Son sensibles a una gran gama de estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

Además, cada tipo de receptor con su fibra transmiten el impulso nervioso a un lugar específico del sistema nervioso central que va a determinar la percepción de dicho impulso.

La conversión de un estímulo a un impulso nervioso ocurre gracias al potencial del receptor. En la medida que el fenómeno estimulante sea suficiente, va a lograr despolarizar la terminal nerviosa y generar el impulso. Existen tres características principales que definen si un estímulo puede o no despolarizar un receptor:

- **Sensibilidad:** El receptor debe ser sensible al estímulo, o sea que debe despolarizarse frente a la deformación de su membrana o cambios de temperatura o determinadas sustancias químicas.
- **Intensidad:** El estímulo debe ser lo suficientemente intenso como para lograr la despolarización del receptor, mediante el ingreso de  $\text{Na}^+$  en la mayoría de casos.
- **Estado actual del receptor:** Existen situaciones en las que el receptor puede ser más o menos sensible a un estímulo, siendo la adaptación un ejemplo frecuente de menor sensibilidad.

Una vez que el receptor se despolariza, el impulso se transmite hacia una porción específica del sistema nervioso.

### **3.5. Fisiología y química del dolor.**

El dolor es una modalidad sensorial que nos permite percibir daño en un tejido y nos impulsa a realizar acciones para evitarlo o disminuirlo. Existen muchos tipos de dolor, que varían debido a la generación, transmisión y procesamiento del impulso nervioso. Sus receptores son terminales nerviosas libres que se distribuyen en su mayoría por los tejidos superficiales del organismo, así como también a través de algunos órganos internos y el tejido conjuntivo que los recubre. Perciben estímulos dolorosos de tipo mecánico, térmico y químico, tienen poca capacidad de adaptación e incluso en muchas ocasiones experimentan una sensibilización cuando el estímulo persiste o su intensidad aumenta.

Los estímulos mecánicos dolorosos provocan una deformación de los tejidos lo que a su vez deforma la membrana celular de los nociceptores, provocando el ingreso de  $\text{Na}^+$  y su despolarización. Los estímulos térmicos cambian la temperatura del tejido y también modifican la permeabilidad de la membrana celular de las terminaciones nerviosas libres. Por último, los estímulos químicos están siempre presentes ya que ante todo daño tisular existe una injuria celular y aquellas células dañadas o muertas liberan sustancias químicas que tienen sus receptores en la MC de los nociceptores y alteran su permeabilidad.

Las principales sustancias químicas estimuladoras del dolor son bradicinina, histamina, serotonina, ATP, iones  $\text{K}^+$  y enzimas proteolíticas. La Sustancia P en

conjunto con las Prostaglandinas son sustancias capaces de sensibilizar los receptores del dolor.

### 3.5.1 Histamina

La histamina es un compuesto con un grupo amina (derivado del aminoácido histidina) sintetizado principalmente en neuronas del SNC, mastocitos y células del endotelio vascular. Tiene un rol primordial en la neurotransmisión, neuromodulación y en los procesos inflamatorios.

La Figura 3.5 muestra la síntesis de la histamina. La histamina se produce por la descarboxilación de histidina por acción de la histamina descarboxilasa, una enzima que tiene piridoxal fosfato como grupo prostético. La histamina, además de participar en la fisiología del dolor, es un estimulador de la secreción ácida del estómago, vasodilatador y constrictor del músculo liso bronquial. La enzima histamina N-metil transferasa inactiva la histamina por metilación formando 1-metil histamina al recibir un grupo metilo de la S-adenosil metionina (SAM), la que se transforma en S-adenosil-homocisteína (SAH). Por otra parte, la enzima diamino oxidasa descompone la histamina en imidazol-4-acetaldehído con la participación de oxígeno formando peróxido de hidrógeno.

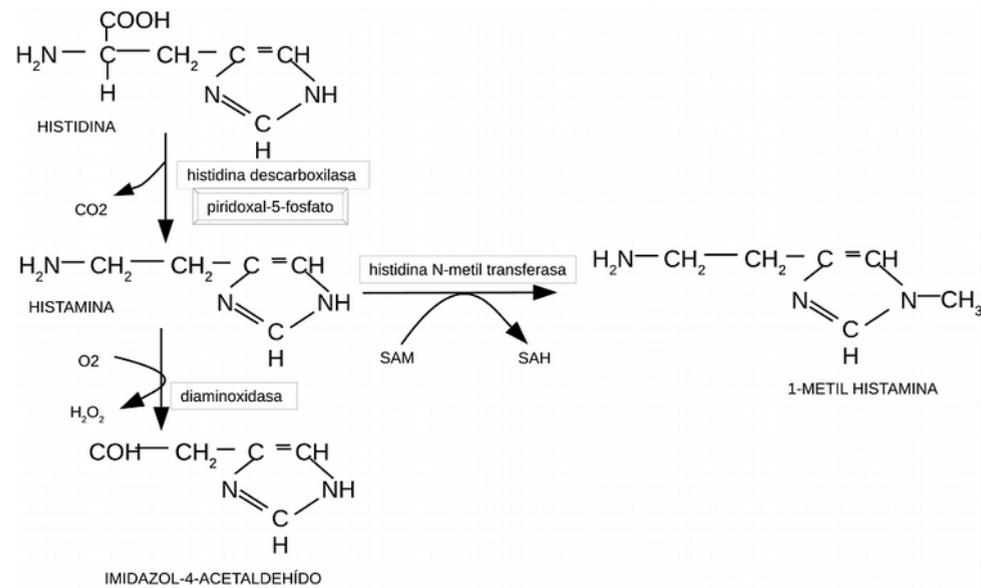


Figura 3.6

Figura 1. La histamina presenta 4 tipos de receptores que identificamos con las siglas: HR con un número, distribuidos por todo el sistema nervioso, glándulas, músculo liso, mucosa del tubo digestivo, miocardio, etc. Los cuatro tipos, inducen la respuesta celular gracias al

sistema de segundo mensajero asociados a proteínas G. Los receptores según su tipo usan diferentes tipos de proteínas G, que se enumeran a continuación.

1. H1R: Acoplado a proteína Gq.
2. H2R: Acoplado a proteína Gs.
3. H3R y H4R: Acoplados a proteína Gi.

El receptor H3R es un receptor de membrana de 445 aminoácidos que media la acción de histamina en SNC y SNP. Su máxima expresión ocurre en el tálamo y el núcleo caudado. Se hallan asociados a proteínas G alfa i (Gi), que inhiben la enzima adenilato ciclasa, disminuyendo la producción y acción del AMPc y por ende la actividad de la proteín kinasa A, Figura 3.7.

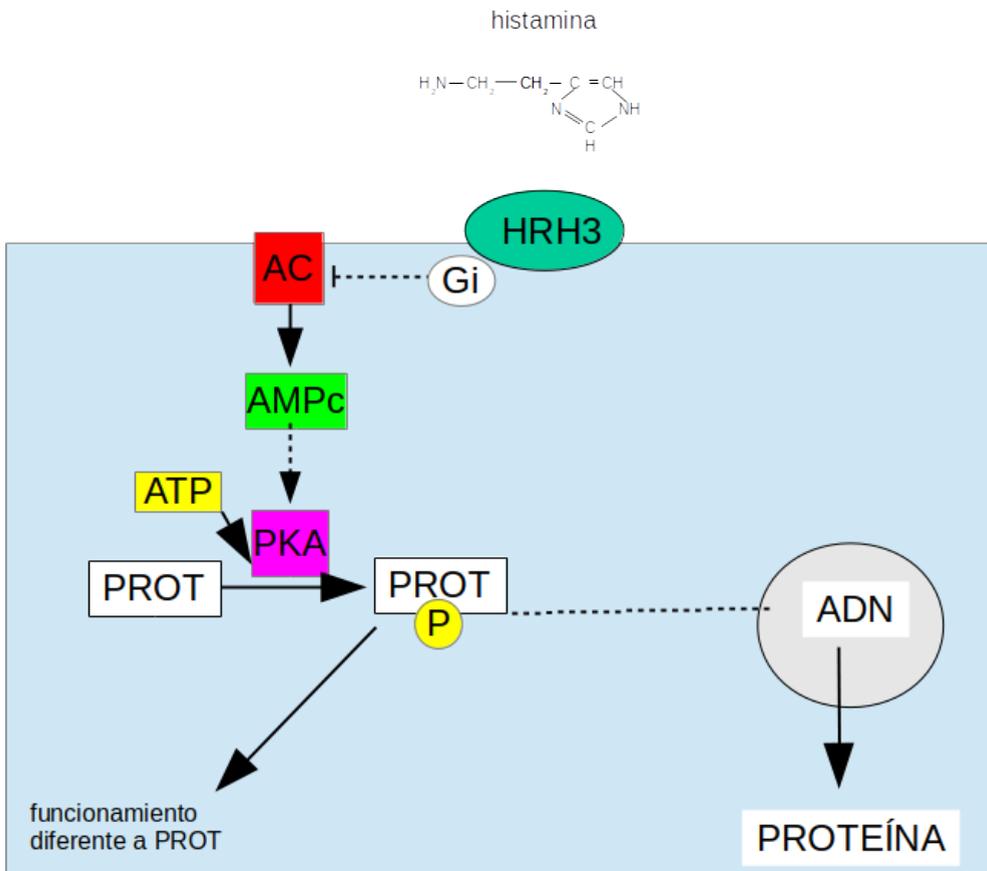


Figura 3.7

El receptor H4R no se expresa en SN.

El receptor H2R, regula la secreción ácida del estómago y tiene expresión en otros órganos, pero tiene poca expresión en SN. Actúa a través de proteínas Gs, estimulando adenilato ciclasa y PKA. Sin embargo, algunos antagonistas de este

receptor tienen efecto en el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

El receptor H1R media la contracción del músculo liso y permeabilidad vascular debido al aumento de contracción de vénulas. A nivel del SNC media efectos en la neurotransmisión y excitabilidad, hallándose relacionado a la percepción del dolor. Se halla asociado a proteínas Gq que median la activación de fosfolipasa C (FLC) y fosfolipasa A2 (FLA). La primera estimula la liberación de calcio a través del inositol trifosfato (IP3), con la consecuente unión del calcio a calmodulina y activación de la enzima proteína quinasa C épsilon (PKC), Figura 3.8. La PKC fosforila entre otras proteínas a los canales TRPA y TRPV1, dos canales de calcio que al fosforilarse por la acción de PKC, se activan permitiendo el ingreso de calcio y la excitabilidad de la célula. Estos canales también son activados directamente por calcio-calmodulina (CAM).

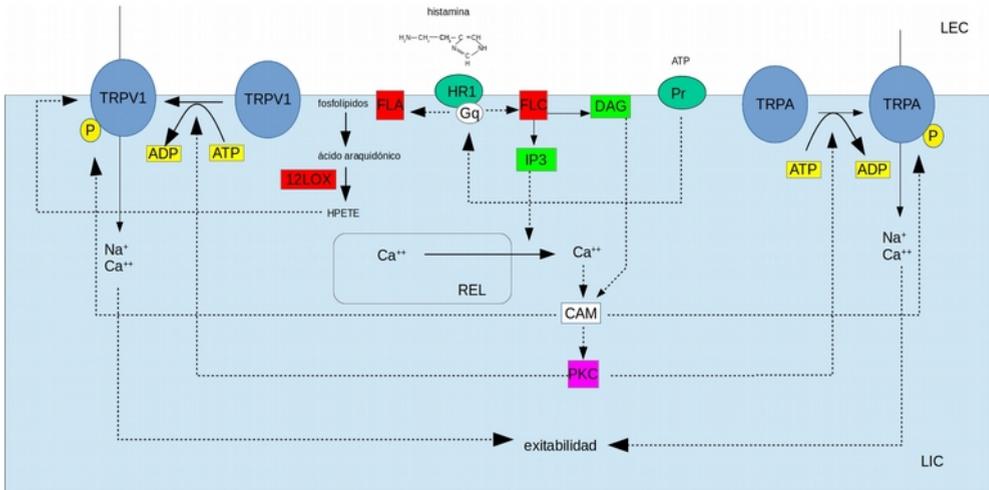


Figura 3.8. FLA: fosfolipasa A. FLC: fosfolipasa S. DAG: diacilglicerol. PKC: proteína quinasa C. 12LOX: 12 lipooxigenasa. TRPV1: receptor de potencial transitorio tipo V1. TRPA: receptor de potencial transitorio tipo A. BK: bradiquina. HMWK: kininógeno 1. IP3: inositol trifosfato. HR1: receptor de histamina tipo 1. Pr: receptor de purinas. HPETE: ácido hidroperoxieicosanotetraenoico.

La activación de FLA, libera de los fosfolípidos de membrana al ácido araquidónico el cual por la enzima 12-lipooxigenasa (12LOX) genera un eicosanoide activo, el 12-hidroperoxieicosanotetraenoico (HPETE) que estimula la permeabilidad de TRPV1, favoreciendo la excitabilidad celular.

Como se mencionó anteriormente entre las sustancias involucradas en el dolor se halla el ATP. Este nucleótido se une a receptores de membrana de purinas (PR), los que activan también a Gq y por ende potencian los efectos de histamina

### 3.5.2 Sistema Calicreína-Cininas.

Los Cininógenos son proteínas precursoras de varias clases de péptidos distintos, todos relacionados a procesos inflamatorios y de la coagulación que comienzan a partir del daño tisular. Son sintetizados principalmente en las células endoteliales y también en células del tejido conjuntivo, siendo en su mayoría secretados al espacio intercelular. Existen 2 tipos de cininógenos en humanos, uno de alto peso molecular (HMWK) y otro de bajo peso molecular (LMWK) siendo el 1º precursor de varias moléculas, entre ellas la bradicinina, y el 2º es precursor de la lisil-Bradiginina. Éste último péptido puede ser convertido en bradicinina, ya que difiere de ella en el aminoácido lisina. Ambos cininógenos se obtienen por splicing alternativo del mismo gen, la estructura del HMWK se muestra en la Figura 3.9.

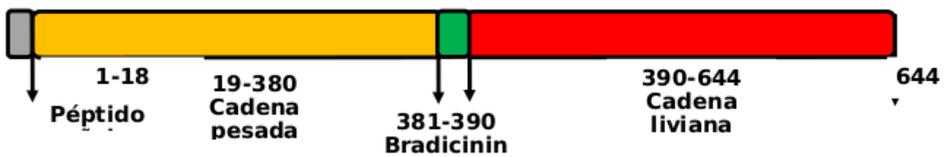


Figura 3.9

La enzima kalicreina es una endopeptidasa encargada de hidrolizar enlaces peptídicos específicos, de la cual existen en humanos al menos 12 proteínas diferentes. En el caso de la HMWK, la hidrólisis genera lisilbradicinina, un péptido de 11 aminoácidos y bradicinina uno de 10 aminoácidos, moléculas que participan en la sensibilización de células a la nocicepción.

El receptor de bradicinina en humanos presenta dos formas: El receptor de bradicinina 2 (B2R) asociado a proteínas Gq, hallado en todos los tejidos, pero con alta expresión en diferentes sitios del cerebro y el receptor 1 de bradicinina (B1R), asociado a proteína Gs, involucrado muy probablemente en inflamación y dolor crónico, que tiene alta expresión en casi todos los órganos.

El mecanismo de acción propuesto es similar al mecanismo de la histamina, activándose FLC y FLA, con la activación de PKC y fosforilación de los receptores de potencial transitorio TRPA y TRPV1, con el ingreso de calcio y aumento de la excitabilidad celular, Figura 3.10.

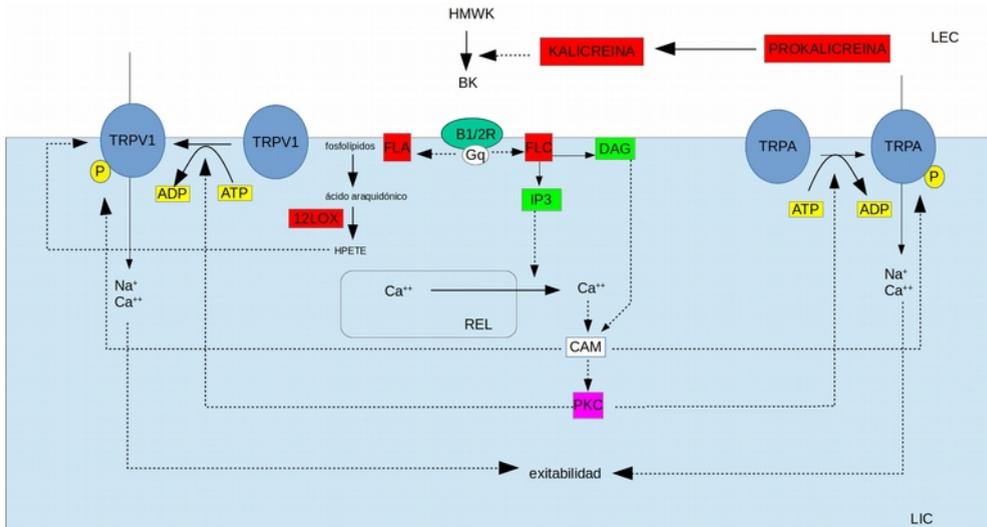


Figura 3.10. FLA: fosfolipasa A. FLC: fosfolipasa S. DAG: diacilglicerol. PKC:proteín kinasa C. 12LOX: 12 lipooxigenasa. TRPV1: receptor de potencial transitorio tipo V1. TRPA: receptor de potencial transitorio tipo A. BK: bradiquina. HMWK: kininógeno 1. IP3: inositol trifosfato. B1/2R: receptor de bradiquina tipo 1/2-

### 3.5.3 Sustancia P.

La sustancia P es un péptido de 11 aminoácidos que pertenece a la familia de las taquicinas, que son un grupo de estructuras peptídicas involucradas en procesos inflamatorios y neuromoduladores. Todas se obtienen de 2 proteínas precursoras llamadas protaquicinas 1 y 2. La estructura de la protaquicinas 1 se muestra en la

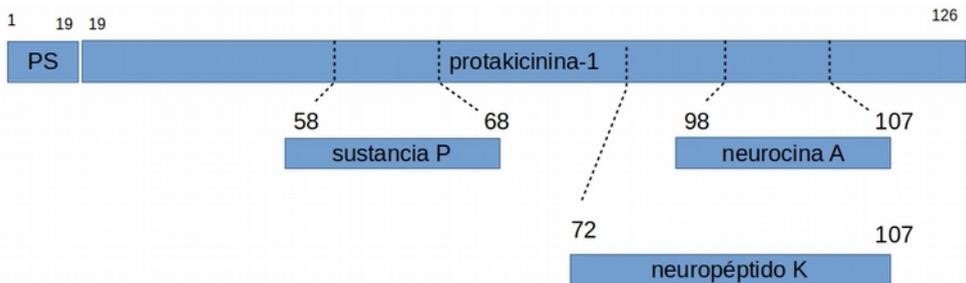


Figura 3.11. PS: péptido señal. Los numeros sobre las barras indican el número del aminoácido de inicio y fin de la cadena polipeptídica. SE indican solo los péptidos discutidos en el texto.

El principal receptor de Sustancia P es el receptor de neurocininas tipo 1 (NK1R o TACR1), está ampliamente distribuido por todo el sistema nervioso central y periférico. Es un receptor asociado a proteínas Gq, activando fosfolipasa C, que

libera inositol trifosfato el que aumenta la concentración intracelular de calcio y activa por intermedio de la calmodulina a la PKC. Este receptor también actúa como receptor de otras taquicinas como son las neurocinina A, neuropéptido-K, todos originados a partir de la protakicina-1

Estos 3 compuestos químicos son ampliamente reconocidos como mediadores del dolor, la bradicinina a nivel casi exclusivamente periférico mientras que la sustancia P y la histamina además de estar en la periferia tienen un rol importante en la transmisión central del dolor. Los nocirreceptores tienen 2 grandes tipos de canales iónicos sensibles a estos 3 compuestos, ya que ante su presencia se activan o sensibilizan. Son el TRPV1 y el TRPA1.

### 3.5.4 TRPV1

Es una proteína de membrana llamada Receptor de Potencial Transitorio ligado a la familia V1 que predomina en la membrana celular de los nocirreceptores, su función consiste en posibilitar el ingreso de cationes ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ) al citoplasma celular para lograr entonces su despolarización. El aumento de  $T^\circ$ , un medio ácido y la bradicinina lo activan directamente. Además, aquellas moléculas asociadas a la prolongación del dolor como las Prostaglandinas, Sustancia P y la Histamina producen un aumento de su síntesis y traslocación a la membrana.

### 3.5.5 TRPA1

Es un Receptor de Potencial Transitorio ligado a la familia A1, tiene la misma función que TRPV1 y predomina en los nocirreceptores. Es sensible a una mayor variedad de compuestos químicos tanto endógenos como exógenos (gases lacrimógenos, peróxido de hidrógeno, formaldehído, sustancias corrosivas, etc). La Sustancia P y la Histamina entre otros mediadores inflamatorios, aumentan su síntesis y traslocación hacia la membrana.

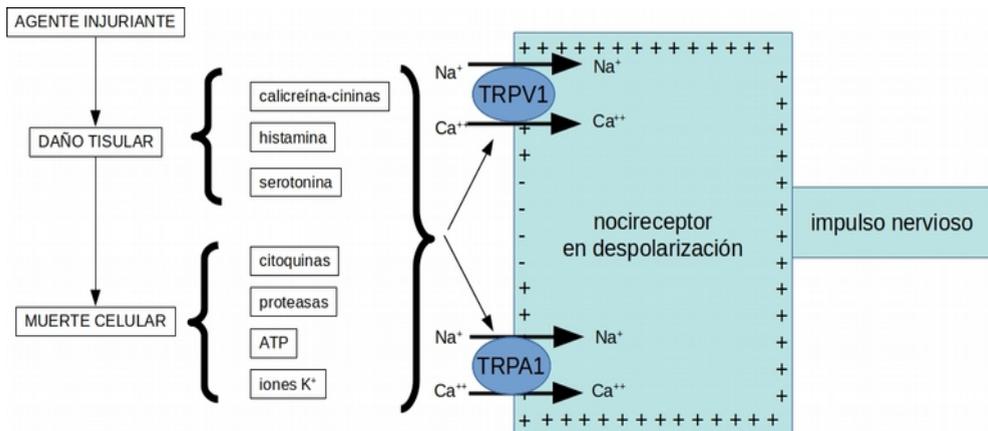


Figura 3.12

Por último, resulta evidente que los nocirreceptores tienen una enorme cantidad de maneras distintas para percibir el daño tisular y convertirlo en dolor. Lo importante es tener presente que cualquiera sea el tipo de estímulo y su percepción, necesariamente debe existir la despolarización de la membrana para que el impulso sea transmitido hacia las zonas del sistema nervioso central que procesan el dolor.

### **3.6. Función motora**

Toda la información proveniente de las distintas modalidades sensoriales es procesada e interpretada fundamentalmente a nivel de la corteza sensitiva, a partir de la cual emergen fibras destinadas a la corteza motora 1° y suplementaria. Estas fibras tienen el objetivo de comunicar la interpretación del estímulo percibido para permitir a las redes neuronales motoras que ordenen una respuesta apropiada. A su vez, las neuronas motoras tienen la capacidad de comunicarse con los tejidos efectores para lograr que éstos ejecuten la respuesta.

Un ejemplo relativamente sencillo para comprender la función motora del sistema nervioso es mediante la contracción del músculo esquelético. Sin importar la naturaleza del estímulo desencadenante, siempre que la respuesta apropiada sea un movimiento del cuerpo, se activan vías nerviosas motoras voluntarias y/o involuntarias.

Las respuestas motoras involuntarias se conocen como reflejos, existen muchos tipos y pueden clasificarse según el origen del estímulo o según la ubicación de las neuronas que lo llevan a cabo. Las respuestas motoras voluntarias son aquellos movimientos que surgen de una interpretación consciente del estímulo y la acción a realizar.

Más allá de los tipos de respuestas motoras, siempre que se trate de músculos esqueléticos el mecanismo de inervación es el mismo. Existe una fibra motora de tipo A proveniente de motoneuronas corticales, craneales y/o espinales que se ramifican en cientos de terminales nerviosas presinápticas. Cada fibra nerviosa inerva una cantidad determinada de fibras musculares, denominándose unidad motora al conjunto de fibras musculares inervadas por 1 misma fibra nerviosa motora. Ese conjunto de fibras musculares puede ser pequeño (2 o 3) en músculos encargados de movimientos finos o grande (más de 100) en grupos musculares a cargo de movimientos amplios. Cada fibra nerviosa constituye con sus fibras musculares inervadas una unión neuromuscular, dando origen a miles de terminales nerviosas presinápticas que quedan íntimamente dispuestas alrededor de cada fibra muscular formando una placa motora terminal.

Cuando el impulso nervioso se transmite a través de la fibra motora, las terminales presinápticas se despolarizan y el ingreso de  $Ca^{++}$  promueve la liberación de vesículas cargadas de un neurotransmisor llamado Acetilcolina (ACh) hacia la

hendidura sináptica, Figura 3.13. Por su parte las fibras musculares tienen en su membrana celular receptores nicotínicos, que son canales iónicos sensibles a la ACh. Cuando ella se une a estos canales, los mismos permiten el paso de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$  hacia el sarcoplasma, lo que despolariza la fibra muscular e inicia su contracción.

La acetilcolina presente en el espacio sináptico continúa excitando a las fibras musculares por lo que existen 2 mecanismos encargados de eliminarla y así evitar una contracción excesiva. El 1º es la disipación de la misma ya que a menos que vuelva a llegar el impulso nervioso, las terminales presinápticas no vuelven a liberarla. El 2º consiste en su eliminación gracias a una enzima llamada acetilcolinesterasa, presente en el tejido conjuntivo que recubre toda la hendidura sináptica. Esta enzima cataliza el desdoblamiento de la ACh en ion acetato y colina, siendo ésta última recaptada por transportadores activos específicos de la membrana celular de las terminales presinápticas.

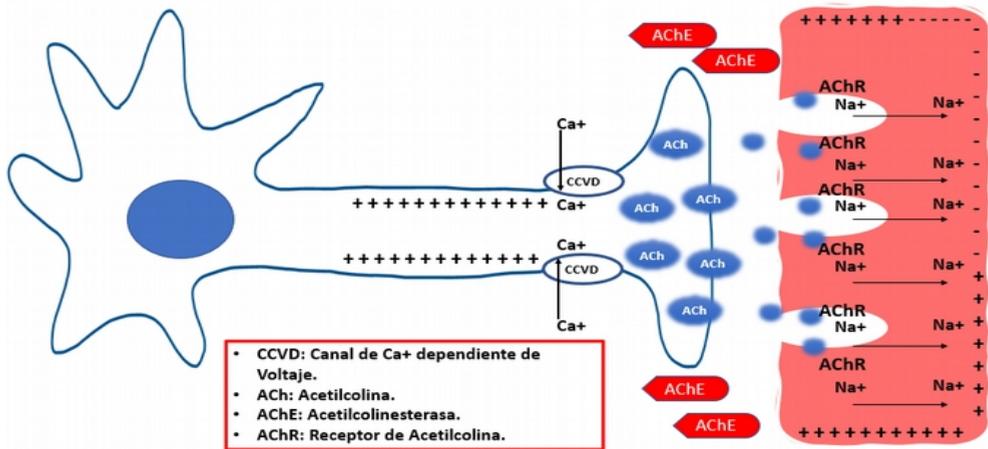


Figura 3.13

### 3.7. Síntesis y degradación de acetil colina

El proceso de síntesis del neurotransmisor acetilcolina se realiza a partir de acetyl CoA y colina por acción de la enzima colina-O-acetiltransferasa que se expresa en fibras nerviosas colinérgicas. Una vez volcada al espacio sináptico, el acetil colina se puede unir a su receptor del cual existen en humanos múltiples variantes o bien puede hidrolizarse a colina y acetato por la enzima acetilcolinesterasa que se halla en las sinapsis.

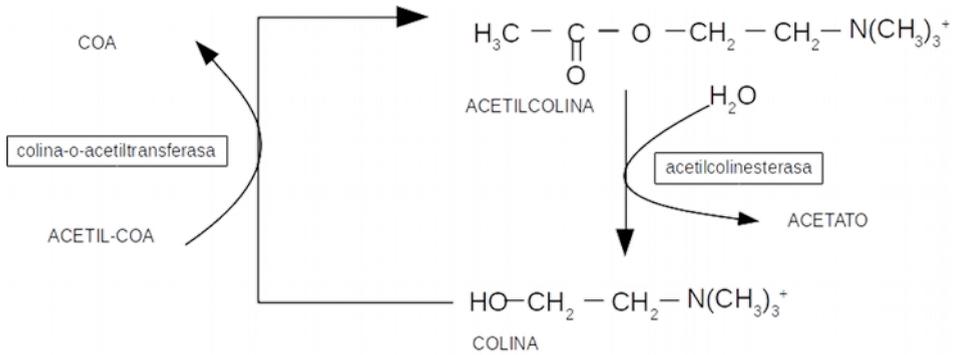


Figura 3.14

### 3.8. Función autónoma.

El sistema nervioso autónomo es el regulador primario de la homeostasis del organismo, se divide en simpático (SNS) y parasimpático (SNP), ambos con distintas representaciones a nivel del sistema nervioso central y periférico. Los centros nerviosos autónomos del encéfalo presentan estructuras nerviosas simpáticas y parasimpáticas mientras que en el tronco encefálico predomina el SNP. En la médula las porciones toracolumbares corresponden al SNS y la porción sacra es parasimpática.

Además, existe una cadena de ganglios nerviosos dispuesta paralelamente a la columna vertebral, llamada cadena ganglionar simpática paravertebral. Cada ganglio de la cadena se comunica con centros medulares y encefálicos simpáticos, entre sí y con estructuras nerviosas periféricas denominadas plexos nerviosos autónomos. Los plexos nerviosos autónomos son conglomeraciones periféricas de ganglios y fibras nerviosas simpáticas y/o parasimpáticas que representan la última estación neuronal antes de la inervación visceral. Por eso en el SNA se diferencian las neuronas preganglionares (centrales) de las posganglionares (periféricas). Una diferencia importante es que el sistema nervioso simpático tiene sus neuronas posganglionares en la lejanía de los órganos inervados, ya sea en los ganglios paravertebrales u en otros específicos de cada región. En cambio, el SNP tiene siempre sus neuronas posganglionares dispuestas directamente en el órgano a inervar.

Los 2 plexos nerviosos autónomos más grandes están distribuidos por todo el tubo digestivo, son el plexo submucoso de Meissner y el plexo mientérico de Auerbach. En conjunto presentan más de 100 millones de neuronas con funciones y respuestas bastante particulares, por lo que muchos investigadores lo consideran una porción diferenciada del sistema nervioso autónomo llamada sistema nervioso entérico.

La tabla siguiente marca las principales diferencias entre el SNS y SNP

	SNS	SNP
Función.	Homeostasis.	Homeostasis.
Ubicación.	Diencéfalo, médula toracolumbar.	Diencéfalo, tronco encefálico y médula sacra.
Sinapsis preganglionar.	ACh.	ACh.
Sinapsis posganglionar.	Noradrenalina.	ACh.
Neurona posganglionar.	Periferia, cadena paravertebral o plexos regionales.	Periferia, en plexos dispuestos íntimamente cerca del órgano efector.
Receptores de órganos efectores.	Adrenérgicos ( $\alpha$ y $\beta$ ).	Muscarínicos (M1-M5)

En el funcionamiento del SNA existen 2 tipos de sinapsis, una preganglionar y otra posganglionar. Las sinapsis preganglionares se originan entre axones de neuronas centrales (simpáticas o parasimpáticas) y el soma de neuronas periféricas, su neurotransmisor es siempre acetilcolina. Las sinapsis posganglionares comunican neuronas periféricas con su órgano efector, cuando la neurona es parasimpática el neurotransmisor sigue siendo ACh mientras que si es simpática la sinapsis es de tipo adrenérgica. Las sinapsis adrenérgicas del SNS están mediadas por noradrenalina. Los órganos efectores de fibras parasimpáticas tienen receptores para la ACh de tipo muscarínicos y los efectores de fibras simpática tienen receptores para NA de tipo adrenérgicos. Todos ellos están asociados a distintos tipos del sistema de segundos mensajeros de la Proteína G. Prácticamente todos los tejidos del organismo son inervados por el SNA, se destacan como sus principales efectores las glándulas de todo tipo, músculo liso, estriado y cardíaco, tubo digestivo, vasos sanguíneos, corazón, sistema urinario y vías respiratorias.

### 3.9. Bibliografía.

- Hall, J. E. (2020). *Guyton Textbook of Medical Physiology* (14.<sup>a</sup> ed.). Elsevier. Elsevier.
- Salas, I. I., Sainz, I. M., Pixley, R. A., Martínez-Murillo, C., & Colman, R. W. (2005). High molecular weight kininogen in inflammation and angiogenesis: a review of its properties and therapeutic applications. *Revista De Investigación Clínica.*, Nov-Dec 2005;57, (6):802–13. <https://doi.org/PMID:16708906>.

Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>.

Damien, J., Colloca, L., Bellei-Rodriguez, C. É., & Marchand, S. (2018). Pain Modulation: From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. *International review of neurobiology*, 139, 255–296. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2018.07.024>.

## 4. METABOLISMO DEL SISTEMA NERVIOSO

Nicolás Mendez

El sistema nervioso cumple un rol importante en el cuerpo humano y para llevar a cabo la gran cantidad de funciones que cumple, y que desarrollaremos en los demás capítulos del curso, requiere de la utilización de energía provista por el metabolismo ligado a varios sustratos.

### 4.1. Metabolismo energético del sistema nervioso

Las neuronas utilizan 3 componentes principales para su metabolismo energético, que se detallan a continuación:

#### 4.1.1 Glucosa

Es el monosacárido más importante por la cantidad de procesos metabólicos en que participa, también se la conoce como dextrosa. Vemos su estructura química más habitual en la Figura 4.1. Puede hallarla en la bibliografía de diversas formas. A lo largo del curso utilizaremos estas estructuras conocidas como estructuras de Haworth. La glucosa puede presentarse en dos formas interconvertibles y que se diferencian en la posición del grupo oxhidrilo del primer carbono, que corresponde al vértice derecho de la estructura mostrada. Si el oxhidrilo está ubicado hacia arriba se denomina beta-glucosa y si está hacia abajo alfa-glucosa. Pueden aparecer en la estructura otros símbolos como por ejemplo alfa-D-(+)-glucosa o alfa-D-(+)-glucopiranososa, que hacen referencia al mismo compuesto. A lo largo de este curso utilizaremos el nombre glucosa y solo recurriremos a mayor complejidad, si el tema lo amerita

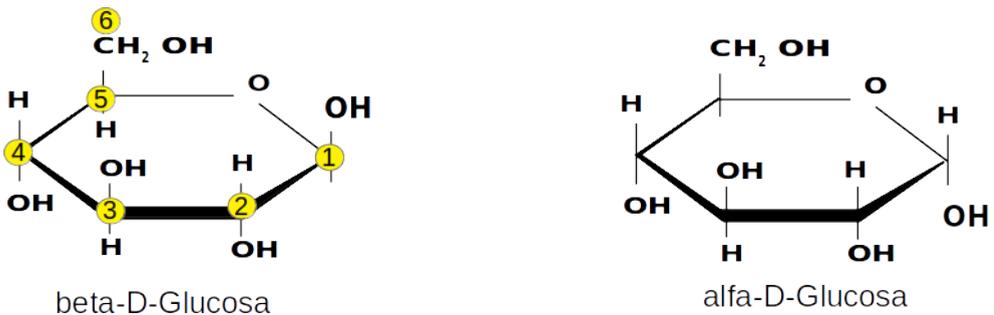


Figura 4.1

#### 4.1.2 Lactato

Es el producto final proveniente de la glucólisis anaerobia. Es un compuesto químico de 3 carbonos con características ácidas y alta solubilidad en agua.

Cuando hagamos referencia al lactato o ácido láctico estaremos hablando del mismo compuesto. El ácido láctico es la forma no disociada, mientras que el lactato es su forma disociada o iónica. La Figura 4.3 muestra su fórmula estructural de ambas formas y su reacción de disociación.

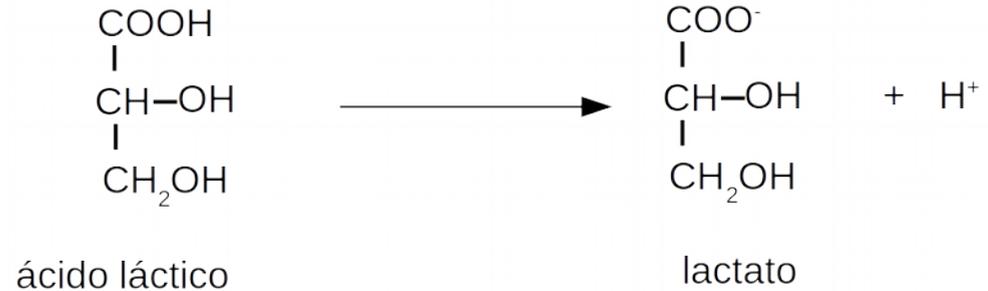


Figura 4.2

#### 4.1.3 Cuerpos cetónicos

Son compuestos formados en el hígado utilizando como sustrato el compuesto acetil-CoA para luego ser utilizado por otros órganos y tejidos.

La Figura 4.3, muestra la estructura química de los tres cuerpos cetónicos generados: hidroxibutirato, acetoacetato y acetona

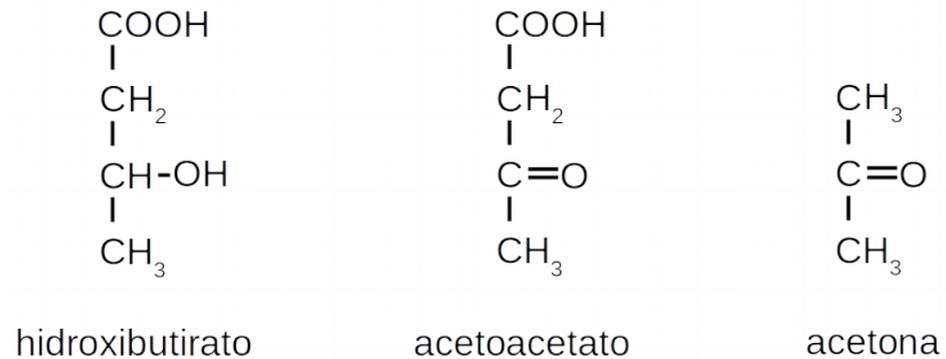


Figura 4.3

#### 4.1.4 Metabolismo de la glucosa y lactato

En la mayoría de los tejidos, la glucosa es almacenada en forma de glucógeno y su función varía dependiendo de su localización en el cuerpo. A bajos niveles de

glucemia, el glucógeno almacenado en el hígado es metabolizado a glucosa y posteriormente liberado a la circulación sistémica, por lo tanto, tiene un importante rol en controlar glucemia. En los músculos, el glucógeno almacenado en los mismos, provee glucosa para ser utilizada en la glucólisis en respuesta a una mayor demanda energética, por ejemplo en el ejercicio. El glucógeno almacenado en el músculo es prácticamente utilizado por el propio tejido ya que no expresa todas las enzimas y transportadores necesarios para permitir la desfosforilación y salida de glucosa por los transportadores, hacia el medio extracelular. Estas proteínas sí son expresadas en el hígado, por lo tanto el hígado sí aporta glucosa a la sangre, especialmente durante el ayuno. La presencia de glucógeno en el cerebro, la cual es más baja que en los músculos y el hígado, indica que posee un rol esencial en la actividad neuronal.

En el cerebro, el glucógeno está localizado en los astrocitos, pero también se ha encontrado en neuronas embrionarias.

El metabolismo de la glucosa tiene importantes implicancias para el funcionamiento del cerebro, en especial entre los astrocitos y las neuronas. Durante los períodos de intensa actividad del sistema nervioso, cuando la demanda de energía es demasiada, el glucógeno de los astrocitos se convierte en lactato, mediante la glucogenólisis y posteriormente la glucólisis anaeróbica. Parte del lactato se transporta a las neuronas mediante transportadores MTC, y posteriormente es metabolizado en el ciclo de Krebs, en las mitocondrias de estas células. El glucógeno de los astrocitos funciona como una especie de protección contra la hipoglucemia, asegurando la permanencia de la función neuronal. Si bien las neuronas y los astrocitos difieren en el perfil metabólico, interactúan para formar una cooperación metabólica común.

Se pensaba que debido a la gran demanda energética de las neuronas, su principal vía metabólica era mediante el metabolismo oxidativo de la glucosa, utilizando a la glucosa como sustrato. En cambio, se ha demostrado que las neuronas pueden utilizar muy eficientemente el lactato, en más, posee una mayor preferencia hacia este sustrato en comparación con la glucosa.

La Figura 4.4 muestra el metabolismo energético de las neuronas respecto de la glucosa y su relación con la utilización de energía por los transportadores y neurotransmisores.

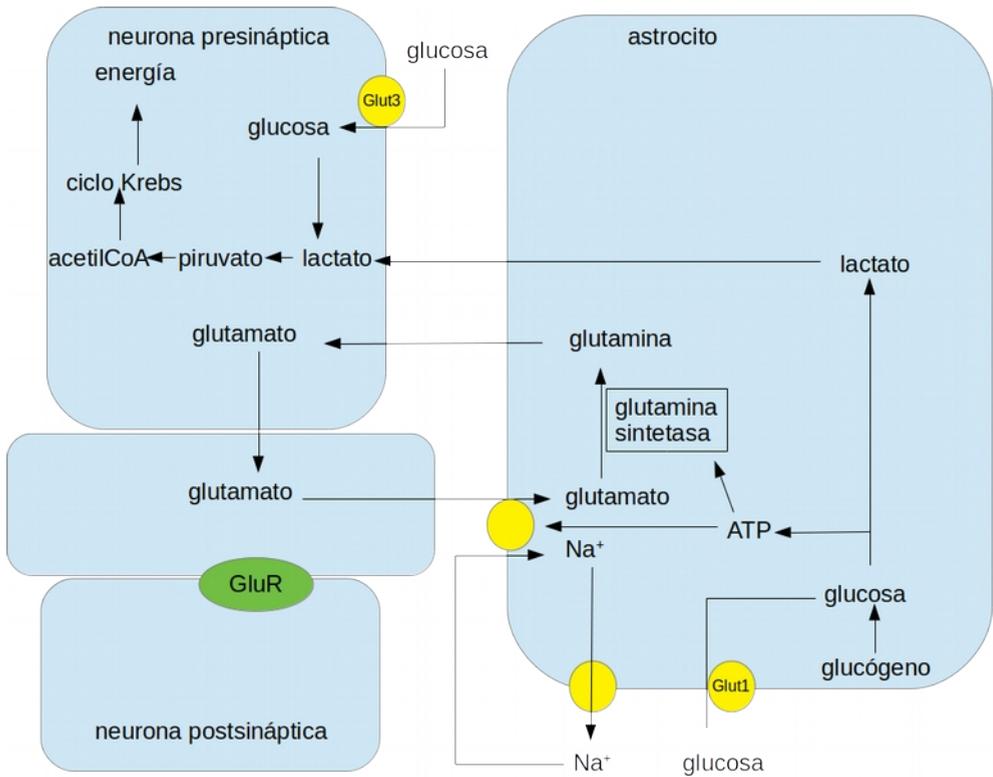


Figura 4.4

El neurotransmisor glutamato es captado por un sistema de cotransporte con sodio por los astrocitos, los que necesitan mantener en marcha el bombeo activo de sodio hacia el exterior a expensas de energía aportada por el ATP. Por otra parte el glutamato es transformado a glutamina y reenviado a la neurona, y en la reacción catalizada por la glutamina sintetasa se requiere también ATP. Este nucleótido puede salir tanto de la glucosa captada por transportadores Glut1 como del glucógeno, pero fundamentalmente es transformada a lactato generando ATP por glucólisis anaerobia con la producción de lactato, el que pasa a la neurona produciendo energía por oxidación a piruvato, acetil-CoA y CO<sub>2</sub> en ciclo de Krebs.

La presencia de glucógeno en cerebro parece no ser de vital importancia. La glucemia normal tiene un valor de aproximadamente 5 mmol/l. Cuando este valor desciende ligeramente se libera glucagón que activa la glucogenolisis hepática volcando glucosa a la sangre y manteniendo la glucemia en el valor mencionado o ligeramente menor. Los transportadores Glut3 presentes en las neuronas tienen un KM aproximado a 1 mmol/L, por lo que el aporte de glucosa estaría garantizado por parte del glucógeno hepático.

En las neuronas la enzima 6-fosfofructosa-2-kinasa que genera fructosa-2,6-bisfosfato a partir de fructosa-6-fosfato, la cual es una enzima que cumple un rol muy importante para el correcto funcionamiento de la glucólisis, está casi ausente en las neuronas, pero hay una gran presencia de estas en los astrocitos. Debido a esto las neuronas tienen una menor efectividad en la glucólisis, dado que el producto de la enzima, la fructosa-2,6-bisfosfato, se forma en baja cantidad, y como consecuencia no se logra una adecuada activación de la enzima fosfofructocinasa. A diferencia de lo que ocurre en las neuronas, en células de la neuroglia, esta enzima se halla en gran cantidad y por ende la glucólisis puede funcionar adecuadamente.

En la Figura 4.5 se muestra la vinculación entre la glucólisis de los astrocitos y el aprovechamiento de lactato por las neuronas. En las neuronas la baja actividad de 6-fosfofructosa-2-kinasa (resaltado en rojo) determina bajos niveles de fructosa-2,6-bisfosfato y por ende baja actividad de la fosfofructocinasa (en rojo). De esta manera es poca la metabolización de glucosa por la neurona por vía glucolítica. Contrariamente en el astrocito que expresa 6-fosfofructosa-2-kinasa, los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato son importantes y la enzima fosfofructocinasa está activa (resaltada en verde). Así, se forma lactato que puede pasar a la neurona y ser utilizado como fuente de energía.

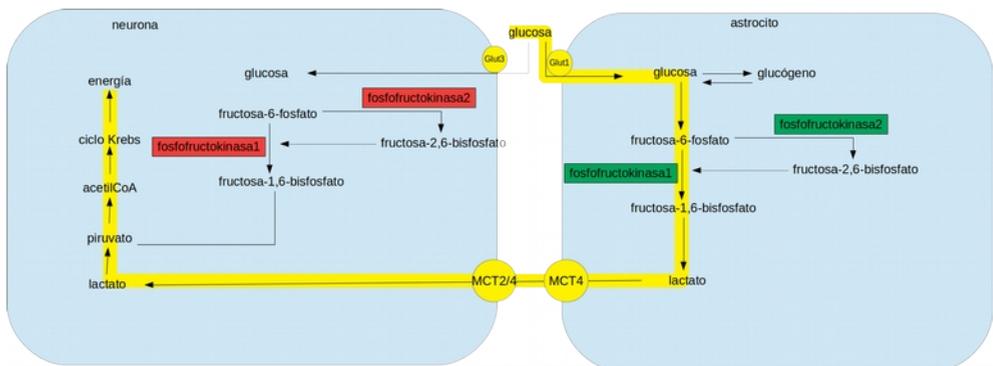


Figura 4.5. Metabolismo de la glucosa en astrocitos y neuronas. Las enzimas en rojo indican baja actividad y las verdes, alta actividad. La línea gruesa amarilla está indicando el camino de la glucosa para metabolizarse y producir energía en cerebro.

Se ha visto que una excesiva activación de la glucólisis en las neuronas, puede llevar a un estrés oxidativo, debido al aumento de producción de radicales libres como el radical hidroxilo (HO), peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), ocasionando múltiples daños en diferentes estructuras en la célula, principalmente en las membranas plasmáticas que puede llevar a una posterior apoptosis. Por lo tanto, las neuronas no pueden realizar este proceso de manera exagerada y durante una gran cantidad de tiempo. En cambio, los astrocitos

poseen una gran actividad glucolítica, pero tienen menor capacidad oxidativa, por lo tanto, liberan lactato al espacio extracelular por los transportadores MCT1 que posteriormente es captado por las neuronas por transportadores de la misma familia: MCT2 y MCT4. Los cotransportadores de ácidos monocarboxílicos acoplados a protones (MCT) se expresan en humanos hallándose 4 isoformas: MCT1, MCT2, MCT3 y MCT4. Los transportadores MCT1 se hallan en endotelios de vasos del cerebro. Los MCT2 en neuronas y los MCT4 en células de la glia y neuronas. Estos transportadores son capaces de transportar diversos ácidos monocarboxílicos, entre ellos al lactato, por lo que jugarían un rol importante en el transporte de lactato desde las células de la glia a las neuronas y desde la sangre a las neuronas.

El lactato también puede provenir de la circulación sistémica y ser captado por las terminaciones de los astrocitos que rodean a los capilares, estos toman el lactato mediante transportadores MCT1. Ante momentos de intenso ejercicio, el lactato en sangre aumenta y a su vez el gradiente entre este y el cerebro, además de la disminución del pH, favorece aún más el pasaje de lactato hacia el sistema nervioso.

El lactato de la sangre atravesaría los endotelios de los vasos gracias a la presencia de transportadores MCT1 y MCT2 y luego ingresaría a neuronas por transportadores MCT2 o MCT4 y a la glía por MCT4.

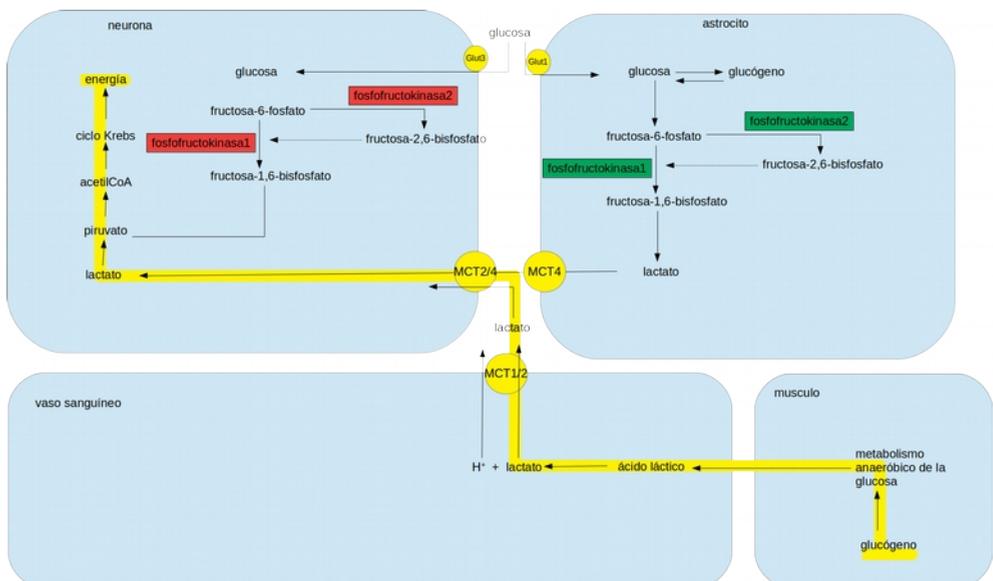


Figura 4.6. Las enzimas en rojo indican poca o nula actividad. Las enzimas en verde indican alta actividad. La línea gruesa amarilla indica el camino molecular que permitiría utilizar energía a las neuronas a partir del glucógeno muscular durante ejercicio anaeróbico

Se ha asociado al ejercicio con el aumento de los transportadores de lactato en las terminaciones de los astrocitos y en el transporte de los mismos, desde los músculos hacia el cerebro.

Las terminaciones de los astrocitos que rodean totalmente los capilares poseen los transportadores GLUT-1 por donde ingresa la glucosa mediante difusión pasiva. Estas células no son las únicas del sistema nervioso que tienen los transportadores GLUT, como por ejemplo se pueden encontrar en los oligodendrocitos también GLUT-1, en las células de la microglía se halla GLUT-5 y en las neuronas GLUT-3.

El glucógeno no se distribuye uniformemente por todo el cerebro. Los exámenes microscópicos muestran que las concentraciones de glucógeno son más altas en las regiones con la densidad sináptica más alta, lo que sugiere su papel en la transmisión sináptica, con concentraciones en la materia gris aproximadamente dos veces mayores que en la materia blanca. Se pueden encontrar niveles elevados de glucógeno en el bulbo raquídeo, la protuberancia, el cerebelo, el hipocampo, el hipotálamo, el tálamo, la corteza y el cuerpo estriado.

#### **4.1.5 Metabolismo de los cuerpos cetónicos**

Los cuerpos cetónicos son una vía alternativa de fuente de combustible para el sistema nervioso, generalmente dado en episodios de ayuno prolongado debido a la disminución de la glucemia porque, como habíamos hablado anteriormente, es un sustrato fundamental para este sistema.

La cetogénesis o formación de cuerpos cetónicos comienza, como se mencionó anteriormente, en las mitocondrias de los hepatocitos a partir de acetil-CoA. Este mismo comprende varias partes, Figura 4.7:

Primero dos moléculas de acetil-CoA se unen para formar acetoacetil-CoA siendo catalizadas por una enzima denominada acetilCoA acetil transferasa. Este va a reaccionar junto con otro acetil-CoA, mediante la 3-OH-3-metilglutaril-CoA sintasa más conocida como HMGCoA sintetasa, formando 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA.

El 3-OH-3-metilglutaril-CoA, por medio de la 3-OH-3-metilglutaril-CoA liasa (HMGCoA liasa), se va a separar en acetoacetato y acetil-CoA. El acetoacetato va a ser reducido por 3-hidroxi-butirato deshidrogenasa que va a estar ligada a NAD para luego formar el 3-hidroxi-butirato y posteriormente mediante descarboxilación se forma acetona, por la enzima acetoacetato descarboxilasa.

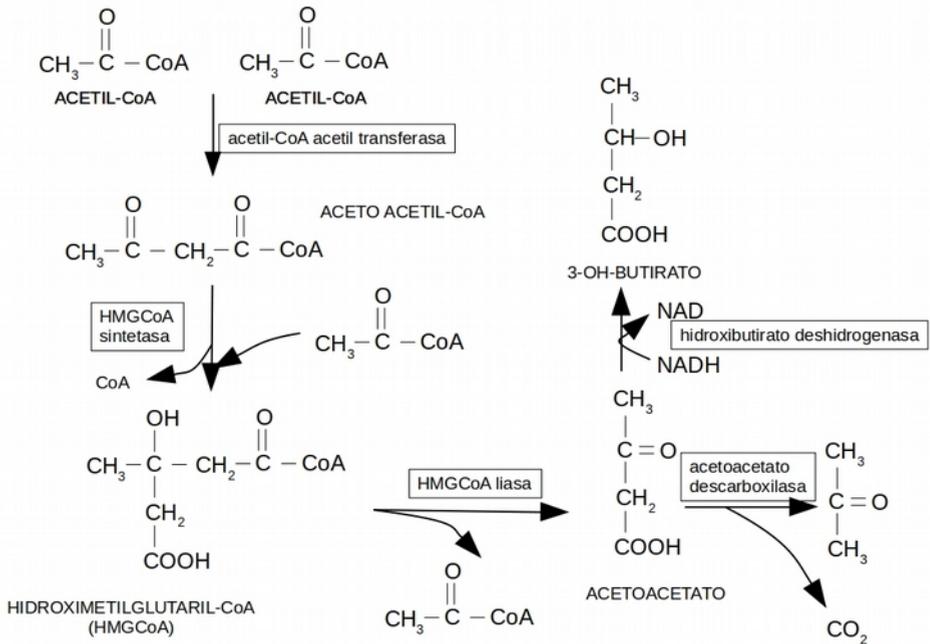


Figura 4.7

De allí, los cuerpos cetónicos van a pasar desde su lugar de origen hacia la circulación general, donde van a ser captados por los tejidos periféricos. Normalmente, el cerebro no necesita utilizar cuerpos cetónicos. Si nos encontramos ante un ayuno prolongado, el sistema nervioso va a pasar por una adaptación en la que se estimula la producción de enzimas capaces de oxidar los cuerpos cetónicos. Otros órganos como: el músculo esquelético, el corazón y otros tejidos pueden metabolizarlos para obtener energía. El 3-OH-butirato va a ser oxidado a acetoacetato a través de la 3-OH-butirato deshidrogenasa. Los tejidos capaces de activar el acetoacetato y utilizarlo son los que van a poseer enzimas capaces. El traspaso de CoA desde succinil-CoA a través de la succinil-CoA-3-cetoácido-CoA-transferasa va a ser de mucha importancia para sistema nervioso. La expresión de la enzima mencionada es alta en neuronas y baja en células de la neuroglia, apoyando la hipótesis de un buen aprovechamiento de los cuerpos cetónicos durante el ayuno. El músculo esquelético también puede aprovechar los cuerpos cetónicos

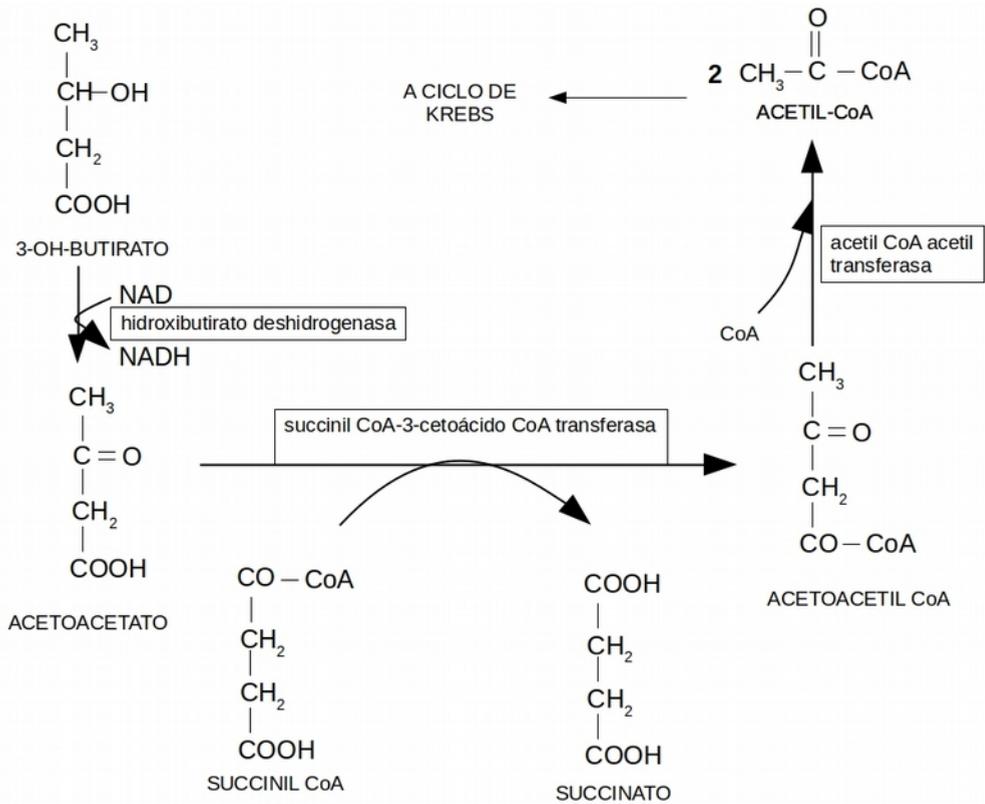


Figura 4.8

Para llegar a su oxidación final, el acetil-CoA va a ser separado en dos acetil-CoA por medio de la tiolasa o acetilCoA acetiltransferasa, Figura 4.8.

En etapas postprandiales el cerebro no posee alta expresión de la enzima succinil-CoA-3-cetoácido-CoA-transferasa. Cuando la cetonemia es muy alta se va a producir la síntesis de la enzima en el sistema nervioso central.

## 4.2. Micronutrientes y el sistema nervioso

El sistema nervioso para su normal funcionamiento y desarrollo requiere además de los nutrientes tratados anteriormente, de otros componentes los cuales son los micronutrientes. Los micronutrientes son sustancias elementales para el mantenimiento de la homeostasis del organismo, que se requieren en pequeñas cantidades por el mismo para cumplir funciones metabólicas y fisiológicas. Se ha investigado, que cumplen un rol muy importante en este sistema y que la deficiencia de estos puede ocasionar mal funcionamiento y dar lugar a múltiples patologías neurológicas.

A continuación desarrollaremos algunos de los principales micronutrientes involucrados en el correcto funcionamiento del Sistema Nervioso.

#### 4.2.1 Iodo

El iodo es un elemento esencial, necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas, las cuales son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso, incluyendo neurogénesis, migración neuronal, crecimiento de axones y dendritas, sinaptogénesis y mielinización. Las mujeres embarazadas con severos problemas de deficiencia pueden disminuir la producción de hormonas tiroideas, llegando a dar cretinismo en los infantes. El cretinismo es un trastorno caracterizado por retraso mental, deformaciones faciales, y retraso del crecimiento, esta patología no puede ser revertida después del nacimiento, pero puede ser prevenida con una corrección de la deficiencia de iodo antes de la concepción.

Aun con ausencia de cretinismo, hay evidencia que sugiere que una deficiencia crónica de iodo afecta negativamente a la inteligencia. Estudios demostraron que hay una diferencia de 13.5 puntos de IQ entre individuos con bajos niveles de iodo y aquellos con niveles normales.

La incorporación de iodo es necesaria para un desarrollo normal del sistema nervioso, la prevención de las deficiencias de este mismo, especialmente en mujeres embarazadas, es importante para promover un desarrollo saludable de este sistema en los niños.

Existen zonas donde la provisión de iodo en alimentos y agua es muy baja conociéndose como zonas de bocio endémico. La glándula tiroides se hipertrofia debido al elevado valor de la hormona TSH hipofisaria, que se ve estimulada por el aumento de la hormona estimulante hipotalámica, TRH. Esta última está aumentada debido a que por la falta de iodo no se pueden sintetizar correctamente las hormonas tiroideas: T3 y T4 que suprimen la liberación de TRH, por acción sobre receptores en el hipotálamo. La deficiencia de iodo se puede revertir por adición de iodo a alimentos. Un recurso es el enriquecimiento con iodo de la sal de mesa, que en la Argentina está instituido por ley.

Las hormonas tiroideas maternas, preferentemente T4 es captada en placenta por transportadores específicos y desiodinada para formar T3 y T3 reversa (T3r) menos activa, por la enzimas 5'-desyodasa y 5-desyodasa respectivamente. La T3 en el feto ingresará a las células uniéndose al receptor intracelular y luego de la heterodimerización con el receptor de retinoide actuará sobre los elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE). La falta de hormonas tiroideas está

asociada a desarrollo deficiente del sistema nervioso y sus funciones. La falta de iodo en la madre repercutirá en la función tiroidea de ésta y por ende en el feto.

### 4.3. Zinc

Es Zinc es el micronutriente intracelular más abundante en el organismo y cumple diversas funciones, entre las más conocidas encontramos:

-Actúa como cofactor de más de 200 enzimas, entre las que se encuentran la anhidrasa carbónica, alcohol deshidrogenasa, superóxido desmutasa, colagenasas y transcriptasas, entre otras. Gracias a su interacción con las transcriptasas favorece la síntesis de ADN y de proteínas.

-Actúa como estabilizador de membranas celulares, ya que se encuentra unido a las proteínas que forman parte de las mismas.

-Regula la apoptosis, ya que su déficit genera activación de la vía intrínseca de la apoptosis y la síntesis de radicales libres.

-Favorece la división y diferenciación celular, gracias a su interacción con hormonas, receptores y el propio ADN.

-Fortalece la respuesta inmune.

-Está involucrado en la captación de sensaciones gustativas.

El zinc es obtenido por el ser humano a través de la dieta. Se encuentra en mayor concentración en los productos de origen animal como todo tipo de carnes (incluidos pescados y mariscos), lácteos y huevos. También los podemos adquirir a través de la ingesta de frutos secos, cereales y harinas integrales.

Una vez que el zinc es ingerido con los alimentos, el mismo se absorbe en intestino delgado, principalmente en yeyuno, gracias a un mecanismo activo saturable. Una vez dentro del enterocito puede ser utilizado por la misma célula, depositarse allí unido a metaloproteínas o ser vertido hacia el plasma. En la sangre se une a distintas proteínas que van a favorecer su transporte, principalmente la albúmina, la  $\alpha_2$  micoglobulina y la Inmunoglobulina G.

El zinc no tiene un tejido específico de depósito, si no que se distribuye por todo el organismo, aunque se encuentra en mayor concentración en hígado, hueso, piel, riñón y músculo.

#### 4.3.1 El zinc en el Sistema Nervioso

Dentro del sistema nervioso podemos encontrar al zinc en dos formas: la forma inactiva que se encuentra unida a proteínas por lo cual no tiene capacidad de realizar sus funciones y que representa el 80% de la concentración de zinc en este sistema; y la forma activa, representando el 20% restante, que se halla en el espacio interneuronal o dentro de vesículas en las neuronas glutamatérgicas.

Estas neuronas utilizan glutamato como principal neurotransmisor, por eso su nombre. Se encuentran principalmente en la corteza cerebral (representan los 2/3

del total de neuronas que están allí), aunque también las podemos encontrar en hipocampo, bulbo olfatorio y en la amígdala. Sus principales funciones son potenciar la memoria a largo plazo y favorecer el aprendizaje y los procesos cognitivos.

En estas neuronas, las vesículas que contienen zinc y glutamato son ensambladas en el aparato de Golgi y luego se depositan en el axón de la neurona pre sináptica, donde con la llegada del potencial de acción se liberan al espacio interneuronal para interactuar con los receptores de la membrana post sináptica, para así favorecer la prolongación del estímulo. Existen tres tipos de receptores que capaces de interactuar con el zinc y el glutamato en el espacio interneuronal: NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazole propionato) y kainato. El NMDA es el que más participación tiene porque posee gran cantidad de sitios de unión para el zinc.

Este micronutriente no solo modula la liberación del glutamato, si no que también impide la liberación del ácido gamma amino butírico (GABA) principal neurotransmisor inhibitor del Sistema Nervioso. Por lo tanto, queda demostrada la importancia del zinc en la sinapsis glutamatérgica y modulación de la excitabilidad neuronal, por lo que podemos concluir que dentro de la fisiología del Sistema Nervioso el zinc tiene un rol activo en el desarrollo normal de los procesos cognitivos.

Sin embargo, todas estas funciones pueden verse alteradas ante situaciones en las que haya déficit de zinc. Diversos estudios han descripto los efectos que tiene la misma a lo largo del crecimiento y desarrollo de los individuos. Por ejemplo, algunos estudios demostraron que el déficit de zinc durante el embarazo, puede generar en el feto malformaciones a nivel del cerebro, médula espinal, bulbo olfatorio y ojo. También en la etapa posnatal temprana, se ha descripto que esta deficiencia nutricional puede generar una alteración en la diferenciación de las neuronas de Purkinje, en cesta y estrelladas que se encuentran en el cerebelo. En niños y adolescentes, se ha asociado a la deficiencia de zinc con retraso cognitivo.

Por último, se ha visto que el zinc aumenta la síntesis del glutatión, principal agente antioxidante del cerebro. La deficiencia de este aminoácido predispone a enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, y también a la esquizofrenia y a la isquemia cerebral, por lo que el déficit de zinc también se asocia al posible desarrollo de estas patologías, ya que la carencia del mismo disminuiría las concentraciones de glutatión en el cerebro.

#### **4.4. Hierro**

El hierro es un micronutriente que si bien se encuentra en pequeñas cantidades en nuestro organismo, cumple funciones elementales en el mismo. En primer lugar,

forma parte del grupo hemo de la hemoglobina, proteína encargada del transporte de oxígeno en los seres humanos. También participa en la fosforilación oxidativa, en el metabolismo de los neurotransmisores y como cofactor de distintas enzimas. El Hierro se obtiene a partir de los alimentos, principalmente de los de origen animal como las carnes, lácteos y huevos, aunque también lo podemos hallar en menor concentración en los vegetales de hojas verdes y las legumbres. En los alimentos se encuentra en dos formas: la forma inorgánica o férrica y la orgánica o ferrosa. Esta última está presente en las carnes.

Para ser absorbida en el duodeno, la forma férrica debe ser reducida a ferrosa en el estómago. Una vez dentro del enterocito se transforma a férrica nuevamente y se vierte a la sangre. Allí se va a distribuir por todo el organismo unido a su proteína transportadora, la transferrina.

El hierro también es utilizado por el cerebro para cumplir con distintas funciones. El mismo lo obtiene a través de los receptores de transferrina que se encuentran en la vasculatura cerebral. Estos receptores se encuentran distribuidos de manera heterogénea en todo el cerebro, aunque algunos estudios han demostrado que hay mayor cantidad de los mismos en globo pálido, núcleo caudal, putamen y sustancia negra. Las células en las que predominan las concentraciones de hierro dentro del Sistema Nervioso son los oligodendrocitos, encargados de la mielinización.

### **4.4.1 Déficit de Hierro**

Es la deficiencia nutricional más prevalente mundialmente. Aquellos individuos más predispuestos a padecerla son los niños ya que los requerimientos de hierro están aumentados durante el crecimiento, las mujeres en edad fértil debido a las pérdidas de este durante la menstruación, y el embarazado dado a que se aumentan los requerimientos de este nutriente durante la gestación.

La falta de hierro causa anemia y puede reducir la capacidad mental y física. Durante la gestación se relaciona con el nacimiento de bebés con bajo peso, partos prematuros, y aumento de la mortalidad materna y fetal. Algunos estudios describieron que en los niños anémicos, el déficit de hierro reduce la capacidad de aprendizaje, así como también el desarrollo de habilidades motoras y de las capacidades de memoria espacial, visual y auditiva. En los adultos se comprobó que disminuye la capacidad de trabajo.

### **4.4.2 Vitaminas**

Las vitaminas son un conjunto de compuestos que no pueden ser sintetizados por los humanos y por ende deben obtenerla de los alimentos o bien ser suplementadas a través de comprimidos o alimentos suplementados.

Las vitaminas constituyen un conjunto de compuestos que se pueden dividir por su solubilidad en agua en:

1- Vitaminas liposolubles, dentro del grupo que hallamos las vitaminas A, D, E y K.

2- Vitaminas hidrosolubles, dentro de las que hallamos la vitamina C y las vitaminas del complejo B: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxamina (B6), biotina (B7), folato (B9) y cianocobalamina (B12).

El complejo B es un conjunto heterogéneo de estructuras que se asocian bajo un "complejo" debido a que todas participan luego de algún proceso metabólico como coenzimas en pasos del metabolismo humano o bien como parte de metabolitos involucrados en el metabolismo humano. Estas vitaminas son sintetizadas por vegetales, donde cumplen la misma función que en el ser humano, con la excepción de la B12 que es sintetizada por bacterias. Por supuesto que las vitaminas sintetizadas por bacterias y plantas pueden pasar a formar parte de otros organismos vivos, parte de la cadena alimentaria humana y así pasar a nuestro organismo a través de carnes, huevos, leche, etc.

La carencia de mecanismos de síntesis en humanos, evolutivamente parecería una desventaja sin embargo se explica por la facilidad de hallarlas en la cadena alimenticia y la desvinculación de complejos mecanismos de síntesis que involucran un elevado número de genes, enzimas y requerimientos energéticos.

Las vitaminas del complejo B, son importantes para el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso mediante varios mecanismos. Cumplen un rol en el metabolismo de carbohidratos, posibilitando la provisión de energía al cerebro, en la estructura de las membranas y su función, en la formación de sinapsis y su funcionamiento. Existen innumerables estudios sobre vitaminas y función neurológica. A modo de ejemplo, algunos estudios demuestran que en niños (aproximadamente entre 5-7 años) con bajos niveles de tiamina (B1) poseen déficit de lenguaje.

El consumo de vitamina piridoxina (B6) y niacina (B3) favorece al desarrollo neurológico durante el embarazo, también lo hacen el consumo de riboflavina (B2), B3 y B6 materna durante la lactancia y el consumo infantil de cobalamina (B12) y ácido fólico (B9).

La tabla siguiente muestra el nombre de las vitaminas del complejo B, su abreviatura, coenzima a la que da lugar, reacciones y familia de enzimas que la requieren

vitamina	abreviatura	coenzima	reacción	enzimas
Tiamina	B1	Pirofosfato de tiamina	descarboxilación	descarboxilasas
riboflavina	B2	FAD/FADH2	oxidorreducción	deshidrogenasas

## METABOLISMO DEL SISTEMA NERVIOSO

ácido nicotínico-niacina	B3	NADP+/NADPH	oxidorreducción	deshidrogenasas y reductasas
ácido nicotínico - niacina	B3	NAD+/NADH	oxidorreducción	deshidrogenasas
ácido pantoténico	B5	Coenzima A	transferencia de aldehídos	deshidrogenasas-tioquinasas-carboxilasas
Piridoxamina	B6	Piridoxal fosfato	transaminación-descarboxilación	transaminasas-descarboxilasas
Biotina	B7	Biotina	carboxilación	carboxilasas
Folato	B9	transferencias de carbonos	Metilación	
Cobalamina	B12	transferencias de carbonos	Metilación	

Las deficiencias vitamínicas se asocian a "dietas occidentales" abundantes en carne roja, manteca, productos con alto contenido graso y carbohidratos refinados. Contrariamente la "dieta mediterránea" rica en frutas, vegetales, legumbres, carbohidratos complejos, con baja ingesta de carnes rojas, asegura mejor aporte de vitaminas.

### *Rol de las vitaminas del complejo B en el metabolismo humano*

Veremos brevemente la importancia de las vitaminas en el metabolismo humano, haciendo hincapié en las principales rutas metabólicas de las neuronas o células relacionadas a la formación de mielina. Con el entendimiento y razonamiento de las mismas, podrá hacerse extensivo a cualquier otra vía metabólica.

Analizaremos su utilización en diferentes y clásicas rutas metabólicas. A través de un esquema revisemos las principales vías y su vinculación. En Figura 4.9 se muestran resaltadas en color gris las vías más importantes en neuronas y glia: glucólisis, descarboxilación oxidativa del piruvato, cetolisis, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa, que son vías metabólicas encargadas de la producción de ATP. La síntesis de ácidos grasos, síntesis de fosfolípidos, glucogenolisis y glucogenogénesis son rutas importantes en células de la glia como los oligodendrocitos y células de Schwann.

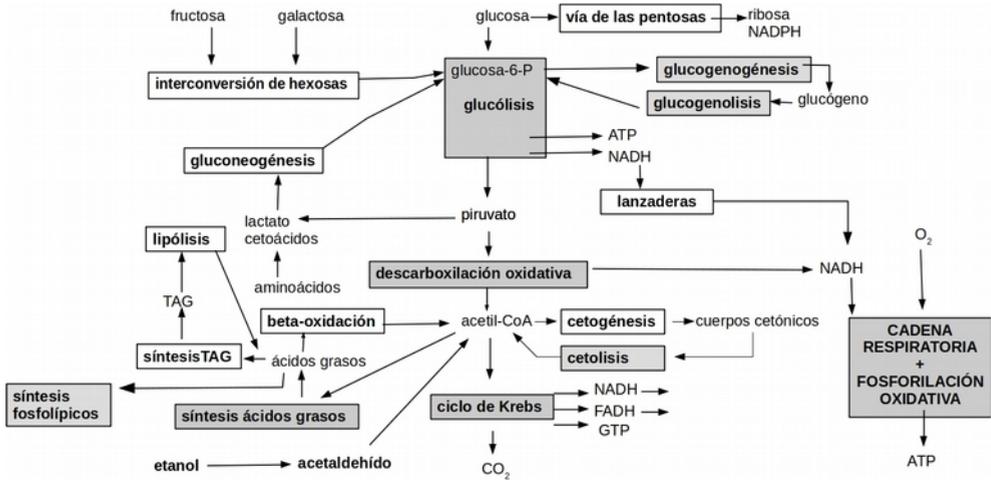
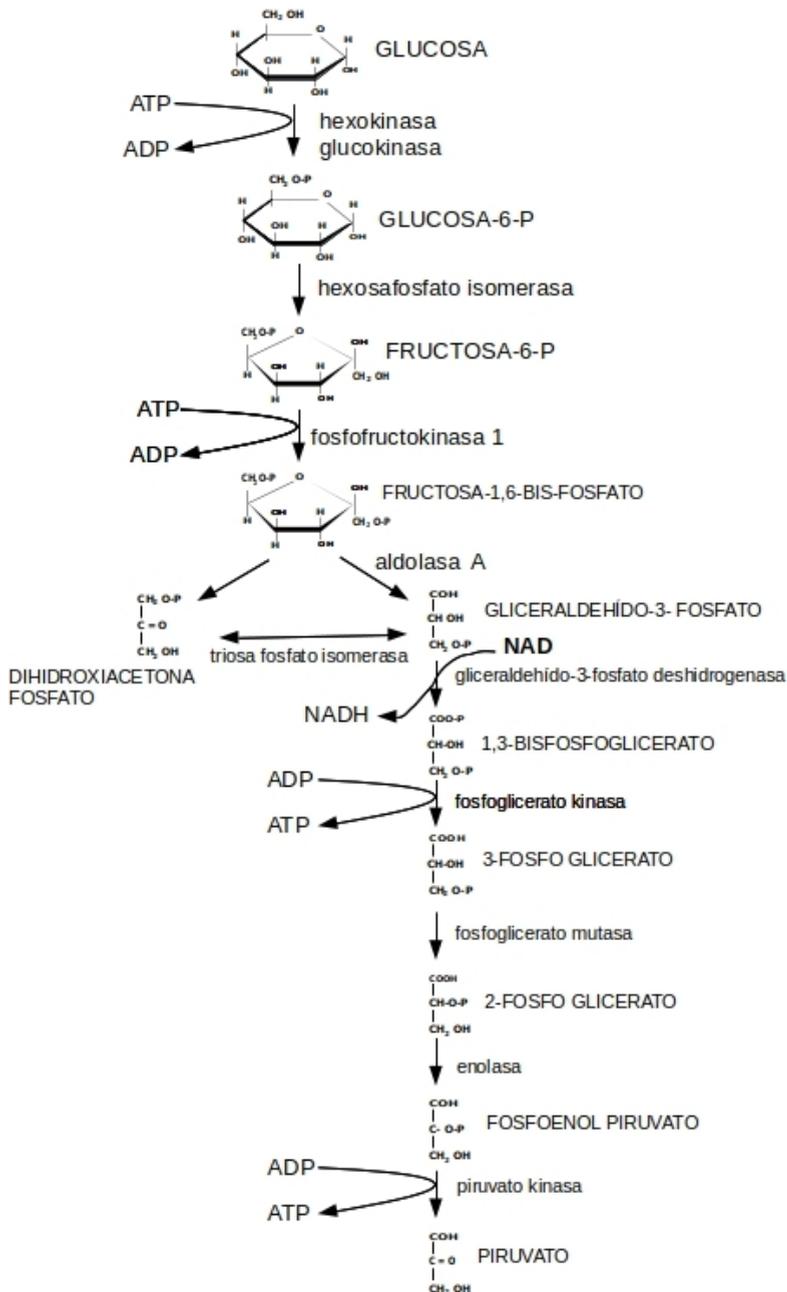


Figura 4.9

A continuación veremos cada una de ellas y el rol de cada vitamina en sus correspondientes reacciones.

### Glucólisis

La glucólisis es el proceso de transformación de glucosas en dos moléculas de piruvato. Esta vía solo depende de la vitamina B3 o niacina para la síntesis de NAD/NADH, utilizado en la reacción catalizada por la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa. La Figura 4.10 muestra la vía glucolítica y el sitio en que influye la disponibilidad de vitamina B3. No se requiere otra vitamina para su correcto funcionamiento.



**B3**

Figura 4.10. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

Descarboxilación oxidativa del piruvato

La descarboxilación oxidativa del piruvato es un complejo mecanismo llevado adelante en la mitocondria que transforman el piruvato habitualmente proveniente de la glucólisis, en acetil CoA, por la acción de numerosas enzimas que requieren vitamina B1, B2, B3 y B5, como se puede ver en la Figura 4.11

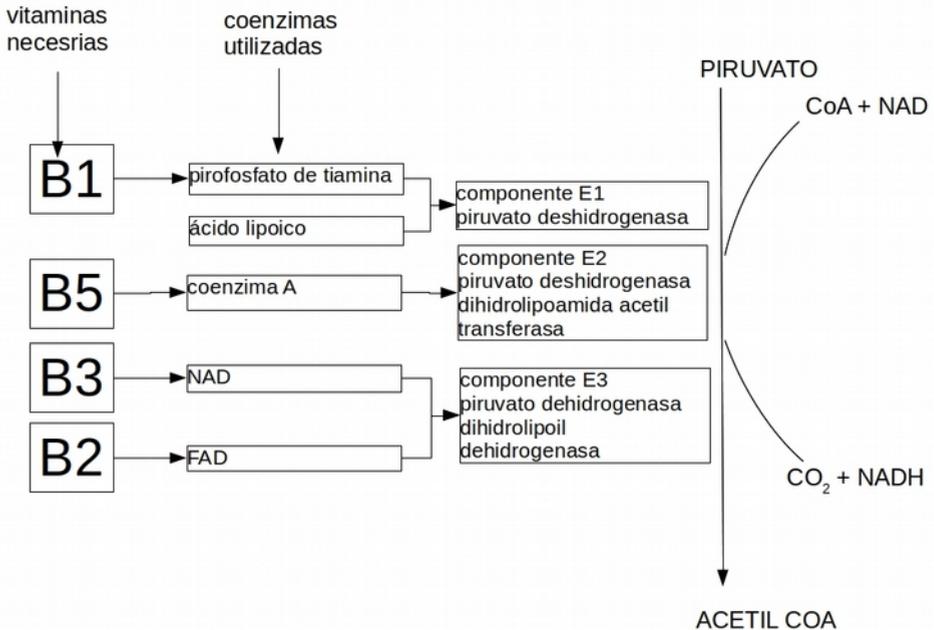


Figura 4.11. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs es una vía metabólica mitocondrial que transforma el acetil CoA en dióxido de carbono y subproductos útiles como GTP, NADH y FADH. Esta vía depende del aporte de vitamina B2 o riboflavina en aquellas enzimas que usan FAD: alfacetoglutarato deshidrogenasa y succinato deshidrogenasa. También depende del suministro de B3 o niacina, en las reacciones que utilizan NAD: isocitrato deshidrogenasa, alfacetoglutarato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa. El requerimiento de B1 o tiamina es importante en la reacción catalizada por la enzima alfa-cetoglutarato deshidrogenasa y vitamina B5 o ácido pantoténico en las reacciones en que participan el acetil CoA y el succinil CoA, Figura 4.12. Además se muestra el origen del acetil CoA, que como hemos visto

anteriormente, puede ser a partir del piruvato originado en la glucólisis o bien a través del lactato originado a partir del glucógeno en los oligodendrocitos. La transformación de lactato a piruvato requiere B3 para la síntesis de NADH utilizado por la enzima lactato deshidrogenasa. El requerimiento de la piruvato deshidrogenasa que forma acetil CoA a partir de piruvato ya fue tratado en el apartado anterior pero se incluyó en este esquema

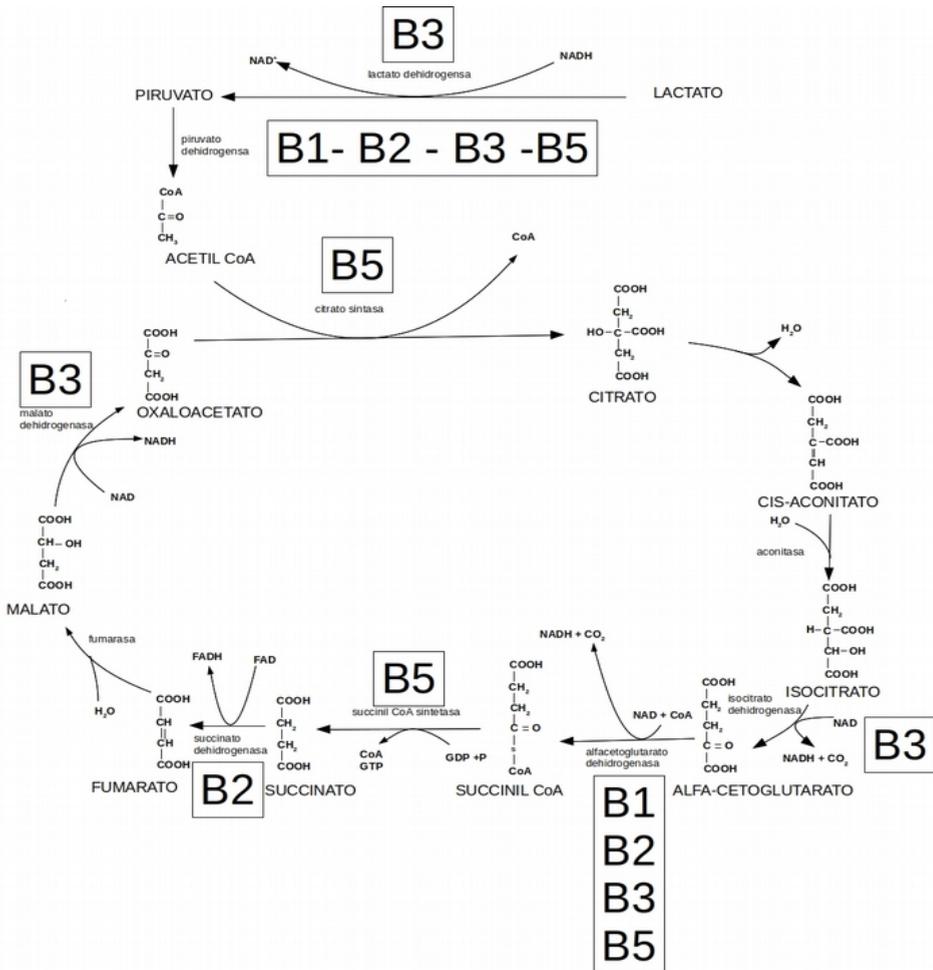


Figura 4.12. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

**Cetolisis**

Como se ha planteado, si bien para las neuronas es importante, especialmente en estado de ayuno, los cuerpos cetónicos: acetoacetato y 3-hidroxiacetato se forman en hígado. Sin embargo estos pueden ser transportados por sangre y pueden ser

consumidos y transformados en gran parte en células del sistema nervioso. La cetolisis (Figura 4.13) involucra en primer paso la oxidación 3-hidroxi-butirato a acetoacetato por la enzima hidroxibutirato deshidrogenasa, NAD dependiente que por lo tanto depende de vitamina B3 o niacina. Luego el acetoacetato recibe la adición de una coenzima A a partir del succinil CoA por acción de la enzima acetoacetato CoA transferasa, dependiente de vitamina B5 o ácido pantoténico, precursor de la CoA. Finalmente el acetoacetyl CoA formado en la reacción anterior, a través de una reacción catalizada por la enzima acetyl CoA acetyl transferasa forma dos moléculas de acetyl CoA recibiendo el aporte de una coenzima A y por ende la reacción es dependiente también de vitamina B5.

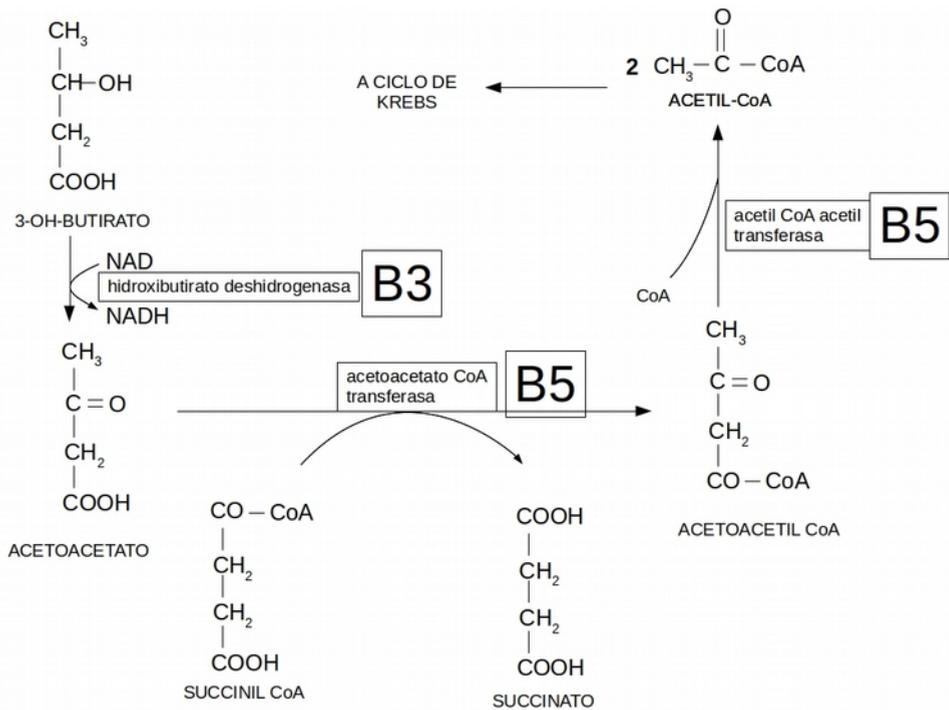


Figura 4.13. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

### Glucogenogénesis y glucogenolisis

Estas vías metabólicas NO tienen participación de coenzimas que dependan de vitaminas de manera directa como en las vías ya mencionadas.

**Síntesis de ácidos grasos**

La síntesis de ácidos grasos es importante en células de la glía responsables de la síntesis de mielina. La síntesis de ácidos grasos se realiza por la acción de la enzima multifuncional ácido graso sintetasa, Figura 4.14. Esta enzima requiere NADPH como fuente de poder reductor y por ende depende de niacina o B3, por otra parte el ácido graso se halla unido a una estructura similar a la CoA y por ende depende de ácido pantoténico o B5. Esta enzima requiere el aporte de átomos de carbono en forma de malonil CoA que se forma a partir del acetil CoA por carboxilación en una reacción catalizada por la enzima acetil CoA carboxilasa, dependiente de biotina o B7. Además, la presencia de CoA en ambos compuestos de la reacción la hacen dependiente de B5. Finalmente la formación del acetil CoA por la acción de la enzima citrato liasa es dependiente de CoA y por ende de B5. Aunque no es parte de la síntesis de los ácidos grasos, la vía de las pentosas no puede dejarse de lado, ya que aporta gran parte del NADPH requerido por la ácido graso sintetasa. La formación de NADPH requiere el aporte de B3 o niacina.

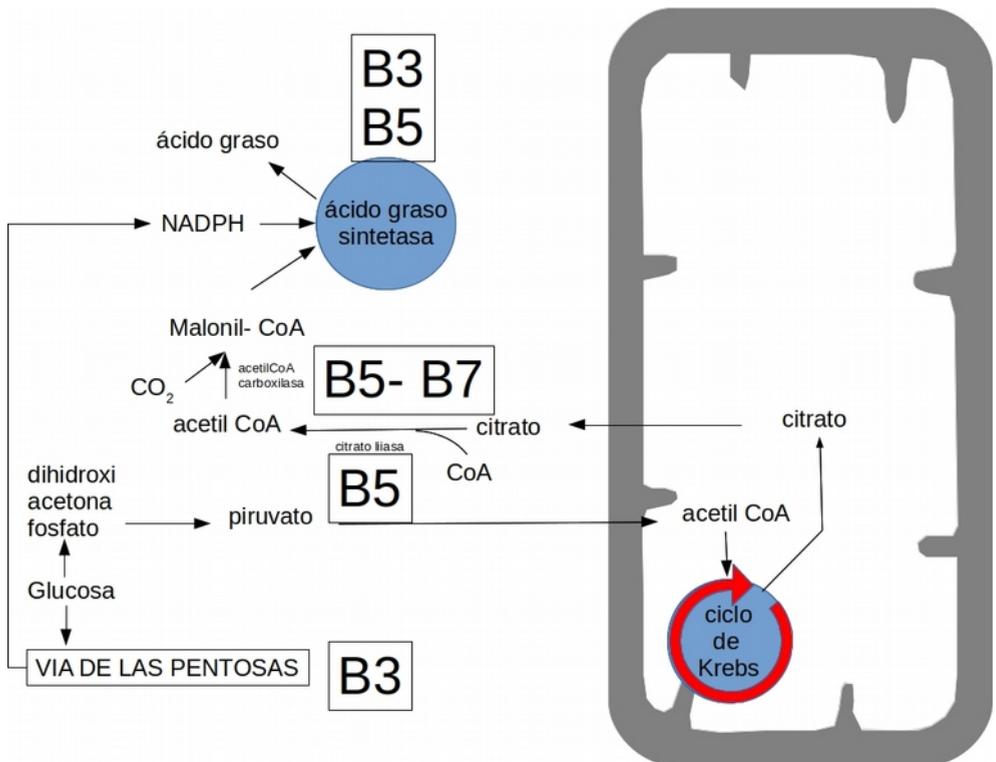


Figura 4.14. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

**Síntesis de Plasmalógenos**

Los plasmalógenos son estructuras importantes y abundantes especialmente en las vainas de mielina. Es innegable la importancia del proceso de mielinización y su relación con la correcta conducción del impulso nervioso. En la Figura 4.15 se muestra la síntesis de los plasmalógenos más comunes (plasmanilcolina y plasmaniletanolamina) en humanos y la dependencia vitamínica de sus reacciones. La reacción catalizada por la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa depende del aporte de vitamina B3 debido a su dependencia de la coenzima NAD. Dos enzimas del proceso metabólico a su vez dependen de la vitamina B5, por tratarse de enzimas acil transferasas que utilizan tiolésteres de ácidos grasos con la coenzima A.

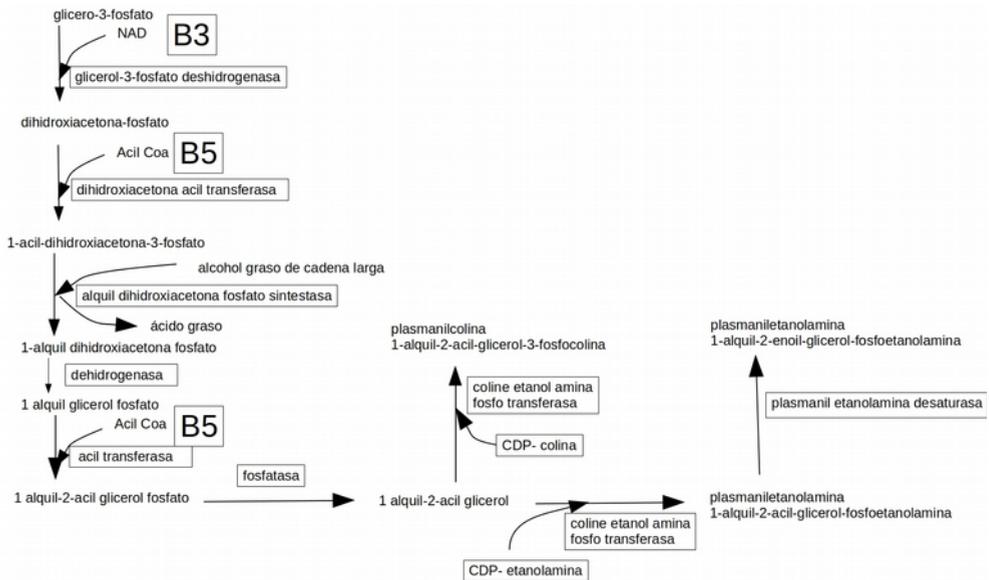


Figura 4.15. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

**Síntesis de esfingolípidos**

Los esfingolípidos son importantes en la vaina de mielina. La síntesis de galactosil ceramida, su derivado sulfatado y de esfingomielinas, dependen del aporte de vitamina B5, por la necesidad de tiolésteres de la coenzima A con ácidos grasos en las reacciones de formación de la 3-dehidroesfinganina y dehidroceramida. Además requieren el aporte de B3 en el proceso de reducción de la 3-dehidroesfinganina, Figura 4.16.

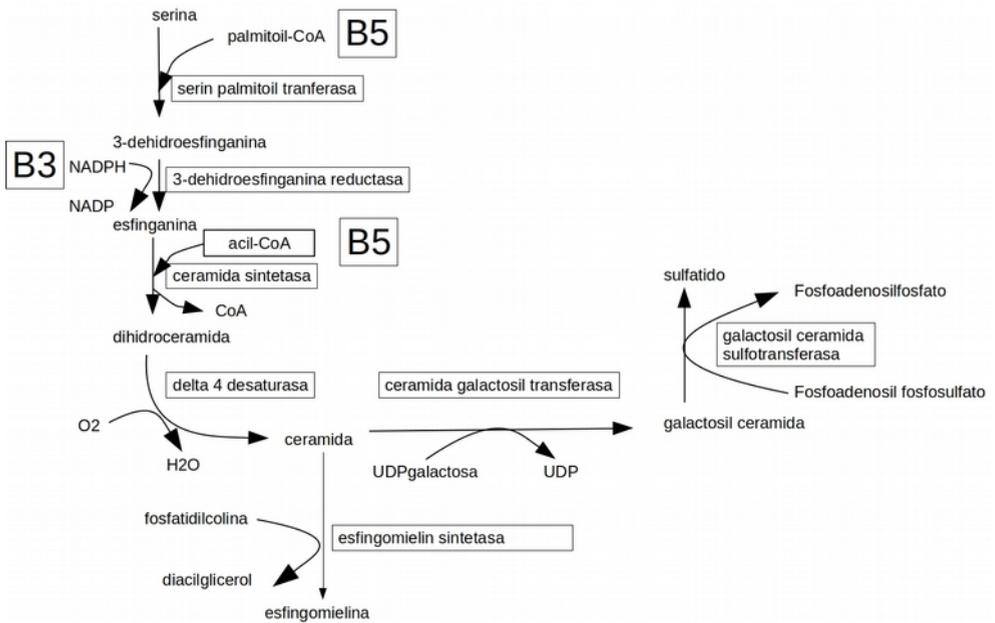


Figura 4.16. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

**Síntesis de colesterol**

La síntesis de colesterol requiere aporte de vitamina B5 por su requerimiento de coenzima A y vitamina B3 por el abundante requerimiento de procesos reductivos que utilizan NADPH. En la Figura 4.17 se muestra la vía resumida, resaltando sus principales etapas.

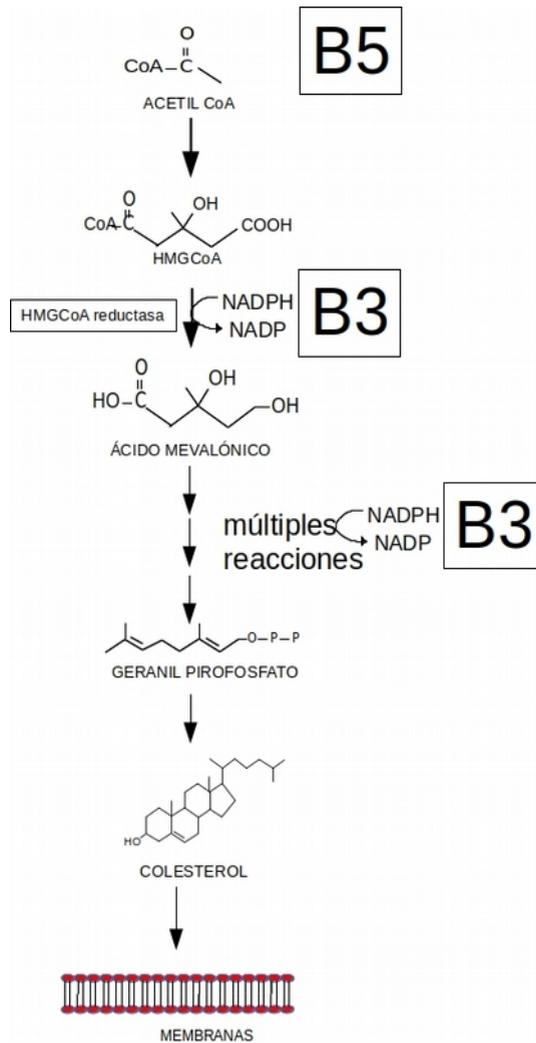


Figura 4.17. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

### Producción de energía

La mayor parte de la producción de energía de las neuronas se debe al metabolismo aeróbico de la glucosa y los cuerpos cetónicos. Este proceso implica el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria que depende del aporte de las coenzimas NADH y FADH, haciendo por lo tanto dependiente a las neuronas del aporte de vitaminas B3 y B2, para la síntesis de las coenzimas mencionadas.

*Síntesis de neurotransmisores*Síntesis de catecolaminas

La síntesis de catecolaminas es uno de los metabolismos más demandantes en lo que respecta a coenzimas, y por ende de vitaminas del complejo B.

La Figura 4.19 muestra el proceso de síntesis de dopamina, adrenalina y noradrenalina así como los requerimientos de coenzimas y cofactores.

El proceso comienza con la transformación de fenilalanina en tirosina por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima utiliza oxígeno y tetrahidrobiopterina, que aporta hidrógenos y se transforma en dihidrobiopterina. Esta última debe ser regenerada a tetrahidrobiopterina y por ende requiere de una enzima adicional, la dihidrobiopterina reductasa, NADPH dependiente. Estas reacciones son dependientes de niacina o B3 por el uso de NADPH. La dihidro y tetrahidrobiopterina en humanos puede sintetizarse por una compleja vía metabólica a partir de GTP.

En una segunda reacción, la tirosina genera 3,4-dihidroxifenilalanina o DOPA, catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa que depende de tetrahidrobiopterina y NADPH, con idéntico requerimiento vitamínico que la reacción anterior.

Luego la DOPA es descarboxilada por acción de la enzima DOPA descarboxilasa para dar dopamina. La enzima requiere piridoxal fosfato, grupo prostético originado a partir de la piridoxamina o vitamina B6.

En la siguiente reacción la dopamina se transforma en noradrenalina, en una reacción catalizada por la enzima dopamina hidroxilasa, reacción dependiente de ácido ascórbico o vitamina C, el que se oxida a ácido dehidroascórbico. Este último es regenerado a su forma reducida utilizando glutatión con la enzima glutatión-S-transferasa que utiliza glutatión reducido.

Por último en un proceso de metilación, la noradrenalina se transforma en adrenalina. Esta reacción es catalizada por la enzima fenil etanolamina N-metil transferasa que utiliza a la S-adenosil metionina como dador de grupos metilos. La enzima tiene poca expresión proteica en neuronas, sin embargo sí se halla la expresión de su RNAm. La regeneración de la S-adenosil metionina requiere de varios pasos que comienzan con la hidrólisis de la S-adenosilhomocisteína formada en homocisteína y adenosina por acción de la enzima S-adenosilhomocisteína hidrolasa. La adenosina es transformada a AMP, ADP y ATP sucesivamente por la acción de la adenosina kinasa, adenilato kinasa y ATP sintetasa, respectivamente. Por otra parte la homocisteína es transformada en metionina por acción de la enzima metionina sintetasa en la que participa el 5-metil tetrahidrofolato. Este compuesto se transforma en tetrahidrofolato al ceder el grupo metilo, el que es regenerado a 5-metil tetrahidrofolato por una serie de reacciones. Esta reacción es dependiente del ácido fólico y de la vitamina B12 la

enzima tiene alta expresión en las neuronas. La S-adenosil metionina se vuelve a sintetizar por acción de la enzima S-adenosil metionina sintetasa que cataliza la reacción entre el ATP y la metionina.

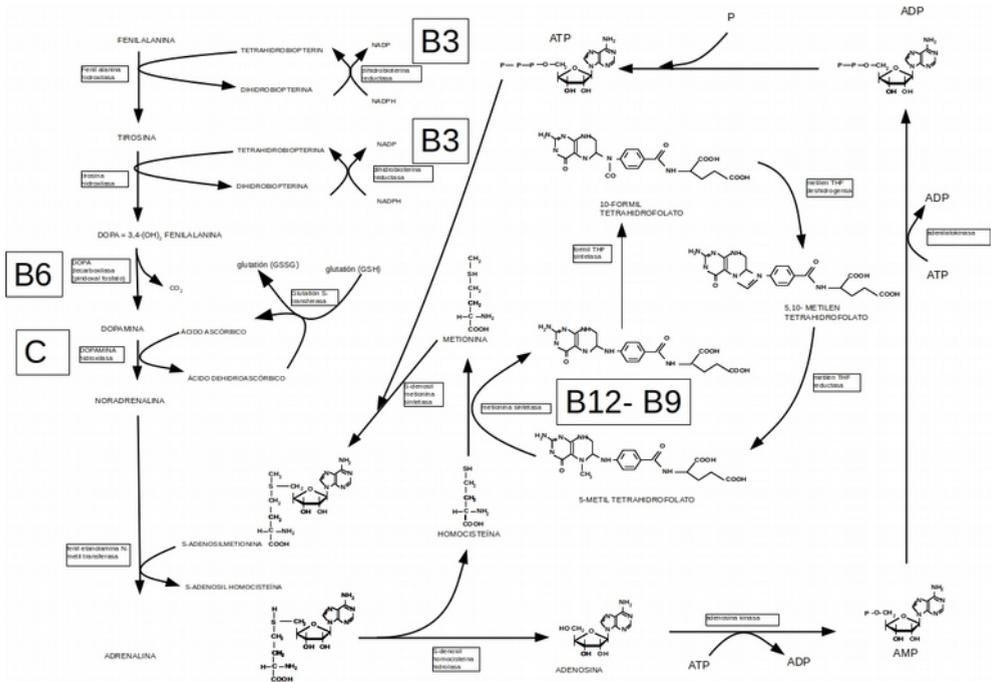


Figura 4.18. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

Asociado a la síntesis de catecolaminas se halla el requerimiento de vitaminas B12 y B9. Además de su rol en la formación de catecolaminas, la importancia de B12 y B9, radica en su rol en consumir la homocisteína, un aminoácido potencialmente tóxico por su participación en el estrés oxidativo, interrupción de reacciones de metilación y reacciones de reparación de ADN.

### Síntesis de serotonina

La serotonina es un neurotransmisor que se sintetiza a partir del triptófano (Figura 4.20) y requiere la presencia del grupo prostético piridoxal fosfato en la reacción catalizada por la enzima triptófano descarboxilasa, que por ende es dependiente de vitamina B6

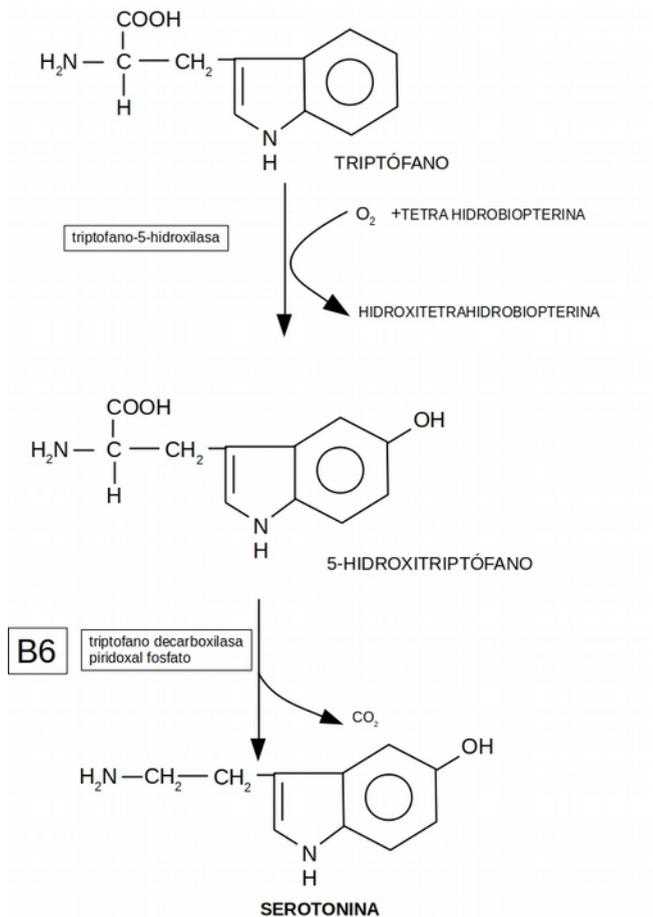


Figura 4.19. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

### Síntesis de GABA

El ácido gama-aminobutírico o GABA es sintetizado a partir de glutamato por descarboxilación en una reacción catalizada por la enzima glutamato descarboxilasa que utiliza fosfato de piridoxal y por ende es dependiente de la vitamina B6, Figura 4.20

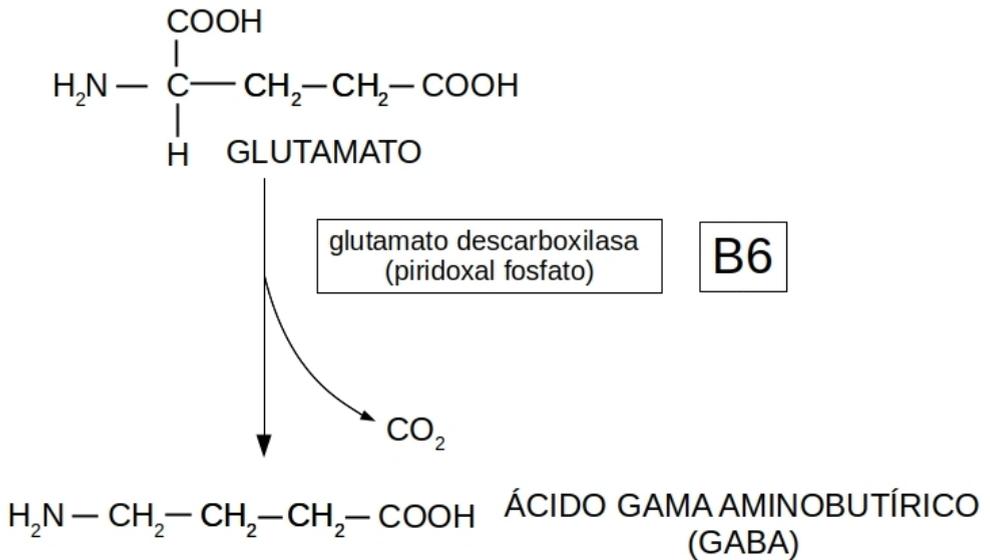


Figura 4.20. Se indica con un recuadro la vitamina necesaria para la provisión de coenzimas.

### 4.4.3 Bibliografía

Rich LR, Harris W, Brown AM. The Role of Brain Glycogen in Supporting Physiological Function. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1176.

B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. Kennedy DO. *Nutrients* 2016;8: 6.

Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment

Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. *Horm Res Paediatr* 2018; 90:73.

## 5. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Silvina Patricia Vaquero

### 5.1. Introducción

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un fluido transparente como cristal de roca, y baña el encéfalo y la médula espinal. El agua es su componente principal, aunque no el único, ya que también presenta iones, células, glucosa y proteínas, entre otros componentes. Es producido en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales y en el epitelio endimario que tapiza el conducto del epéndimo. Circula dentro y alrededor del sistema nervioso central (SNC) brindando nutrición y protección mecánica a estas estructuras vitales. Tiene a su cargo, también, mantener el medio interno, encefálico y sistémico, además de intervenir en funciones neuroendocrinas.

En el antiguo Egipto ya era conocido que el LCR envolvía al cerebro, pero no fue hasta el siglo XVI cuando se conoció su presencia en los ventrículos cerebrales. Valsalva, en el siglo XVII, y Cotugno en el siglo XVIII trajeron luz sobre la continuidad que existe entre sistema ventricular y el subaracnoideo. En la década de 1820, Magendie pudo explicar la producción y reabsorción de nuestra sustancia de interés. Fue recién en 1891 cuando un médico alemán, Heinrich Quincke, realizó la primera punción lumbar para su estudio. Pocos años después, en los albores del siglo XX, se describió la composición química del LCR y su citología. Como se puede apreciar en este breve repaso histórico, el LCR es motivo de estudio desde hace varios siglos y esto obedece a la importancia que presenta este líquido, que contribuye con el 10 % del volumen intracraneal. Sin embargo, su volumen varía en las distintas etapas de la vida, siguiendo el crecimiento del SNC. Así, alcanza los 50-70 ml en lactantes y puede llegar a 200-250 ml en el adulto, repartido entre el sistema ventricular (25 % del volumen total), el canal espinal (20-50 %) y el espacio subaracnoideo (25-55 %). Este volumen se modifica por diversos factores, por ejemplo, puede disminuir con la compresión abdominal o la hiperventilación.

### 5.2. Conceptos de anatomía e histología

Los plexos coroideos son estructuras vasculares que tienen a su cargo la producción del LCR, siendo una continuación de la meninge más interna, la piamadre, a nivel ventricular. Si analizamos la histología de estos plexos, observaremos que están formados por células endimarias, pero modificadas, ya que, a diferencia de aquellas, las células endimarias que recubren los ventrículos poseen lámina basal y están unidas por zonula occludens, que es un

tipo de unión intercelular estrecho. Otra diferencia importante, es que las células endoteliales que forman los plexos coroideos asientan sobre tejido conectivo -y no nervioso- formando una estructura denominada tela coroidea, que, al plegarse, constituye los plexos coroideos, con gran cantidad de capilares en el tejido conectivo subyacente. La función del plexo coroideo es ultrafiltrar el plasma que circula por esos capilares, por lo que actúa como una membrana dializante, para formar el LCR, que será enviado a los ventrículos, principalmente los laterales. Debemos recordar que una membrana dializante o membrana de diálisis es una membrana que deja pasar solutos de bajo peso molecular, como los iones, la glucosa y aminoácidos, pero no deja pasar proteínas. El líquido que atraviesa estas membranas, por ende está libre o con muy baja concentración de proteínas y a este líquido se lo suele llamar "ultrafiltrado".

El conducto del epéndimo o endimario es, como su nombre lo indica, un conducto, un espacio que recorre toda la médula espinal en la parte central de la comisura gris, dividiéndola en una parte anterior y otra posterior. Nace a nivel del cuarto ventrículo y termina -a nivel lumbar- en una estructura denominada ventrículo terminal de Krause. Representa, en la vida adulta, un vestigio de lo que fue el conducto neural en el desarrollo embrionario. Por su interior circula LCR, en íntimo contacto con las células endoteliales, que son células de tipo glial.

Los ventrículos cerebrales son cuatro cavidades, interconectadas, que -en conjunto- forman el sistema ventricular por el cual circula el LCR. Existen dos ventrículos laterales, un tercer y un cuarto ventrículo que, como vimos, se continúa hacia distal con el conducto del epéndimo. Los ventrículos laterales se localizan en ambos hemisferios, con dirección anteroposterior, están formados por un asta anterior hacia el lóbulo frontal, un asta posterior hacia el occipital y un asta lateral hacia el lóbulo temporal. Son los ventrículos más grandes de este sistema y se comunican con el tercer ventrículo a través del agujero interventricular de Monro. El tercer ventrículo es una cavidad ligeramente aplanada, localizada entre los tálamos, por lo que es atravesado por la cizura intertalámica. Se conecta con el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio o silviano. Este cuarto ventrículo se ubica entre el tronco encefálico y el cerebelo. De él emerge -a través de los agujeros de Luschka y Magendie- el LCR al espacio subaracnoideo y, a través del óxex cerebral, al conducto del epéndimo.

Las vellosidades o granulaciones aracnoideas son estructuras que actúan como válvulas unidireccionales gracias a la acción de la presión hidrostática. Están formadas por la proyección de las células de la aracnoides (meninge media) sobre los senos vasculares que alberga la duramadre y que desembocan en el torrente sanguíneo, en los senos venosos. Existen diversas vellosidades, siendo los corpúsculos de Pacchioni las más grandes.

### 5.3. Producción, circulación y reabsorción

Dos terceras partes del volumen de LCR se producen gracias a la secreción activa en los plexos coroideos. El tercio restante se genera en la capa de células endimarias y en los espacios perivascuales. El líquido es formado con una tasa de 0.35-0.40 ml/min, lo que equivale a un volumen diario de 500-650 ml. Esta velocidad de formación hace el volumen total de LCR se reponga cuatro veces por día, aunque sigue un ritmo circadiano, siendo mayor a la mañana. Disminuyen la producción de LCR diversos fármacos como son los corticoesteroides y diuréticos, también las bajas temperaturas, la activación de receptores beta-adrenérgicos y la inervación simpática. Otro mecanismo que reduce la secreción de LCR es el aumento de la presión intracraneal (PIC), secundario a la disminución del flujo sanguíneo a nivel de los plexos coroideos. En contraposición, existen situaciones que aumentan su producción, como es el caso de los papilomas en los plexos coroideos, la alcalosis -sea respiratoria o metabólica-, entre otros. No obstante, la producción de LCR no suele verse significativamente alterada en los diferentes procesos patológicos, sino que la circulación y su reabsorción son los mecanismos más afectados.

Cabe recordar que los plexos coroideos están formados por una rica red vascular, rodeados por células similares a las epiteliales, pero que no son sostenidas por una lámina basal. Estas células presentan especializaciones en su membrana -prolongaciones- que les permiten utilizar el plasma sanguíneo y el ultrafiltrado.

El proceso de producción de LCR se realiza en tres etapas sucesivas, que son ultrafiltrado por los capilares y su posterior absorción, transformación del mismo por las células del epitelio coroideo, y excreción dentro del sistema ventricular. A nivel endimario se produce a partir del epitelio intersticial.

El movimiento del LCR es pulsátil, impulsado por la contracción cardíaca, la inspiración y el movimiento de las cilias de las células endimarias. Para favorecer el desplazamiento del líquido, se genera un gradiente cefalo-caudal, que es menor a nivel lumbar que en los ventrículos. El retorno se produce por turbulencia.

La presión del LCR está regulada por su absorción a nivel de las vellosidades aracnoideas, que actúan como válvulas, y posibilitan que el LCR pase al torrente sanguíneo cuando la presión supera los 1.5 mmHg; y por la respiración, probablemente debido a una modificación en el diámetro del árbol arterial, que produce un cambio en el volumen sanguíneo cerebral. La circulación puede verse obstruida en algunos cuadros patológicos, tales como hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia, tumor cerebral; lo que ocasiona el aumento de su presión. Se define a la presión del LCR como la fuerza que este ejerce sobre el tejido cerebral por unidad de superficie. Por el principio de Pascal sabemos que la presión se

transmite a lo largo de toda la pared del compartimiento. Sin embargo, esta presión varía según el sitio anatómico en el que se mida, la posición de la persona al momento de su medición, la edad del mismo y la altura sobre el nivel del mar en la que se encuentre.

La barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera sangre-LCR (BSL) tienen un papel crucial en la regulación del transporte de agua y solutos hacia dentro y fuera del SNC, que debe ser estrictamente controlado. Estas barreras responden a tres funciones principales, que son facilitar el transporte de nutrientes al SNC, evitar el ingreso de moléculas que tengan una toxicidad potencial para el mismo, y regular el equilibrio iónico.

La BHE, en el adulto, tiene una superficie aproximada de 20 m<sup>2</sup>, y está formada por la aracnoides, gracias a la existencia de uniones estrechas entre sus células. Esta barrera se encuentra en el epitelio vascular de todo el SNC, a excepción de los órganos circunventriculares, que son la neurohipófisis, la glándula pineal, la eminencia media, el órgano vascular de la lámina terminalis, el área postrema, los plexos coroideos y el órgano subfornical. Su principal función es controlar el transporte de iones y agua, además de mantener estable el medio interno cerebral para lo cual despliega un complejo metabolismo activo, con bombas, transportadores y receptores.

La BSL, que es más permeable que la BHE, se forma por la unión de las células epiteliales de los plexos coroideos. Esta barrera está presente en los plexos coroideos y las meninges, y presenta peptidasas que limitan el paso de proteínas. Además, a nivel del plexo coroideo se encuentran sistemas de transporte específicos para ciertas moléculas como sodio, bicarbonato y cloruro.

La circulación del LCR se inicia en los ventrículos laterales, desde donde transcurre, por los agujeros de Monro o interventriculares, hasta alcanzar el tercer ventrículo. Desde allí se dirige hasta el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio, para fluir hacia el conducto endimidario de la médula espinal luego de atravesar el obex cerebral.

Nuestro fluido de estudio se reabsorbe, principalmente, a nivel de las vellosidades aracnoideas (que permiten el flujo de LCR de manera unidireccional) y en los senos venosos, a una velocidad de 1.5 ml/min. Además, puede reabsorberse a nivel del canal espinal, con una tasa de 0.11-0.23 ml/min, aumentando esta última durante el ejercicio físico. La reabsorción ocurre en forma pasiva, por un gradiente de presión que se produce entre el espacio subaracnoideo y los senos venosos. Otros mecanismos involucrados son el sistema linfático dural, la endolinfa, la esclera y las órbitas, aunque con despreciable contribución en situaciones normales, adquieren cierta relevancia en procesos patológicos.

## 5.4. Fisiología

Esta solución, isotónica con el plasma, presenta diversas funciones, entre las que se encuentran la protección mecánica de las estructuras del SNC, la eliminación de desechos metabólicos y tóxicos del mismo. Recordemos que el término "isotónico" indica que tiene la misma tendencia a captar que a liberar agua que el plasma sanguíneo.

El mantenimiento del medio interno, que es otra de las funciones que presenta, es necesario para el normal funcionamiento del sistema nervioso. Su pH normal se halla en el rango 7.31-7.43. Los cambios en el pH del LCR alteran las funciones neurovegetativas y ponen en marcha mecanismos de control sistémico del estado ácido-base, como el cambio en la frecuencia respiratoria.

Otra función interesante del LCR es la de actuar como la linfa del SNC, ya que estas estructuras carecen de vasos linfáticos.

Además se encuentra involucrado en el transporte de sustancias neuromoduladoras, como las hormonas.

Debido a que la piamadre y la aracnoides, así como el epitelio endimario son avasculares, una función muy importante del LCR es su rol nutricional.

## 5.5. Química

La sangre y el LCR tienden a permanecer en equilibrio osmótico, debido a su propiedad isotónica, como se mencionó anteriormente. Esto se consigue gracias a la existencia de una membrana semipermeable, lo que se conoce como hipótesis dialítica de la formación del LCR. Si bien es la hipótesis más aceptada en la actualidad, presenta algunos puntos que no pueden ser explicados, por lo que es esperable que en un futuro próximo se conozcan otros mecanismos vinculados en la formación del LCR.

Su análisis químico consiste en la realización de determinaciones que permitan conocer la concentración que presenta de ciertas sustancias, como glucosa, enzimas y otras proteínas, iones, etc.

### 5.5.1 Glucosa

Si bien cada uno de estos parámetros analizados presentan valores de referencia considerados dentro del rango de la normalidad, merece una especial mención la glucosa, ya que se considera como valor normal el 50 % del valor hallado de glucemia o glucosa en sangre. La hiperglucorraquia, es el aumento de la glucosa en LCR y carece de resultado patológico, mientras que la hipoglucorraquia, es decir la disminución de la glucosa en LCR, puede obedecer a la existencia de una infección fúngica o bacteriana, o bien a procesos neoplásicos.

Si bien existen diferentes metodologías que permiten conocer la concentración de glucosa en fluido biológica, la metodología que utiliza la enzima glucosa oxidasa

es de elección por su simplicidad y especificidad. La técnica se fundamenta en dos reacciones químicas

1- oxidación de la glucosa por la enzima glucosas oxidasa. En esta reacción la glucosa es oxidada a ácido glucónico con la producción de peróxido de hidrógeno.  
$$\text{glucosa} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ácido glucónico} + \text{H}_2\text{O}_2$$

luego el peróxido de hidrógeno reacciona con una sustancia que genera un producto con color característico, cuya intensidad puede ser medida a través de una técnica espectroscópica. Así, se llaman a las metodologías que miden absorción de la luz e intensidad de colores. La reacción que ocurre para generar el color es la siguiente:

$$\text{H}_2\text{O}_2 + 4\text{-aminofenazona} + 4\text{-hidroxibenzoato} \rightarrow \text{producto coloreado}$$

A mayor concentración de glucosa en el LCR, mayor será la cantidad de peróxido de hidrógeno formado y como consecuencia de la segunda reacción, mayor será el color que se producirá.

Dado que la muestra de LCR puede estar contaminada con células o bacterias, la determinación debe realizarse de inmediato, de manera de evitar que las mencionadas células consuman la glucosa y se obtenga un valor artificialmente bajo.

Si bien los valores normales y de referencia son ajustados por cada laboratorio y dependen de la edad del paciente, podemos considerar como valores normales:

niños: 60-80 mg/dl

adultos: 40-70 mg/dl

### 5.5.2 Proteínas

En cuanto a las proteínas en el LCR, es importante saber que su concentración es menor a la sérica, ya que los valores considerados normales se encuentran entre 15 y 45 mg/dl. Las proteínas séricas rondan los 7 g/dL, es decir más de 100 veces el valor hallado en el LCR. La medición de la concentración de proteínas en el LCR se puede realizar a través de diferentes metodologías, pero la más común en laboratorios de análisis clínicos ligados a servicios de atención médica es a través de una técnica espectroscópica. Como en todas estas técnicas se hace reaccionar a las proteínas con un reactivo que genera un producto coloreado y utilizando un instrumento conocido como espectrofotómetro, se mide la intensidad de este color, el que es proporcional a la concentración de proteínas.

Una técnica usada en el laboratorio de análisis clínicos se fundamenta en la reacción de las proteínas con el complejo rojo de pirogalol-molibdato en un medio ácido. Este compuesto se une a las proteínas formando un producto que absorbe la luz de longitud de onda 600 nm. A mayor concentración de proteínas tendremos mayor intensidad de color y por lo tanto más cantidad de luz se absorberá.

Los valores normales dependerán de la técnica y los valores de referencia de cada laboratorio, pero podemos tomar los siguientes valores como orientativos, para el valor de proteínas totales en LCR: 15-45 mg/dL, utilizando la técnica mencionada.

Otro estudio importante que se puede realizar con las proteínas es el proteinograma. Este estudio focaliza más su atención en la calidad de las proteínas que en su concentración. El proteinograma consiste en realizar un fraccionamiento de las proteínas del LCR. En este estudio se coloca el LCR en un gel y se somete a fuerzas eléctricas. En función de la carga, el pH, su punto isoeléctrico y el peso molecular de las proteínas estas irán migrando por el gel y se irán separando.

Para lograr este fraccionamiento y estudio se pueden utilizar diferentes metodologías:

- 1- electroforesis en geles de agarosa o poliacrilamida.
- 2- inmunoelectroforesis.
- 3- isoelectroenfoque.

Cada una de estas técnicas tiene detalles propios, pero todas se basan en la separación de las proteínas bajo la acción de un campo eléctrico. De esta manera se pueden observar las proteínas presentes y la relación que existe entre ellas. El proteinograma es un estudio que no es excluyente del LCR, pudiendo realizarse en cualquier fluido biológico, aunque en la clínica quizás el más utilizado es el proteinograma del plasma sanguíneo.

Al realizar una electroforesis las proteínas se separan en las siguientes fracciones

- 1- prealbúmina
- 2- albúmina
- 3- alfa-1-globulinas
- 4- alfa-2-globulinas
- 5- beta-1-globulinas
- 6- beta-2-globulinas
- 7- gamaglobulinas

En la Figura 5.1, se observa un proteinograma de suero sanguíneo (S) y de LCR. Cada banda de color azul representa una fracción proteica y se puede observar la similitud de bandas entre el suero sanguíneo y el LCR.

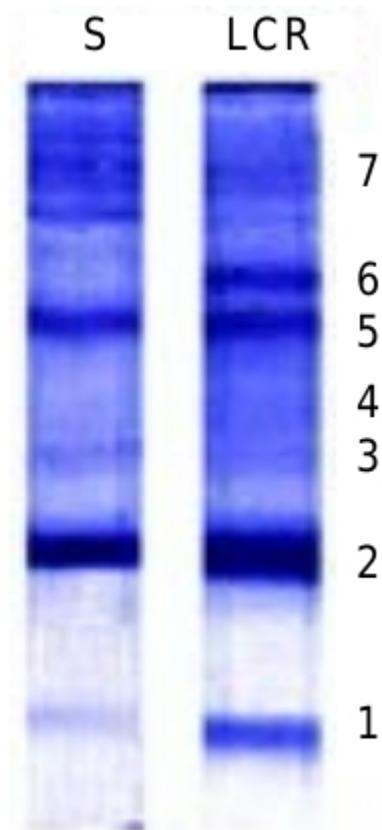


Figura 5.1. S: suero sanguíneo, LCR: líquido cefalorraquídeo

A continuación discutiremos cada banda del proteinograma y sus proteínas constituyentes.

### *Prealbúmina*

Lleva el nombre de prealbúmina, por hallarse adelante de la albúmina, pero corresponde a la proteína transtirretina, una proteína especializada en el transporte de hormonas tiroideas de la sangre al SN. Tiene mucha más afinidad por la tiroxina o T4 que por la T3. Por esta razón deja más libre a T3, que es una de las causas por las que T3 es más activa que T4 a nivel de los tejidos blanco.

Una patología genética interesante ligada a esta proteína es la amiloidosis asociada a transtirretina. En esta patología hereditaria, de la cual se conoce varias variantes por cambios de un aminoácido en su estructura primaria, se producen cambios estructurales que ocasionan un incorrecto plegado de la proteína y como consecuencia produce agregados y formación de fibrillas de amiloide. La

deposición de estas fibrillas pueden ocurrir en diversos órganos generando nefropatías, neuropatías y cardiopatías, dependiendo el órgano.

La proteína se expresa fundamentalmente en cerebro, páncreas e hígado, pero es secretada y se halla en sangre y LCR. En el SN la expresión de esta proteína se da principalmente en los plexos coroideos. Esto explica en parte la mayor concentración que se observa en el proteinograma de LCR, con respecto al suero, Figura 5.1.

Los niveles elevados de prealbúmina en el LCR se asocia con defectos en circulación y reabsorción, debido a que se produce en los plexos coroideas y su concentración disminuye a medida que se avanza en el neuroeje.

### *Albúmina*

La albúmina es la proteína más abundante, con funciones de transporte y participación en el equilibrio hídrico entre los compartimiento debido su capacidad osmótica de atraer agua. Une diversos cationes: sodio, potasio, calcio, magnesio y zinc. Es la principal proteína transportadora de Zn, función que cumple con alta afinidad. También transporta ácidos grasos, hormonas, bilirrubina y drogas. Esta proteína se expresa en hígado casi totalmente. Si bien en algunos estudios ha sido detectada por inmunohistoquímica en neuronas, es probable que la presente en LCR sea por pasaje desde el plasma sanguíneo.

La relación entre la albúmina en LCR y plasma es una medida de la integridad de la barrera hematoencefálica.

A modo de referencia debemos recordar que la albúmina en plasma sanguíneo tiene un valor de 4.4 g/dL, mientras que en LCR su concentración es: 10 mg/dL. Este valor puede deducirse sabiendo que en condiciones normales la concentración de proteínas totales es 30 mg/dL y la albúmina representa el 30% de ellas. Así, si calculamos la relación entre ambas, hallamos un valor de 0.002, como se ve a continuación.

$$\text{Relación} \frac{\text{LCR}}{\text{plasma}} = \frac{\text{concentración albúmina LCR (en mg/dL)}}{\text{concentración albúmina plasma (en mg/dL)}} = \frac{10}{4400} = 0.002$$

si esta relación superar 0.008 es una medida de disfunción de la barrera hematoencefálica

### *Fracción alfa-1*

La fracción alfa-1, está compuesta básicamente por las siguientes proteínas:

Alfa-1-antitripsina: una proteínas de peso molecular 45 KDa cuya función es la neutralización de enzimas con actividad proteolítica, particularmente la tripsina. Tiene en su estructura primaria un enlace peptídico es sustrato específico de la tripsina. Cuando la tripsina ataca dicho enlace, se inactiva su función proteolítica.

Tiene un importante papel a nivel del páncreas inactivando las enzimas que se pudieran activar en el órgano y producir digestión de sus propias proteínas. .

Alfa-1-lipoproteínas: proteína involucrada en el transporte de colesterol y otras estructuras lipídicas como las vitaminas liposolubles.

Alfa-1-glucoproteína, de peso molecular 200 KDa.

Protrombina, una proteínas de 72KDa, involucrada en el proceso de la coagulación. Se transforma en una enzima activa luego de eliminarle secuencias específicas de aminoácidos y una vez activada tiene capacidad de hidrolizar enlaces peptídicos del fibrinógeno, al que transforma en fibrina, participando así en la coagulación sanguínea. Se expresa casi exclusivamente en hígado y no se ha detectado significativamente en cerebro, por lo que la presencia en LCR, se debería a pasaje desde la sangre.

Globulina fijadora de hormonas tiroideas, proteína de peso molecular 35 KDa cuya función es el transporte de hormonas tiroideas. Esta proteína actúa principalmente en sangre como transportadora de hormonas tiroideas y su síntesis es exclusivamente hepática. En la sangre, la mencionada transtirretina transporta una fracción muy reducida de estas hormonas.

### *Fracción alfa-2*

esta fracción está formada por diversas proteínas

Alfa-2-macroglobulina, una proteína con estructura cuaternaria de 800KDa de peso molecular. Su función es inhibir proteasas.

Haptoglobina, proteína de aproximadamente 90 KDa que une hemoglobina. Variaciones en su concentración se asocian con alteraciones de la barrera hematoencefálica.

Ceruloplasmina, peso molecular 132 KDa, cuya función es el ligamiento y transporte de cobre.

Alfa-2-lipoproteína, especializada en el transporte de lípidos.

Eritropoyetina, hormona proteica de 30 KDa que estimula la eritropoyesis.

### *Fracción beta*

Formada por las siguientes proteínas

Transferrina: proteína de 80 KDa involucrada en el transporte de hierro.

beta-lipoproteína, involucrada en el transporte de lípidos.

C3 y C4, proteínas que componen el sistema del complemento, junto a otras proteínas.

Proteínas inactivadora de la esterasa C1, proteína de peso molecular 104KDa, que inhibe la actividad del componente C1 del sistema del complemento.

Hemopexina, una proteína involucrada en el transporte de grupo hemo.

*Fracción gama*

Constituida por todas las inmunoglobulinas que participan en el sistema inmune.

Estas inmunoglobulinas se clasifican en isotipos, que se nombran a continuación

Inmunoglobulina G o IgG de peso molecular 150KDa

Inmunoglobulina A o IgA de peso molecular 180KDa

inmunoglobulina E o IgE, peso molecular 150 KDa

Inmunoglobulina D o IgD, peso molecular 170 KDa

Inmunoglobulina M o IgM, peso molecular 900KDa

Debemos recordar y a modo de resumen que las inmunoglobulinas G, A, D y E circulantes en sangre y en LCR y están formadas por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas. Es decir son tetrámeros con dos cadenas livianas cuyo peso molecular ronda los 25 KDa, y dos cadenas pesadas, cuyo peso molecular es 50KDa. Así una molécula de estas globulinas ronda los 150KDa, con variantes ente ellas debido a la diferencias que pueden existir en las cadenas pesadas de cada isotipo. La IgM tiene un peso más elevado ya que está constituida por 5 de las unidades mencionadas más una proteína de unión que las liga. De allí que su peso molecular sea tan alto comparada con los otros 4 isotipos.

En la tabla siguiente se muestran valores promedios de cada fracción electroforética de proteínas. Existen diferencias con la edad, por lo tanto la tabla muestra solo valores orientativos.

fracción	%
prealbúmina	10
albumina	30
alfa-1	7
alfa-2	8
beta-1	15
beta-2	10
gama	20

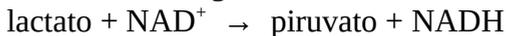
El aumento en los niveles de albúmina y de globulinas suele asociarse al aumento de la celularidad, aunque en la disociación albúmimo-citológica no sucede de esta manera. El aumento de proteínas en el LCR suele ser un dato bastante inespecífico, no así la disociación albúmimo-citológica, que se asocia al bloqueo del flujo del LCR y procesos inflamatorios inmunomediados.

En cuanto a las enzimas, la presencia de valores fuera del rango de la normalidad suele asociarse con cuadros nosológicos, de diferente gravedad, tales como

isquemia cerebral, meningitis, infiltración del SNC por linfomas, traumatismos cerebrales, afecciones degenerativas, entre las más frecuentes.

El ácido láctico también puede medirse en el LCR. Su concentración aumenta en relación a la disminución del flujo sanguíneo cerebral, siendo el valor de referencia de 1.5-1.9 mmol/l. El ácido láctico puede ser producido en condiciones anaeróbicas por el músculo esquelético. Sin embargo a nivel del SN, las células de la neuroglia producen lactato a partir de glucosa, el que puede pasar a través de transportadores específicos a las neuronas, quienes tienen una buena actividad enzimática para la metabolización y obtención de energía. En situaciones como en infecciones y procesos inflamatorios, puede haber aumento del ácido láctico por producción a partir de bacterias, por lo cual su medición es importante cuando se sospechan estas patologías. Sin embargo, en trabajos experimentales no se han hallado grandes diferencias en los niveles de ácido láctico en diferentes patologías neurológicas.

El ácido láctico se mide utilizando un método enzimático amperométrico o bien por un método por espectroscopia con luz ultravioleta que permite medir los niveles de NADH, relacionados a la siguiente reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa.



El cambio en la cantidad de luz ultravioleta absorbido es proporcional a la cantidad de NAD<sup>+</sup> utilizado y por ende de lactato presente en la muestra.

El LCR también presenta células, aunque en escasa cantidad, ya que el valor normal en un adulto es menos de 5 células/mm<sup>3</sup>. Un recuento entre 5 y 10 células es dudoso y debería repetirse, mientras que si supera las 10 células indica una patología. En los niños se consideran normales valores de hasta 20-30 células/mm<sup>3</sup>, dependiendo de la edad del menor. Dentro de las patologías que aumentan el número de células (denominado pleocitosis) se encuentran los abscesos cerebrales, las meningitis supuradas, la sífilis, ciertos tumores y la esclerosis múltiple, entre otras.

### **Presión intracraneal (PIC)**

Se denomina presión intracraneal (PIC) a la presión dentro de la cavidad craneal que, por convención, es medida a nivel lumbar, en el espacio subaracnoideo, mediante un procedimiento conocido como punción lumbar. También puede ser medido a nivel intraventricular mediante la colocación de un catéter, pero es un procedimiento más invasivo, por lo cual se reserva para casos específicos.

Dado que el SNC se encuentra dentro de una cavidad inextensible, como el cráneo y el canal medular, la PIC dependerá del volumen de los tejidos y líquidos que lo constituyan. Al modificarse dichos volúmenes, la PIC sufrirá cambios, que pueden ser minimizados gracias a la existencia de mecanismos compensatorios, tales como la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (mediante la dilatación o

contracción de las arteriolas cerebrales) y el mayor pasaje de LCR a la circulación sanguínea para su reabsorción.

La PIC tiene, como valores de referencia de normalidad, 6 a 20 cmH<sub>2</sub>O o 5 a 15 mmHg. Mientras estos valores sean inferiores a la presión arterial media (PAM), la perfusión cerebral es adecuada y los mecanismos compensatorios pueden actuar sin producir grandes cambios de la PIC. Sin embargo, cuando estos mecanismos se agotan, el aumento del volumen incrementará los valores de PIC, con la consecuente disminución del flujo sanguíneo cerebral y el desarrollo de hipertensión intracraneal (HIC) que se acompaña de isquemia. Las modificaciones en la PIC, además del daño directo que pueden producir sobre el tejido encefálico, tienen la capacidad de afectar la circulación sanguínea a nivel cerebral.

El aumento del volumen de agua produce el denominado edema cerebral, que recibirá diferentes nombres dependiendo del espacio en el que suceda, como son hiperémico (cuando sucede a nivel intravascular), intersticial (en el espacio extracelular), vasogénico (por alteración de la BHE pasa agua del componente intravascular al extravascular) o citotóxico (aumento del líquido intracelular por lesión celular).

La obstrucción al flujo del LCR o la disminución de su reabsorción ocasiona su acúmulo en el interior de los ventrículos cerebrales con el consecuente aumento de su volumen, lo que se conoce como hidrocefalia, que puede ocasionar un brusco aumento de la PIC.

Algunos de los factores que influyen en la regulación de la PIC son el volumen de las estructuras intracraneales, la presión arterial media, factores metabólicos, algunos anestésicos, flujo del LCR, aunque no son los únicos. Las maniobras de Valsalva, como toser, estornudar, realizar ejercicios isométricos, se acompañan de un aumento de la PIC, pero éste es transitorio.

### **5.6. Clínica**

La obtención del LCR puede realizarse, como ya se mencionó, a través de una punción lumbar. De su estudio surgirán diversos diagnósticos, dependiendo de los elementos que se encuentren en él. La punción lumbar tiene una contraindicación absoluta y más importante, que es la presencia de signos y/o síntomas de hipertensión intracraneal.

Luego de realizada la punción lumbar, algunas personas experimentan cefalea que puede extenderse por hasta dos días luego del procedimiento. Además, se pueden presentar náuseas, vómitos, mareos, con una duración aproximada de una semana. Del análisis del LCR que se realiza en el laboratorio pueden surgir ciertos diagnósticos de afecciones y enfermedades. Se puede evaluar, aunque no siempre se hacen, todos los siguientes parámetros: anticuerpos, ADN viral y bacteriano, recuento celular, medición de iones como cloruro, antígenos de ciertas

infecciones, glucosa, glutamina, lactato deshidrogenasa (LDH), proteínas específicas utilizando bandas oligoclonales, proteína básica de la mielina, proteínas totales y células cancerígenas. También se analiza la presión de apertura, cuyo valor normal es de 7 a 18 cmH<sub>2</sub>O.

Para la realización de la punción lumbar puede recurrirse a la colaboración de los rayos X que ayuda a guiar la aguja hasta su posición apropiada, procedimiento denominado fluoroscopia.

La hipertensión intracraneal (HIC) es la elevación sostenida de la PIC alcanzando valores superiores a los 20 cmH<sub>2</sub>O, secundaria al incremento en el volumen de las estructuras localizadas dentro de la cavidad craneal, o bien al fallo de los mecanismos compensatorios de la PIC. Obedece a diversas causas, y ocasiona un cuadro clínico que depende de la velocidad de instalación y de las alteraciones que la ocasionaron.

La hipotensión intracraneal, en cambio, es una entidad mucho menos frecuente que la HIC, que responde a la pérdida de LCR, responsable de que la PIC sea inferior a 6 cmH<sub>2</sub>O.

La hidrocefalia es un cuadro que resulta de una alteración en el equilibrio fisiológico, que favorece que el LCR se quede estancado en algún sitio, con la consecuente elevación de la PIC.

### 5.7. Bibliografía

González-Quevedo Monteagudo A, Fernández Carriera R, León Ortiz MM, González García S, Vicente Valdés I. Electroforesis de proteínas en el líquidocefalorraquídeo normal de niños y adultos. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2008; 9(3): 242-247.

Barrero MM, Masgrau R. El proteinograma en medicina clínica. *Medicina Integral*. 2001;38(9):404-409

## 6. NEUROTRANSMISORES

Florencia Ruiz Diaz - Lautaro Martino

Cuando hablamos de neurotransmisores nos estamos refiriendo a un grupo de moléculas que participan de un proceso fundamental en el organismo que es la sinapsis, entendemos a la misma como la interacción entre dos células especializadas en la transmisión del impulso nervioso, generalmente una neurona o su prolongación y otra neurona o un efector como por ejemplo una celular muscular. De una sinapsis participan por lo tanto un terminal pre sináptico, una hendidura sináptica y una célula post sináptica. Podemos clasificarlas en sinapsis eléctricas y sinapsis químicas, en esta últimas nos centraremos fundamentalmente en este capítulo.

La sinapsis eléctrica es aquella en la que la transmisión del impulso generado en la primera neurona (que luego avanza a la segunda) se produce por el paso de iones de una célula a otra a través de canales de membrana que en su conjunto constituyen uniones comunicantes a las que llamamos uniones GAP.

En las sinapsis químicas por su parte, no hay continuidad entre la membrana pre sináptica y la post sináptica y el espacio presente en la hendidura sináptica es mayor que el de las sinapsis eléctricas. En este caso en la terminal presináptica se encuentran vesículas que contienen neurotransmisores, los cuales son liberados a la hendidura sináptica con el aumento de las concentraciones de  $Ca^{++}$  provocadas por la llegada del potencial de acción. De esta manera el neurotransmisor se une a receptores presentes en la membrana plasmática de la célula post sináptica y así regula la apertura de canales iones presentes en dicha célula, esto generará excitación o inhibición dependiendo del receptor que haya sido estimulado.

Pero entonces ¿a qué nos referimos cuando hablamos de neurotransmisores? Un neurotransmisor es una biomolécula que es liberada en una sinapsis por una neurona hacia otra célula, que puede ser una neurona o una célula de un órgano efector de manera específica. Para ser considerado como tal debe reunir ciertos criterios:

- Ser sintetizado en la neurona
- Estar presente en el terminal pre sináptico y ser liberado para ejercer un efecto sobre otra neurona o célula de un órgano efector
- El efecto del neurotransmisor también debe producirse si la misma sustancia se suministra de manera exógena.
- Debe existir un mecanismo específico para removerlo de su sitio de acción

Este tipo de biomoléculas pueden ser agrupadas en neurotransmisores propiamente dichos y neuromoduladores. Estos últimos son sustancias que actúan de forma similar a los neurotransmisores pero no están limitados al espacio

sináptico, sino que difunden por el fluido extra neuronal, interviniendo directamente en la fase post sináptica de la neurotransmisión.

Podemos clasificar a los neurotransmisores y neuromoduladores de la siguiente manera:

- Colinérgicos: Acetilcolina
- Adrenérgicos: Catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina.  
Indolaminas: Serotonina y melatonina
- Aminoacidérgicos: GABA, glicina, glutamato y aspartato
- Peptidérgicos: Endorfinas, encefalinas, oxitocina, vasopresina y somatostatina.

En este capítulo abordaremos las características de los principales neurotransmisores del organismo.

### 6.1. Acetilcolina

La acetilcolina (Figura 6.1) es un éster de ácido acético y colina que actúa como neurotransmisor

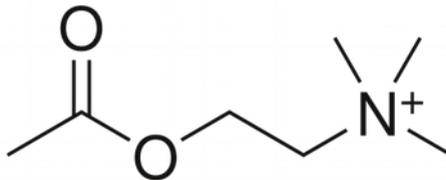


Figura 6.1

Es el neurotransmisor principal en las uniones neuromusculares, los ganglios autónomos, las uniones eefectoras parasimpáticas, un subconjunto de las uniones eefectoras simpáticas y en muchos sitios del sistema nervioso central.

La acetilcolina es sintetizada a partir de acetyl-CoA y colina a través de la enzima colina-acetyltransferasa en el interior de las terminaciones sinápticas, Figura 6.2.

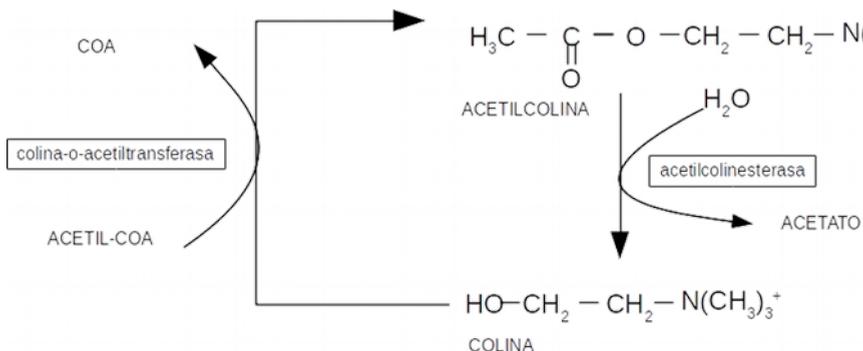


Figura 6.2

La colina utilizada en la síntesis de acetilcolina es transportada desde el espacio extracelular hasta la terminación nerviosa a través de un transportador de colina (ChT, de sus siglas Choline transporter) dependiente de  $\text{Na}^+$ . Es un transportador de alta afinidad por la colina, Figura 6.3. Después de su síntesis, la acetilcolina es transportada desde el citoplasma hasta las vesículas mediante un transportador específico (VACHT, de sus siglas vesicular acetylcholine transporter). La acetilcolina es liberada cuando un impulso nervioso desencadena la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  hacia la terminación nerviosa. a través de canales voltaje dependiente (VGCC de sus siglas en inglés Voltage gated calcium channel).

Varias patologías se hallan asociadas a deficiencias en los genes que codifican la estructura de ChT (Síndrome miasténico congénito y neuropatía motora distal hereditaria), VACHT (síndrome miasténico congénito) y VGCC (Encefalopatía epiléptica infantil temprana)

Luego de realizada su función se debe eliminar rápidamente de la sinapsis para que ocurra la repolarización. La eliminación ocurre por medio de la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, una reacción catalizada por la enzima acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica.

La acetil colina actúa sobre la propia terminal sináptica a través de receptores muscarínicos (AChRM) relacionados a proteínas G del tipo  $\text{Gi}$ , produciendo inhibición del ingreso de calcio a través de los canales VGCC.

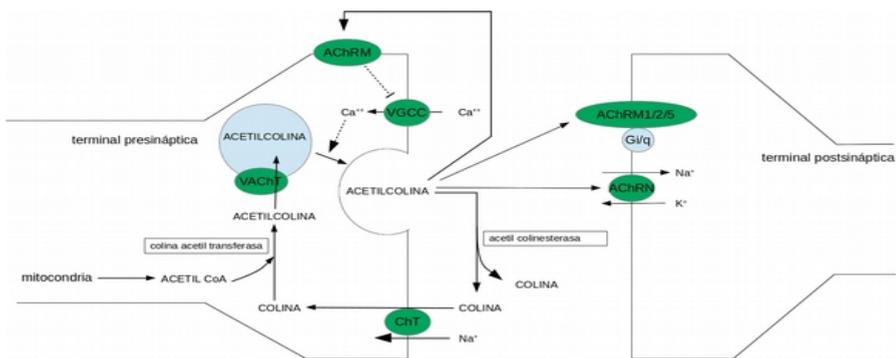


Figura 6.3

Para poder realizar sus acciones la acetilcolina presenta dos grupos diferentes de receptores, los muscarínicos (AChRM) y los nicotínicos (AChRN). Los receptores nicotínicos se subdividen en los que se encuentran en el músculo denominados NM y los que se encuentran en el SNC y los ganglios autonómicos denominados NN. Los receptores nicotínicos pertenecen a la súper familia de los canales iónicos, están conformados por cinco subunidades ensambladas por un

poro central acuoso. Las subunidades que lo forman son dos proteínas diferentes: subunidad alfa y beta, de la cual existen a su vez variedades. En ausencia de acetilcolina, el poro se encuentra cerrado con muy baja permeabilidad a los iones, Figura 6.4.

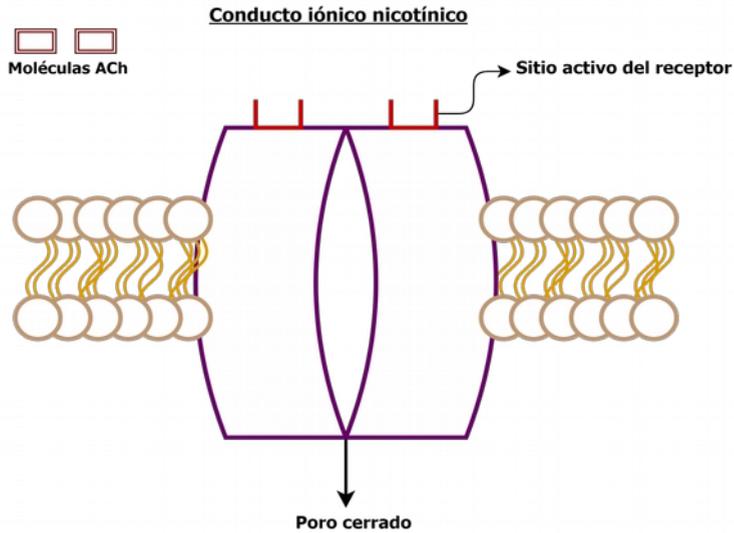


Figura 6.4

Cuando las moléculas de acetilcolina se unen a las subunidades externas del receptor, se forma el complejo ligando-receptor generando cambios conformacionales que permiten la apertura del poro a través del cual ingresa  $\text{Na}^+$  y sale  $\text{K}^+$  a favor de sus gradientes de concentración, Figura 6.5.

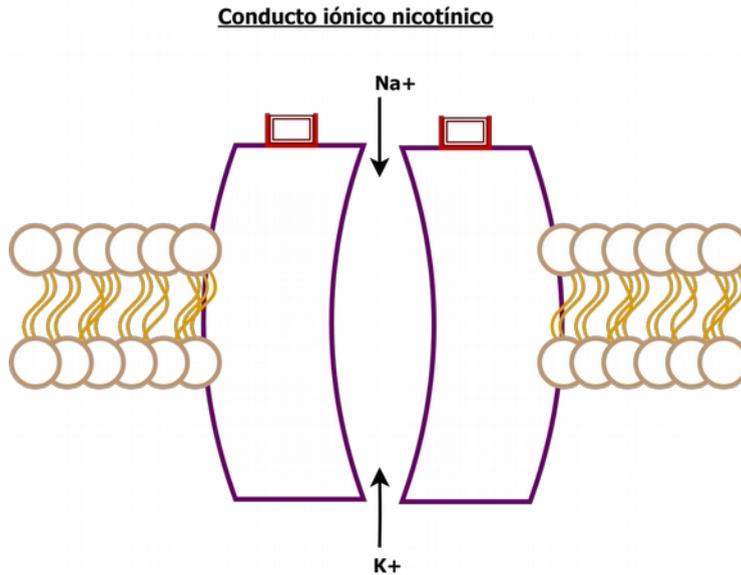


Figura 6.5

En el caso de los receptores muscarínicos (AChRM) existen cinco tipos, Figura 6.6. Éstos son receptores acoplados a proteínas G. Los receptores M1, M4 y M5 los encontramos en el sistema nervioso central, los receptores M2 están en el corazón y los M3 en las glándulas y el músculo liso. Los receptores M1 también están situados en los ganglios autonómicos. Los receptores M1, M3, M5 se acoplan a proteínas Gq lo cual desencadena la activación de la fosfolipasa C y con ello la elevación de las concentraciones de inositol trifosfato y diacilglicerol, liberando calcio de depósitos intracelulares y activando quinasas dependientes de calmodulina (CAM). Los receptores M2, M4 se acoplan a proteínas Gi lo cual genera inhibición de la adenilato ciclasa (AC) y también pueden activar algunos canales de K<sup>+</sup> produciendo hiperpolarización e inhibir canales de Ca<sup>++</sup> sensibles al voltaje.

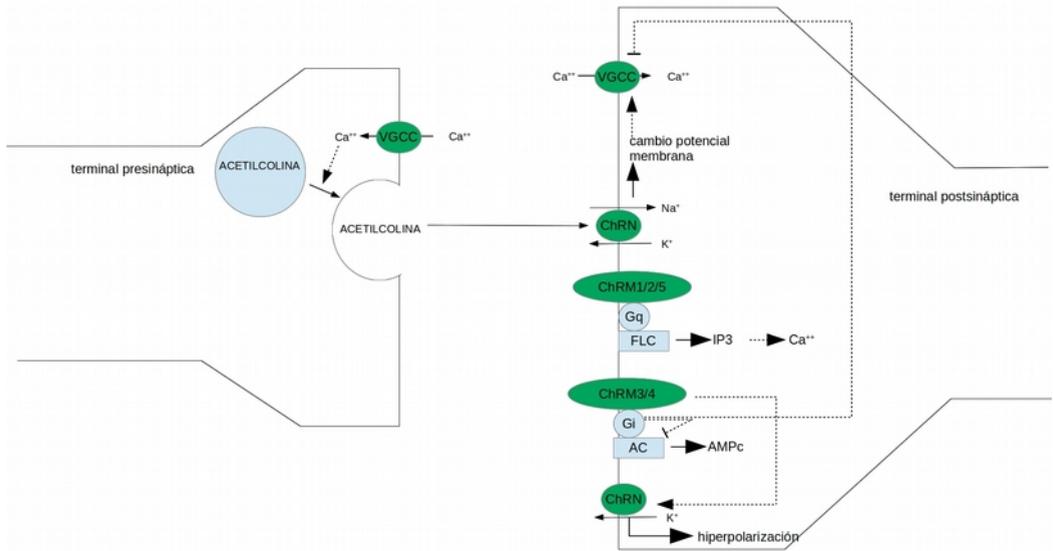


Figura 6.6

Los efectos de la acetilcolina son diversos. A nivel del aparato cardiovascular genera vasodilatación, disminución del cronotropismo, disminución del inotropismo, a nivel gastrointestinal aumenta la motilidad, a nivel respiratorio genera broncoconstricción, a nivel vesical favorece la micción por aumento de la contracción del detrusor y relajación del esfínter uretral interno, a nivel ocular produce miosis por contracción del músculo circular del iris y en piel aumenta la secreción de glándulas sudoríparas.

receptor	proteína G		
M1	Gq	SNC	aumento motilidad gastrointestinal
		ganglios autonómicos	despolarización y excitación neuronal
M2	Gi	corazón	vasodilatación disminución cronotropismo disminución inotropismo
M3	Gq	glándulas y músculo liso	broncoconstricción constricción del detrusor relajación esfínter uretral interno miosis secreción glándula sudorípara
M4	Gi	SNC	funciones inhibitorias
M5	Gq	SNC	despolarización y excitación neuronal

## 6.2. Catecolaminas

Dentro de este grupo nos encontramos con un conjunto de moléculas pertenecientes al grupo de neurotransmisores adrenérgicos cuya característica común es que poseen en su estructura química un anillo aromático con dos oxhidrilos, estructura que se conoce con el nombre de catecol (Figura 6.7) y de allí el nombre catecolaminas.

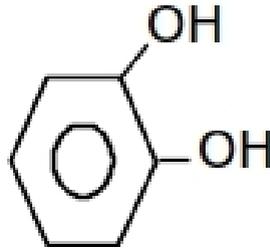
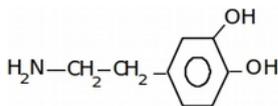
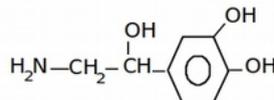


Figura 6.7

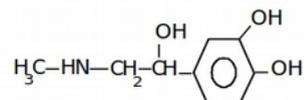
Dentro de este grupo nos encontramos a la dopamina, noradrenalina y adrenalina, Figura 6.8.



DOPAMINA



NORADRENALINA



ADRENALINA

Figura 6.8

### 6.2.1 Síntesis de catecolaminas.

El proceso de síntesis de catecolaminas involucra varios pasos, Figura 6.9. Inicia con la transformación de fenilalanina en tirosina, en una reacción catalizada por la enzima fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima requiere tetrahydrobiopterina y O<sub>2</sub>. Posteriormente la tirosina debe transformarse en 3,4-dihidroxifenilalanina, más comúnmente conocida por sus siglas del inglés: DOPA), reacción que es catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa que también requiere tetrahydrobiopterina. La molécula de DOPA es decarboxilada por la enzima DOPA decarboxilasa, que es una enzima que piridoxal fosfato el cual proviene de la vitamina B6. En esta reacción se genera dopamina como producto. La dopamina puede generar noradrenalina mediante la dopamina hidroxilasa, esta reacción

requiere de ácido ascórbico o vitamina C. Al metilar la noradrenalina se produce adrenalina, reacción que es catalizada por la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa, también conocida por sus siglas: pnmt. En este caso el dador de grupos metilos es el cosustrato S-adenosilmetionina (SAM).

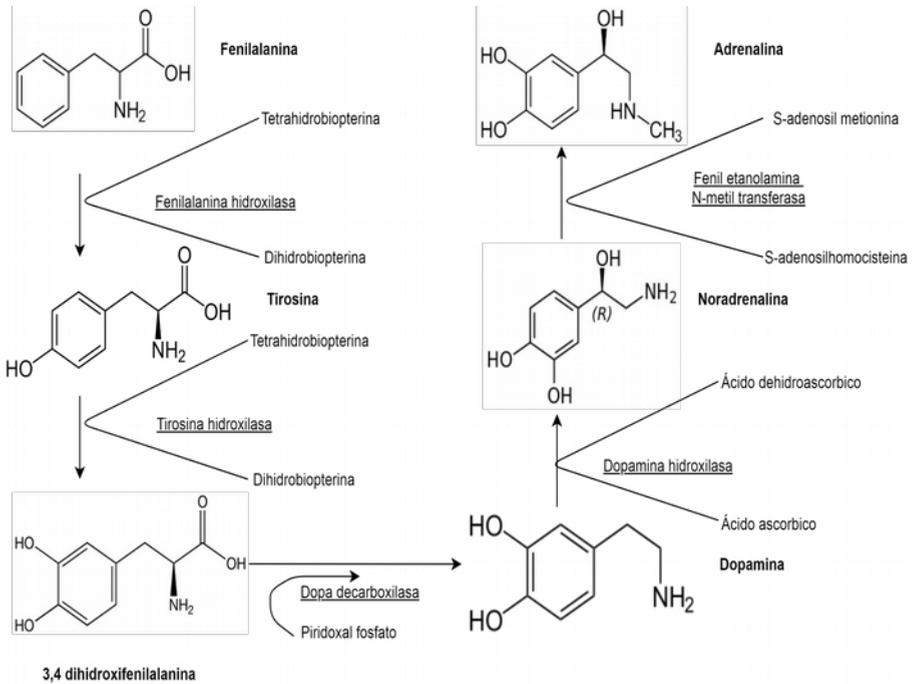


Figura 6.9

A continuación desarrollaremos cada uno de los neurotransmisores adrenérgicos.

### 6.2.2 Adrenalina

La adrenalina es una hormona y neurotransmisor sintetizada en la médula suprarrenal que también puede utilizarse como fármaco debido a sus diversas funciones. En la Figura 6.10 vemos su estructura con otra distribución espacial, pero que no discrepa de la mostrada en la Figura 6.8 .

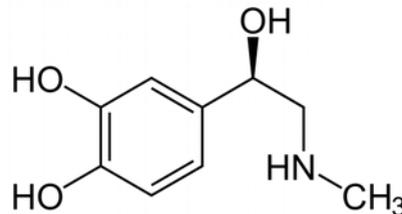


Figura 6.10

Dentro de los estímulos que desencadenan la secreción de este neurotransmisor encontramos: estímulos emocionales como amenazas físicas o psicológicas, estrés ambiental (ruidos fuertes, temperaturas extremas, luces intensas), ejercicio intenso, hipoglicemia, hipoxia, traumatismos y dolor. Frente a dichos estímulos se estimula la liberación de hormona liberadora de adrenocorticotrofina por las neuronas de la porción anterior del núcleo paraventricular del hipotálamo, la cual actúa sobre la adenohipófisis para ejercer un estímulo sobre la secreción de otra hormona: la adrenocorticotrofina, que es una hormona polipeptídica que va a actuar sobre las glándulas suprarrenales en la porción medular para estimular finalmente la secreción de adrenalina.

Una vez liberada al medio interno, la adrenalina va a ejercer su acción mediante receptores de membrana con siete dominios transmembrana asociados a proteínas G, del tipo Gs, Gi y Gq. Cuando actúa por receptores asociados a proteínas Gs, estimula la adenililciclase aumentando las concentraciones de AMPc lo cual genera estimulación de la proteína quinasa A (PKA). Contrariamente, en el caso de actuar por Gi su acción consiste en inhibir a la adenililciclase. En el caso de la estimulación de los receptores asociados a proteínas Gq, estimulará la acción de la fosfolipasa C generando una elevación de las concentraciones intracelulares de inositol trifosfato (IP3) y de diacilglicerol (DAG), lo cual eleva las concentraciones de calcio estimulando la actividad de la proteína quinasa C (PKC). La adrenalina va a variar sus efectos dependiendo el tipo de tejido en el que esté actuando debido a los receptores adrenérgicos presentes en ellos. Este tipo de receptores se dividen en alfa (alfa-1 y alfa-2) y beta (beta-1, beta-2 y beta-3).

Entre los efectos de la adrenalina se destacan el aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción y dilatación de las vías aéreas, ya que fundamentalmente participa en la respuesta de lucha/huida. Además, estimula la glucogenólisis en hígado y en el músculo esquelético.

La adrenalina y noradrenalina se inactivan rápidamente principalmente por transformación enzimática en metanefrina o normetanefrina, respectivamente, Figura 6.11. Estas sustancias luego se conjugan y se excretan en la orina en forma de sulfatos y glucurónidos. Ambas sustancias pueden dar también como producto el ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (ácido vanillinmandélico, VMA) que se ha demostrado que es detectable en la orina. La epinefrina se inactiva rápidamente en el cuerpo principalmente por las enzimas COMT (catecol-O-metiltransferasa) y MAO (monoamino oxidasa). El hígado es abundante en las enzimas mencionadas y es un tejido primario, aunque no esencial, en el proceso de degradación.

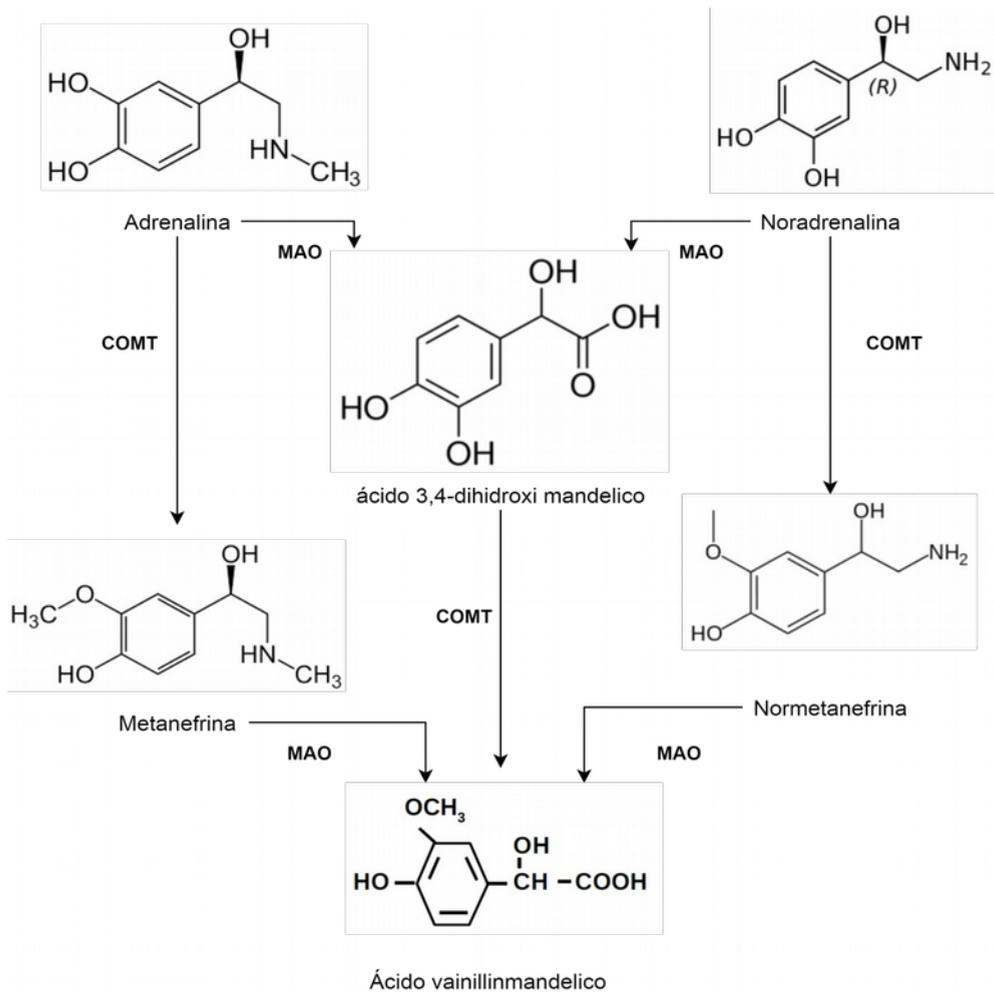


Figura 6.11

Cuando se administra de manera exógena (vía parenteral) la mayor parte de la dosis de adrenalina se excreta en la orina. Aproximadamente el 40% de una dosis se excreta en la orina como metanefrina, el 40% como VMA, el 7% como 3-metoxi-4-hidroxifenoglicol, el 2% como ácido 3,4-dihidroxi mandélico y el resto como derivados acetilados. Estos metabolitos se excretan principalmente como conjugados de sulfato y, en menor grado, como conjugados de glucurónido. La vida media plasmática es de aproximadamente 2-3 minutos.

### 6.2.3 Noradrenalina

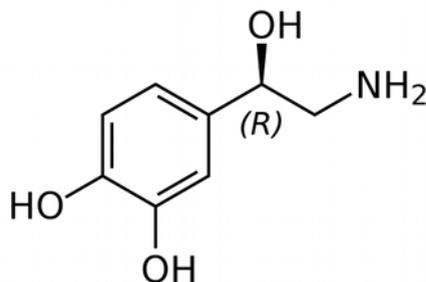


Figura 6.12

Es el precursor de la adrenalina, secretada por la médula suprarrenal y es un neurotransmisor central y autónomo generalizado. En las Figura 6.8 y Figura 6.12 vemos su estructura. La noradrenalina es el principal transmisor de la mayoría de las fibras simpáticas posganglionares y del sistema de proyección difuso en el cerebro que surge del locus ceruleus. También se usa farmacológicamente como simpaticomimético.

Estimula directamente los receptores adrenérgicos. La estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos causa vasoconstricción del músculo liso radial del iris, arterias, arteriolas, venas, vejiga urinaria y el esfínter del tracto gastrointestinal. La estimulación de los receptores adrenérgicos beta-1 provoca un aumento de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca, la automaticidad y la conducción auriculoventricular (AV), mientras que la estimulación de los receptores adrenérgicos beta-2 provoca dilatación del músculo liso bronquiolar y vascular.

Es rápidamente inactivada en el cuerpo por las mismas enzimas que metilan y desaminan oxidativamente la adrenalina, Figura 6.11. Normalmente se encuentran pequeñas cantidades en la orina. La tasa de excreción puede aumentar considerablemente en pacientes con feocromocitoma.

	Tejidos	Efectos
<b>Alfa-1</b> 	Músculo liso vascular	Contracción.
	Músculo dilatador de la pupila	Contracción.
	Músculo cardíaco	Inotropismo +
<b>Alfa-2</b> 	SNC	Inhibición de la descarga de noradrenalina y acetilcolina.
	Islotes del páncreas	Inhíbe secreción de insulina.  Estimula secreción glucagón.
<b>Beta-1</b> 	Músculo estriado cardíaco	Inotropismo + Cronotropismo +
<b>Beta-2</b> 	Músculo esquelético	Estimulo de glucogenólisis y vasodilatación
	Tejido adiposo	Lipólisis: liberación ac. grasos no esterificados
<b>Beta-3</b> 	Tejido adiposo	Aumento temperatura corporal.  Lipólisis.

Acciones de hormonas adrenérgicas (adrenalina y noradrenalina) sobre sus receptores.

#### 6.2.4 Dopamina

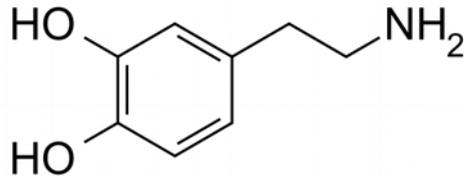


Figura 6.14

La dopamina es una catecolamina en el cual el hidrógeno de la posición 4 está sustituido por un grupo 2-aminoetilo. Es un neurotransmisor importante en el sistema extrapiramidal del cerebro y es importante para regular el movimiento. Es una catecolamina natural formada por la descarboxilación de 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), Figura 6.9. Es un precursor de la noradrenalina en los nervios noradrenérgicos y también es un neurotransmisor en ciertas áreas del sistema nervioso central, especialmente en el tracto nigroestriatal, y en algunos nervios simpáticos periféricos. Produce efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el miocardio, lo que resulta en un aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíaca. Esto se logra directamente ejerciendo una acción agonista sobre los adrenorreceptores beta e indirectamente provocando la liberación de noradrenalina de los sitios de almacenamiento en las terminaciones nerviosas simpáticas. En el cerebro, la dopamina actúa como agonista de los cinco subtipos de receptores de dopamina D1, D2, D3, D4, D5. Los tipos D1 y D5 son similares y se agrupan en la familia D1, así mismo los tipos D2, D3 y D4 se agrupan en la familia D2.

Este tipo de receptores pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G. Los receptores de la familia D1, se hallan asociados a proteínas Gs y como consecuencia estimulan la formación de AMP cíclico (AMPC). Los receptores de la familia D2, también acoplados a proteínas G, pero en este caso del tipo Gi, inhiben la formación de AMP cíclico, activan canales de potasio y reducen la entrada de calcio y sodio por canales dependientes de voltaje.

Los receptores dopaminérgicos están implicados en varios procesos neurológicos, incluidos la motivación, el placer, la cognición, la memoria, el aprendizaje, el control motor fino, el control de la náusea y el vómito, el procesamiento del dolor, así como la modulación de la señalización neuroendocrina, como la inhibición de la prolactina.

La degradación de la dopamina se produce generando los principales productos de excreción, ácido 3-4-dihidroxi-fenilacético (DOPAC) y ácido 3-metoxi-4-hidroxi-fenilacético (ácido homovainílico, HVA), por acción de las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecolometyl transferasa (COMT), respectivamente. Esta degradación puede ocurrir en las propias terminales sinápticas como en las células de la glía.

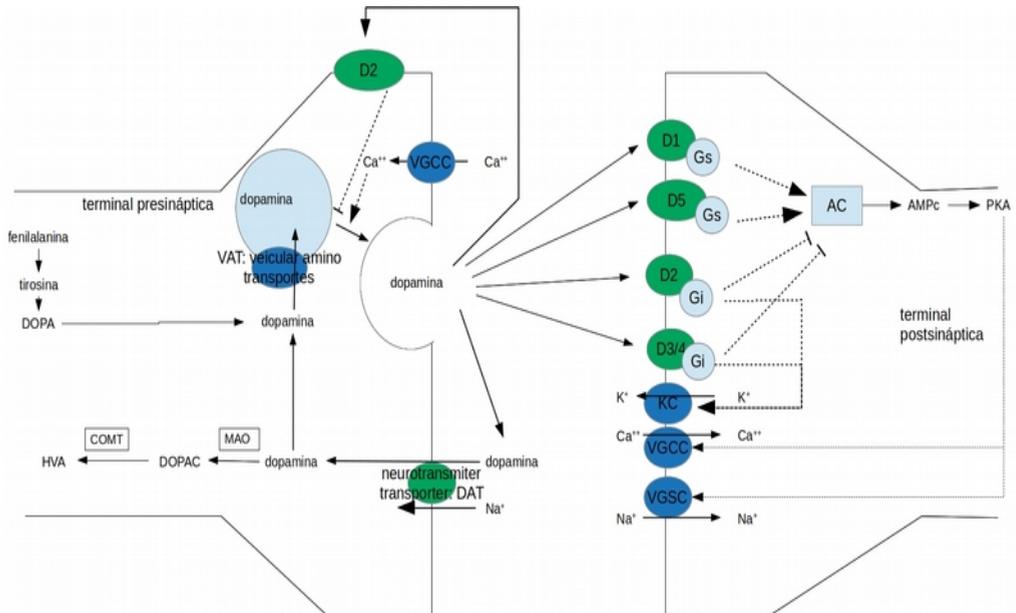
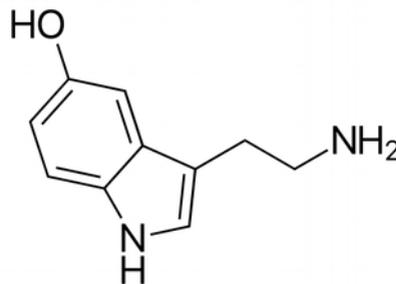


Figura 6.15

## 6.2.5 Serotonina



La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor que se sintetiza a partir de la transformación del aminoácido triptófano, y se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, las células enterocromafines y las plaquetas sanguíneas. Interviene en la regulación de

muchas actividades claves, por ejemplo, comportamientos, estado de ánimo, memoria, la recompensa, el apetito, la sexualidad y la atención.

La serotonina es sintetizada en neuronas, tanto en el núcleo como en las terminaciones a partir del aminoácido aromático triptófano, Figura 6.16. Una vez que el triptófano se encuentra dentro de las neuronas la enzima triptófano hidroxilasa generará 5-hidroxitriptófano, mediante la adición de un grupo hidroxilo formando la 5-hidroxitriptofano. Luego la L-aminoácido aromático descarboxilasa, toma la 5-hidroxitriptófano y le elimina el grupo carboxilo dando como resultado a la 5-hidroxitriptamina (HT) o serotonina.

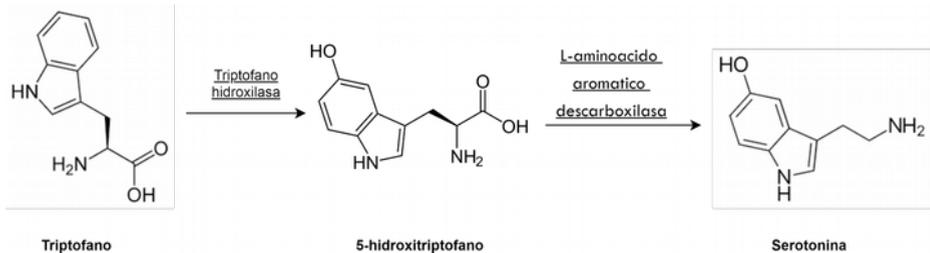


Figura 6.16

Una vez sintetizada la serotonina se transporta hacia las vesículas por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT). La liberación de serotonina se produce con la llegada de un potencial de acción que abre los canales de  $Ca^{++}$  voltaje dependientes. La serotonina es liberada hacia la terminación nerviosa donde puede actuar sobre los receptores acoplados a proteína G en la neurona postsináptica o puede difundir fuera de la hendidura sináptica o también ser recaptada hacia la terminación presináptica mediante el transportador de serotonina (SERT). Una vez que es recaptada, es reabsorbida al interior de las microvesículas por los transportadores VMAT o puede ser inactivada por la mono amino oxidasa (MAO) para formar ácido 5-hidroxi-indolacético, este es el metabolito que se puede detectar en orina.

Una vez liberada la serotonina ejerce sus efectos a través de diversos receptores acoplados a proteína G también conocidos como receptores de 5-hidroxitriptamina o receptores 5-HT ubicados en el sistema nervioso central y periférico. Existen siete clases de receptores de 5-HT denominándose del 5-HT1 al 5-HT7 y todos excepto uno (5-HT3 que es un receptor ionotrópico) ejercen sus efectos mediante la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C, Figura 6.17. Los receptores HT2 actúan asociados a proteínas Gq y FLC, por lo que aumentan la concentración intracelular de calcio en la terminal postsináptica, estimulando así la PKC, pudiendo modular por esta vía la expresión proteica de la neurona. Entre sus acciones está la inhibición de caspasa3, involucrada en apoptosis y de esta manera la serotonina tiene una función de neuroprotección. Si la serotonina actúa a través

de receptor HT3, favorece por su efecto ionotrópico el ingreso de sodio y la excitabilidad neuronal.

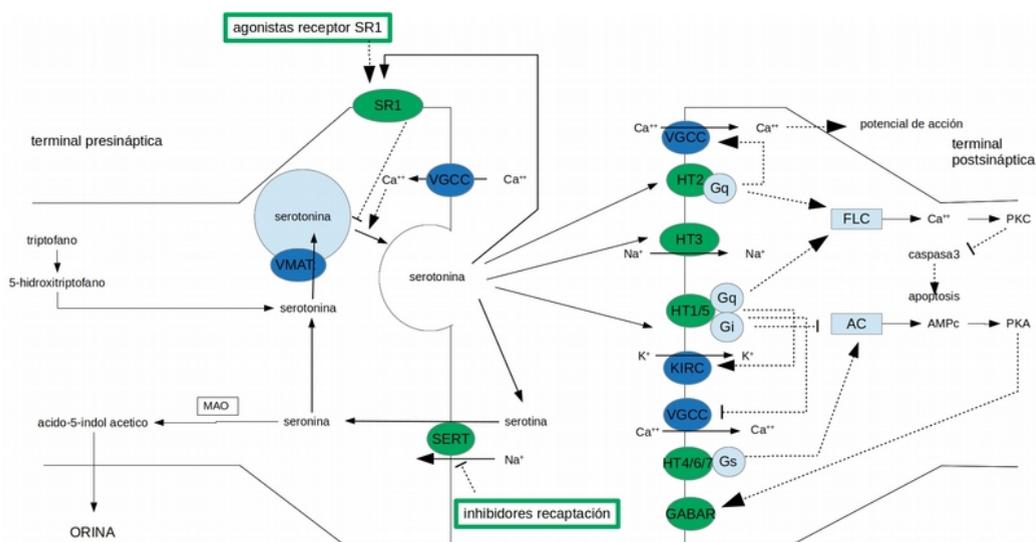


Figura 6.17

Los receptores HT1 y HT5 actúan por proteínas Gq activando FLC, produciendo aumento de calcio intracelular y activación de PKC, pero también pueden asociarse a proteínas Gi. Como consecuencia inhiben adenilato ciclasa (AC), disminuyendo los niveles de AMPc e inactivando PKA. Como está última actúa sobre los receptores de GABA, la serotonina tendrá efecto modulando la acción de este otro neurotransmisor. Por otra parte los receptores HT1 y HT5 pueden activar los canales rectificadores de potasio que responden más a un influjo de potasio que a su salida, modulando la excitabilidad. También actúan inhibiendo canales de calcio voltaje dependiente VGCC, de esta manera disminuye la excitabilidad neuronal. Los receptores HT4, HT6 y HT7 hacen su acción a través de Gs y por ende aumentan la actividad de adenilato ciclasa, AMPc y PKA.

Mediante estos receptores la serotonina realiza sus funciones fisiológicas las cuales son múltiples en el organismo. Entre las principales funciones de la serotonina se encuentra la de regular el apetito generando saciedad, equilibrar el deseo sexual, controlar la temperatura corporal, las funciones perceptivas y cognitivas, el estado de ánimo y también está relacionada con la regulación del sueño.

La serotonina puede actuar sobre autoreceptores que se hallan en la terminal presináptica a través de receptores de tipo 1 (SR1), inhibiendo la fusión de vesículas con el neurotransmisor y su liberación al espacio sináptico. Existen drogas agonistas los receptores SR1, que actuarían disminuyendo la liberación de

serotonina. Ejemplos de estas drogas son el bifeprunox y el aripripazole. Estos fármacos tiene acción antisicóticos con un mecanismo doble de acción: antagonista de receptores D2 de dopamina y agonistas de receptor SR1 de serotonina.

Las drogas inhibidoras selectivas de la recaptación de serotonina (ISRS) actúan sobre el transportador de la membrana presináptica (SERT), inhibiendo su recaptación. Están entre las drogas más utilizadas como antidepresivos. Cuentan entre estas sustancias el escitalopram y la fluoxetina.

### 6.3. Glutamato

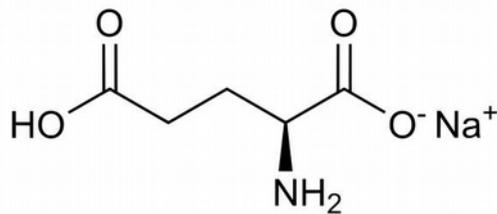


Figura 6.18

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el SNC, está involucrado en cerca del 90% de todas las sinapsis que ocurren en el cerebro. Es uno de los aminoácidos más abundantes de nuestro cuerpo y para los seres humanos es un aminoácido no esencial. En la terminal nerviosa tiene varios orígenes:

- 1- Puede obtenerse a partir de las proteínas que ingerimos de la dieta.
- 2- Puede sintetizarse a partir del alfa-cetoglutarato. El alfa-cetoglutarato es un intermediario del ciclo de Krebs que es transformado en glutamato en una reacción catalizado por la enzima glutamato deshidrogenasa NADP+ dependiente.
- 3- Puede obtenerse a partir de la glutamina. El glutamato liberado a la hendidura sináptica puede ser transportado a través de un transportador de recaptación de glutamato (GLT-1) hacia la glia, donde es convertido en glutamina por la enzima glutamina sintetasa utilizando ATP y amoníaco. Luego la glutamina es transportada hacia el espacio extracelular por un contratransporte con sodio (SN1) y es recaptada por un receptor de glutamina cotransportada con sodio (GLNT), donde se vuelve a transformar en glutamina por acción de la enzima glutaminasa.
- 4- El glutamato puede ser recaptado directamente por la terminal presináptica a través de transportadores de glutamato (GLT-1) y reincorporado a la vesícula por transportadores vesiculares de glutamato vGLUT.

La liberación de glutamato se produce por exocitosis estimulada por la apertura de canales de calcio activados por voltaje (VGCC) que aumentan la concentración de calcio y la fusión de la vesícula con la membrana celular de la sinapsis. El glutamato puede actuar sobre la propia terminal presináptica a través de receptores metabotrópicos (GMR) y por esta vía a través de proteínas de tipo  $G_i$ , inhibir la exocitosis de las vesículas conteniendo el neurotransmisor, ejerciendo así una retroalimentación negativa de la secreción de glutamato.

Su principal función es la de estimular la actividad neuronal para que esta sea más rápida y eficiente.

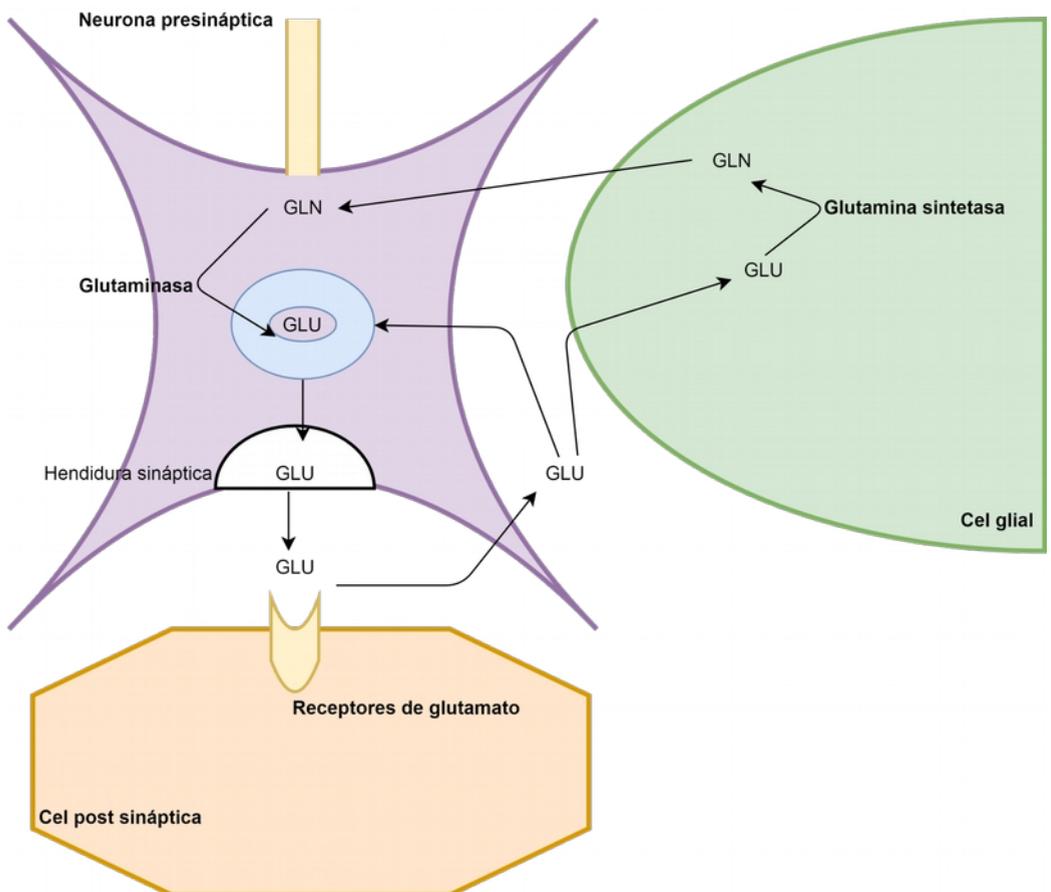


Figura 6.19

### Síntesis de Glutamato.

El glutamato actúa sobre los receptores ionotópicos y metabotrópicos en el sistema nervioso central, Figura 6.20. Los receptores ionotópicos actúan como canales iónicos y presentan tres subtipos: los receptores de N-metil-D-aspartato

(NMDAR), los receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), y los receptores de kainato (KR). Estos receptores son tetrámeros que constan de diferentes subunidades y un poro que actúa como canal para los iones. La unión del glutamato a los receptores AMPAR o de Kainato permite el ingreso de  $\text{Na}^+$  y la salida de  $\text{K}^+$  a través del poro, lo cual determina fundamentalmente respuestas excitadoras rápidas. Por otro lado, la unión del glutamato a los receptores NMDAR permite el ingreso de grandes cantidades de  $\text{Ca}^{++}$  junto con  $\text{Na}^+$ .

Los receptores metabótrópos (GRM), por otro lado están acoplados a proteína G de tipo  $\text{G}_s$ ,  $\text{G}_i$  y  $\text{G}_q$  dependiendo del tipo de receptor. Se conocen 8 tipos de receptores. Los GRM1 y GRM5 se han asociado a  $\text{G}_q$  y  $\text{G}_s$ , por lo que producen activación de fosfolipasa c (PLC) y adenilato ciclasa (AC) aumentando los niveles intracelulares de inositol trifosfato ( $\text{IP}_3$ ), calcio y AMPc. Aumentando la actividad de PKC y PKA, señales involucradas en la plasticidad neuronal. Por su parte. Los receptores GRM3 -8 están asociados a proteínas  $\text{G}_i$  y por ende deprimen los niveles intracelulares de AMPc.

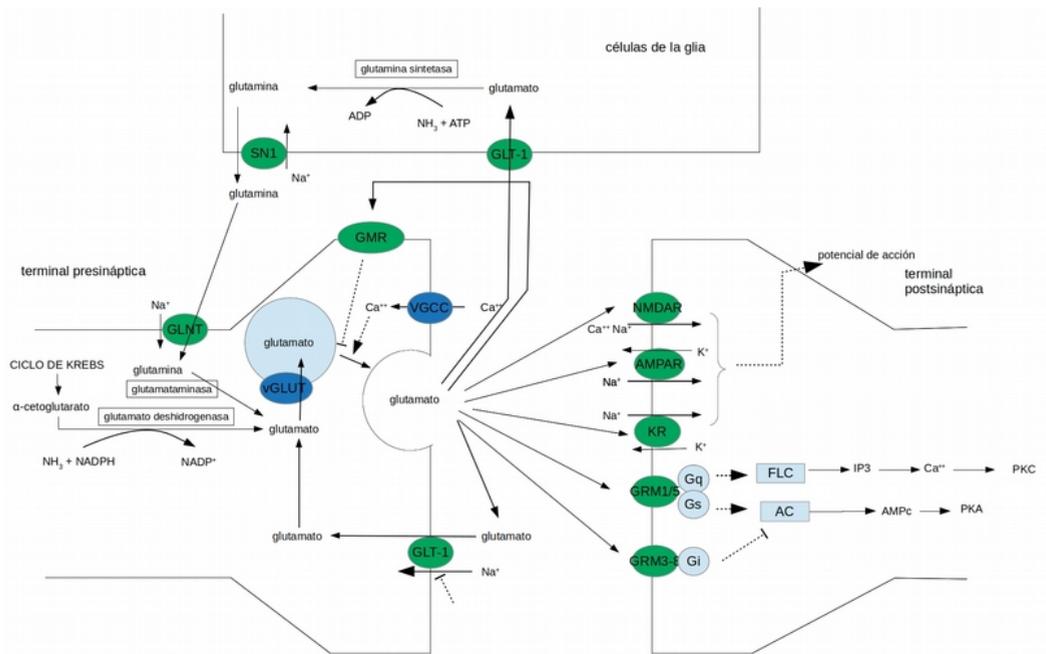


Figura 6.20

Tanto los receptores metabotrópicos como los ionotrópicos se han relacionados con el proceso de plasticidad neuronal, es decir que el incremento o disminución del número de receptores ionotrópicos en la célula postsináptica puede conducir a la activación o depresión de esta célula a largo plazo. Así mismo, los receptores

metabotrópicos pueden modular la plasticidad sináptica controlando la síntesis de proteínas a través de segundos mensajeros en la célula postsináptica.

#### 6.4. Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

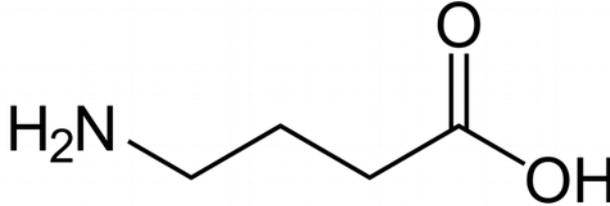


Figura 6.21

El ácido gamma-aminobutírico es un gamma-aminoácido, esto significa que tiene un grupo amino en el carbono número 4, Figura 6.21. Es un neurotransmisor natural con principal actividad inhibitora presináptica y postsináptica del sistema nervioso central. Se forma a partir de la descarboxilación del glutamato mediante la enzima glutamato descarboxilasa que utiliza piridoxal fosfato como cofactor, Figura 6.22.

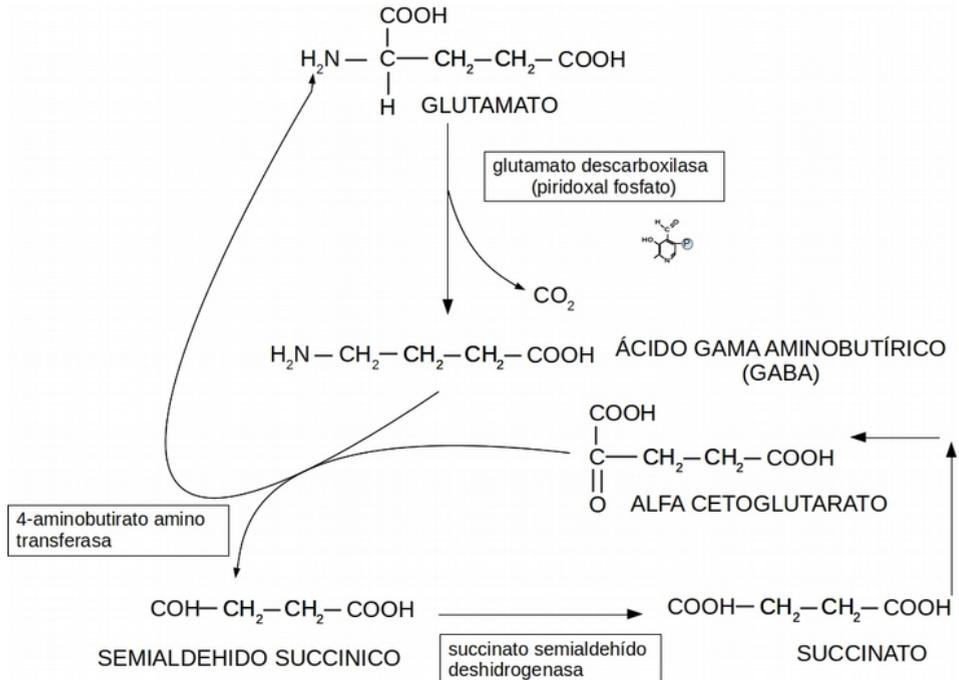


Figura 6.22

El GABA se metaboliza principalmente en células de la glia, donde es captado por transportadores GAT, por transaminación mediante la enzima GABA

transaminasa (GABA-T) se transforma en semialdehído succínico y luego se transforma en succinato en el ciclo de Krebs y de allí termina dando en el ciclo de Krebs alfaetoglutarato que por la acción de la glutamato deshidrogenasa forma glutamato y a partir de este se forma glutamina por acción de la enzima glutamina sintetasa. La glutamina sale de la glia y va a la terminal presináptica donde es captado por transportadores de glutamina (GLNT). También se puede producir la recaptación del GABA mediante su transportador (GAT) regresándolo al citoplasma y de allí al interior de las microvesículas por los transportadores vesiculares vGAT.

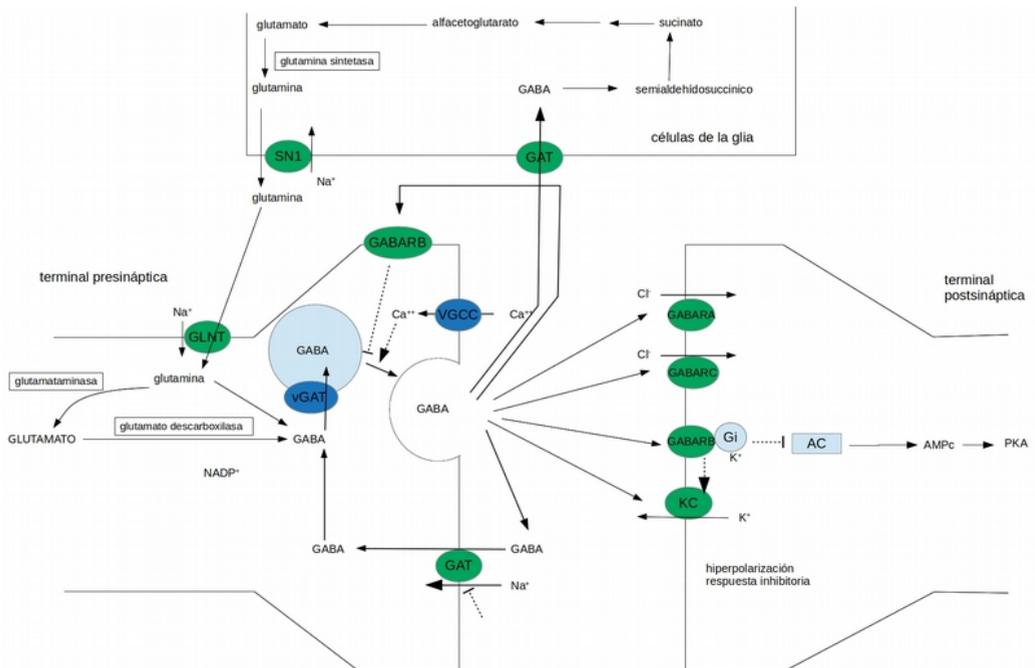


Figura 6.23

Una vez liberado el GABA actúa sobre receptores (GABAR) de los cuales se conocen tres subtipos: tipo A (GABARA), tipo B (GABARB) y tipo C (GABARC). Los receptores GABARA Y GABARB están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central mientras que los GABARC se encuentran casi exclusivamente en la retina. Los receptores GABARA Y GABARC son receptores ionótopos los cuales al unirse con su ligando permiten el ingreso de  $\text{Cl}^-$  hacia la célula. Los receptores GABAB son metabótopos acoplados a proteína G asociados a canales iónicos que aumentan la conductancia en los conductos de  $\text{K}^+$ , inhiben la adenilil ciclasa y el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$ . Todos estos fenómenos hiperpolarizan las neuronas, produciendo una respuesta

inhibidora. El GABA juega un papel importante en la regulación de la excitabilidad neuronal al unirse a sus receptores, lo que provoca la hiperpolarización y eventualmente inhibición de la neurotransmisión. Sus funciones fisiológicas están relacionadas con la modulación de la transmisión sináptica, la promoción del desarrollo y relajación neuronal e interviene en ciertas regulaciones del estado de ánimo influyendo en el insomnio y la depresión.

## 6.5. Bibliografía

- Goodman Gilman, A., & Gilman, L. S. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica (12ª ed.). México, D.F.: McGraw-Hill
- Barret, K, E & Barman, S, M & Boittano, S & Brooks, H. (2012). Ganong Fisiología Médica (24º ed.) . México, D. F.: McGRRAW-HILL.
- Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L , Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M. DrugBank 5.0: una actualización importante de la base de datos de DrugBank para 2018. *Nucleic Acids Res.* 2021, 26 de marzo. Doi: <https://10.1093/nar/gkx1037>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, BA, Thiessen, PA, Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J. y Bolton, EE (2019). PubChem en 2021: nuevo contenido de datos e interfaces web mejoradas. *Investigación de ácidos nucleicos* , 49 (D1), D1388 – D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>
- Torres, D.M & Lopez, E.F. (2019). Una revisión actualizada sobre las propiedades farmacéuticas del ácido gamma-aminobutírico. 2021, marzo 31, de NCBI Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696076/>
- Trueta, C,& Cercós, M.G. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. 2021, marzo 31, de Scielo Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a11.pdf>
- Bamalan, O.A & Khalili, Y.A. (2020). Fisiología, Serotonina. 2021, marzo 31, de NCBI Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>

## 7. SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA ENDÓCRINO

Violeta De Lorenzo

Los sistemas neuroendocrinos son responsables del control de la homeostasis de los organismos, incluida la reproducción, el crecimiento, el metabolismo y el equilibrio energético, y la capacidad de respuesta al estrés. Estos procesos son iniciados por señales provenientes del sistema nervioso central, específicamente el hipotálamo, y son transmitidos primero por efectores neurales y luego por endócrinos.

Como interfaz entre los sistemas nervioso y endocrino, los sistemas neuroendocrinos integran información sobre el medio externo e interno y llevan a cabo las respuestas adecuadas.

Los ejes neuroendocrinos están representados por los ejes hipotálamo-hipófiso-periféricos. Para el estudio de los mismos primero introduciremos sus constituyentes indispensables: el hipotálamo y la hipófisis.

### 7.1. Hipotálamo

El hipotálamo es la principal estructura neuroendócrina ya que a través de la liberación de factores hipotalámicos controla la secreción de la hipófisis, la cual a su vez, a través de las hormonas producidas, regula la secreción de hormonas de otras glándulas. Este órgano relacionado con el sistema nervioso autónomo es parte del diencefalo. Está ubicado en las paredes laterales del 3er ventrículo, por debajo del surco de Monro y se extiende además en todo el piso del ventrículo medio. Está constituido por una matriz laxa de neuronas que rodean el tercer ventrículo, dentro de la cual se destacan algunas agrupaciones densas de neuronas: los núcleos hipotalámicos.

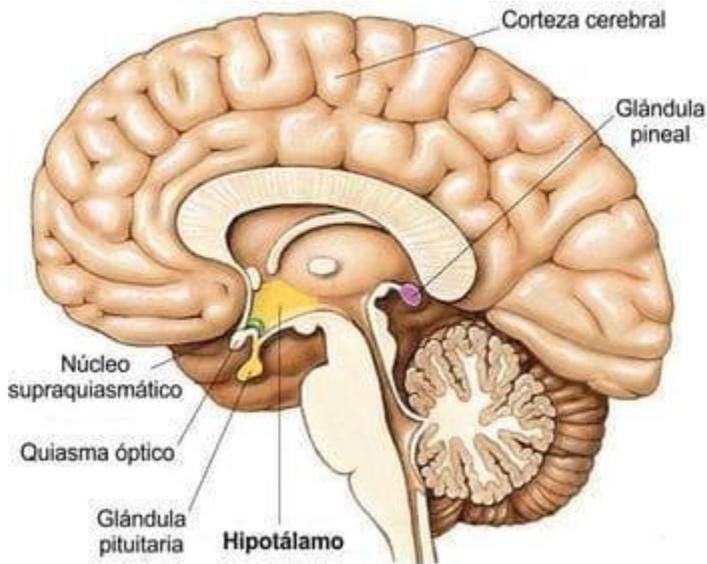


Figura 7.1

Podemos dividir al hipotálamo en regiones:

- 1- La región anterior o supraóptica, ubicada por encima del quiasma óptico, sus núcleos más importantes son el supraóptico y paraventricular vinculados con la neurohipófisis
- 2- La región media o tuberal, donde se encuentran como núcleos importantes el dorsomedial, el ventromedial y el núcleo arcuato los cuales proyectan sus axones a la eminencia media donde nace el tallo hipofisario.
- 3- La región posterior o mamilar constituida por los núcleos hipotalámicos posteriores y los tubérculos mamilares que se relacionan con funciones vegetativas.

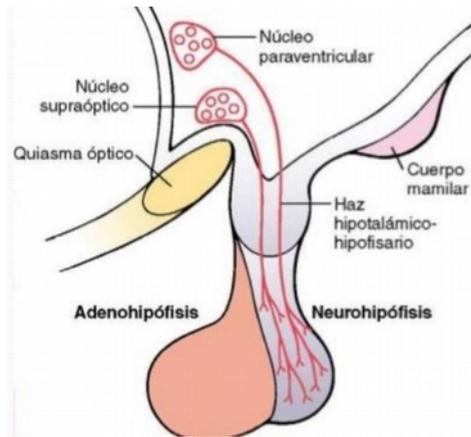


Figura 7.2

Gracias a las amplias conexiones de esta estructura con otras áreas cerebrales (como el sistema límbico, protuberancia, mesencéfalo, entre otras) permite vincular estímulos viscerales y emocionales con conductas efectoras endocrinas. El hipotálamo neuroendocrino actúa como una interfaz principal entre el sistema nervioso central y el resto del cuerpo.

El hipotálamo es un órgano esencial ya que regula el medio interno mediante acciones autonómicas, endócrinas y conductuales. Las funciones hipotalámicas son indispensables para la homeostasis del organismo y todas ellas representan una respuesta particular a un estímulo característico. Se pueden resumir de la siguiente manera:

- 1- Regulación de la temperatura corporal: la porción anterior del hipotálamo se encarga de la respuesta al calor, mientras que el hipotálamo posterior se encarga de la respuesta al frío.
- 2- Control neuroendócrino de catecolaminas, oxitocina, vasopresina, TSH (hormona estimulante de tiroides), ACTH (adrenocorticotropina),  $\beta$ -LPH, FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante), PRL (prolactina) y GH (hormona de crecimiento).
- 3- Comportamiento “apetitivo”: sed, hambre y comportamiento sexual.
- 4- Reacciones de defensa: se considera al hipotálamo como un centro integrador importante de la actividad emocional, el cual está normalmente inhibido por los centros superiores.
- 5- Control de ritmos corporales: cabe destacar la importancia del núcleo supraquiasmático en la generación de los ritmos circadianos.

En este capítulo nos centraremos en la función del hipotálamo como coordinador de acciones endócrinas a través del control de la función hipofisaria. Los axones de algunas neuronas hipotalámicas especializadas terminan en el espacio

perivascular de los capilares de dos zonas carentes de barrera hematoencefálica: la neurohipófisis y la eminencia media, donde liberan mediadores químicos que pasan a circulación. Por lo que podemos dividir a las neuronas hipotalámicas neuroendocrinas en:

1- Neuronas magnocelulares: sus somas constituyen los núcleos supraóptico y paraventricular (hipotálamo anterior). Sus axones contienen vesículas que almacenan oxitocina (OCT) y hormona antidiurética (también conocida como vasopresina o por sus siglas ADH) y se encuentran en la neurohipófisis (gránulos secretores llamados corpúsculos de Herring) desde donde estas hormonas pasan a la circulación sistémica para alcanzar sus principales órganos blancos: riñón, útero y glándulas mamarias. Estas neuronas reciben aferencias a través de sus dendritas que controlan su funcionamiento. En sus somas se sintetizan los propéptidos de ambas hormonas con un peso molecular aproximadamente 12kDa. Estas proteínas son transportadas por el flujo axónico en estas vesículas donde se escinde en nonapéptidos activo con un puente disulfuro, generando así la OCT y ADH.

En la Figura 7.3 se muestra la proteína que contiene a la oxitocina, junto con otros péptidos como el péptido señal (PS), necesario para su síntesis en el retículo endoplasmático rugoso, la neurofisina I y un glucopéptido. Debajo se puede ver la secuencia de aminoácidos de la oxitocina y su puente disulfuro conectando dos de sus residuos de cisteína.

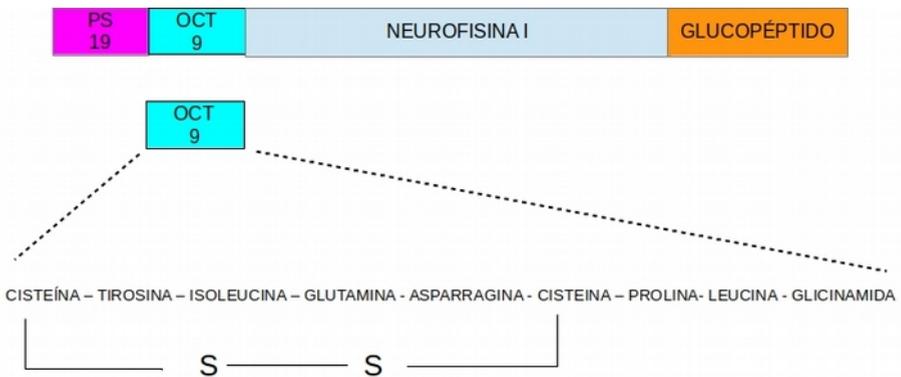


Figura 7.3

El otro péptido producido por la neurohipófisis es la vasopresina, que también se encuentra dentro de un péptido de peso molecular aproximado 17 kDa, unido a un péptido señal de 19 aminoácidos, la neurofisina II y un glucopéptido conocido como copeptina. En la Figura 7.4, se muestran estas estructuras y la secuencia de aminoácidos de la la hormona ADH.

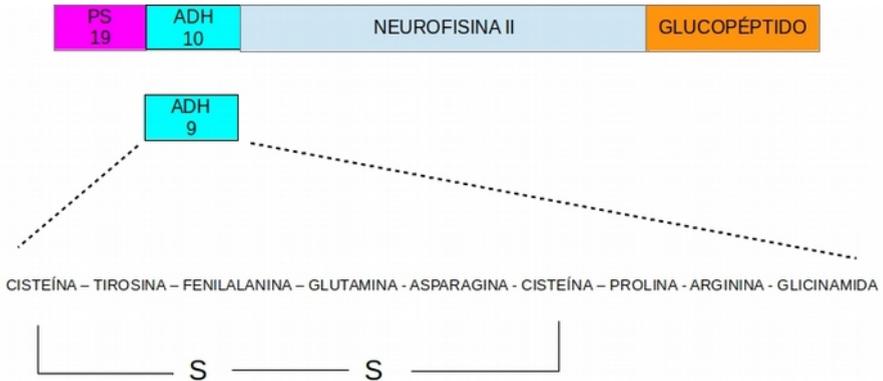


Figura 7.4

2- Neuronas parvocelulares: se encuentran en el hipotálamo mediobasal. Secretan factores liberadores o inhibidores hipotalámicos hacia la eminencia media que conecta con la adenohipófisis a través del sistema porta hipofisario, los cuales actúan sobre las distintas poblaciones celulares del lóbulo anterior de la hipófisis modulando su secreción. Estos factores son en su mayoría péptidos con excepción del factor inhibidor de la prolactina, que es el neurotransmisor dopamina, de la familia de las catecolamina. Los factores hipotalámicos son:

- Hormona liberadora de corticotropina o CRH
- Hormona liberadora de tirotropina o TRH
- Hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH
- Hormona liberadora de prolactina o PrRH
- Hormona inhibidora de prolactina, PrIH o dopamina
- Hormona liberadora de GH o GHRH
- Hormona inhibidora de GH, GHIH o somatostatina
- Hormona estimuladora de hormona melanocito estimulante o MSHRH
- Hormona inhibidora de hormona melanocito estimulante o MSHIH

Ambos grupos de neuronas, magnocelulares y parvocelulares, producen la liberación de mediadores químicos por la descarga de un potencial de acción pero en vez de ser liberado al espacio sináptico, son liberados a la sangre para llegar a su célula blanco que se encuentra más alejada, lo que se denomina transmisión neurohumoral.

A su vez, el hipotálamo posee receptores para hormonas circulantes que regulan su actividad. Existe un grupo de neuronas hipotalámicas que poseen receptores hormonales para el control de la función hipofisaria mediante retroalimentación. Por ejemplo, las neuronas del núcleo paraventricular expresan receptores para esteroides suprarrenales con los cuales regulan la secreción de ACTH reduciendo

la liberación de CRH hacia las células corticotropas. Por otro lado, existen neuronas hipotalámicas con receptores para insulina por lo cual se cree que están involucradas en la regulación de la ingesta (control conductual), otras neuronas con receptores para angiotensina o para el péptido natriurético auricular que le informan sobre la volemia, lo que interviene en el mecanismo de la sed y en la liberación de ADH.

También existen receptores para citocinas a nivel hipotalámico lo que demuestra la relación que tiene éste con el sistema inmunológico. Ante la presencia de distintas noxas el organismo produce pirógenos endógenos como IL1, IL6, FNT que estimulan neuronas termosensibles a nivel del centro termorregulador hipotalámico para que produzcan prostaglandinas que generan una reacomodación del punto de ajuste de este centro, encargado de mantener la temperatura corporal constante hacia una mayor temperatura, produciendo la respuesta corporal que conocemos como fiebre donde se activa el hipotálamo posterior encargado de la producción de calor .

Las múltiples funciones reguladoras neuroendocrinas del hipotálamo nos permiten entender de qué manera la secreción endocrina se ajusta y adapta a las exigencias del entorno cambiante.

## **7.2. HIPÓFISIS**

La hipófisis es un órgano endocrino que regula el crecimiento, el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, y el mantenimiento y desarrollo de glándulas de secreción interna (gónadas, tiroides y corteza suprarrenal), también actúa en el mecanismo de control de la diuresis, el parto y la lactancia. Esta glándula es regulada por el hipotálamo conformando la unidad hipotálamo-hipofisaria esencial para la coordinación de las funciones del organismo con su medio externo. La hipófisis está situada en la silla turca del esfenoides, separada del cráneo por la tienda de la hipófisis, una membrana meníngea, la cual está atravesada por el tallo hipofisario que une la hipófisis al hipotálamo. Pesa en una persona adulta entre 500-900 mg, aunque puede duplicarse durante el embarazo. Según su origen embriológico podemos diferenciar en la hipófisis dos partes: la adenohipófisis de origen epitelial, que deriva de la bolsa de Rathke (evaginación del ectodermo de la región bucofaríngea primitiva); y la neurohipófisis que se origina de una evaginación del piso del tercer ventrículo, es decir, el hipotálamo.

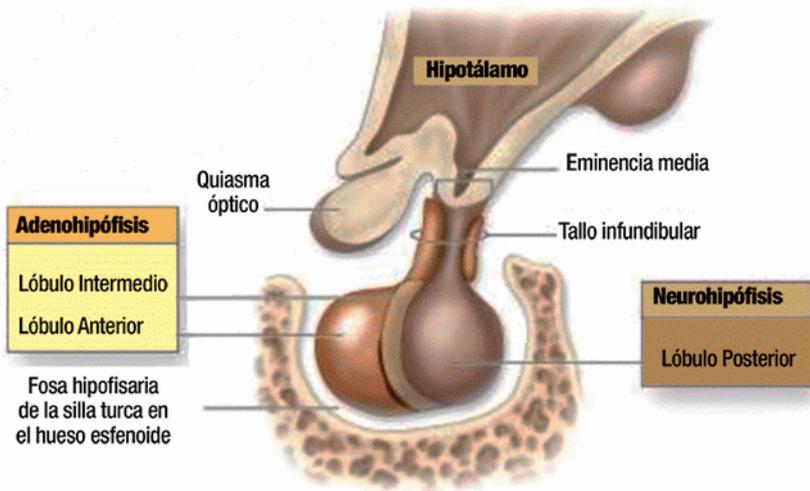


Figura 7.5

La adenohipófisis está formada a su vez por tres partes: la pars distalis, donde se encuentran mayormente las células secretoras, la pars intermedia que suele ser atrófica en el ser humano, y la pars tuberalis que rodea a la eminencia media y al tallo neural. El lóbulo anterior de la glándula pituitaria está compuesto principalmente por cordones celulares entrelazados y una red extensa de capilares sinusoides. El endotelio de tales vasos finos es fenestrado, similar al de otros órganos endócrinos. Las células contienen gránulos de hormona almacenada, los cuales son expulsados de ellas por exocitosis. También contiene células foliculoestrelladas que envían prolongaciones entre las células secretoras granuladas. Dichas células generan factores paracrinos que regulan el crecimiento y la función de las células secretoras. De ese modo, el lóbulo anterior puede ajustar la proporción relativa de tipos de células secretoras para satisfacer diferentes exigencias en cuanto a hormonas durante las distintas etapas de la vida. Las hormonas secretadas por el lóbulo anterior de la hipófisis se pueden agrupar en tres grupos según su estructura química:

### 7.2.1 Hormonas Glucoproteicas

TSH o tirotrófina, FSH u hormona folículo estimulante y LH u hormona luteinizante. Estas hormonas están formadas por una proteína constituida por dos subunidades alfa y beta. Las subunidades beta de las tres hormonas mencionadas se conocen como TSHB, FSHB y LHB. Estas subunidades se hallan glucosiladas. La subunidad alfa conocida como glucoproteína hormonal alfa o CGA es una cadena común a las tres hormonas mencionadas y también para la GCH o gonadotrofina coriónica humana. Esta última no es producida por hipófisis sino por el

sincitiotrofoblasto. La CGA es codificada por el mismo gen para todas las hormonas y también se halla glicosilada. En cambio la subunidad beta es codificada por genes distintos. Varían también por sus puntos de glicosilación: aminoácidos 50 para LHB, 43 para TSHB y dos glicosilaciones en posición 25 y 42 para FSHB.

Las cadenas FSHB y LHB tienen un péptido señal (PS) que se elimina, de la misma manera que en la subunidad CGA. Luego FSHB y CGA, igual que LHB y CGA se unen por puente de disulfuro, Figura 7.6.

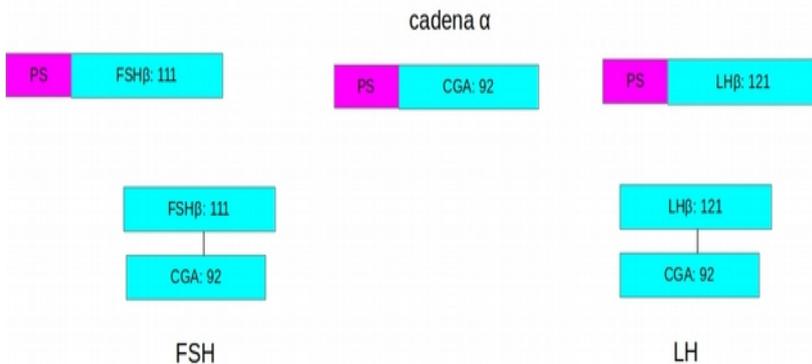


Figura 7.6

La cadena TSHB tiene un péptido señal y un propéptido que se eliminan y luego se une por puente disulfuro con la subunidad CGA

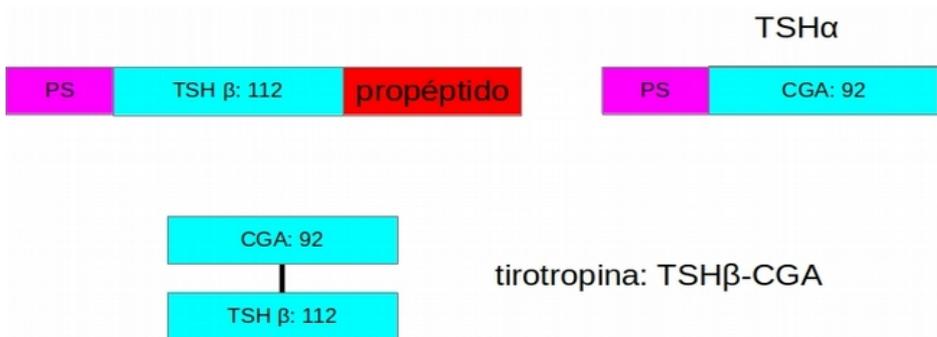


Figura 7.7

### 7.2.2 Hormonas Péptidicas

La hormona de crecimiento, somatotrofina o GH es una hormona de estructura proteica, sin aminoácidos glicosilados y formada por una sola cadena

polipeptídica, derivada de un precursor a la que se le elimina un péptido señal. Tiene un peso molecular aproximado de 20 KDa, Figura 7.8.

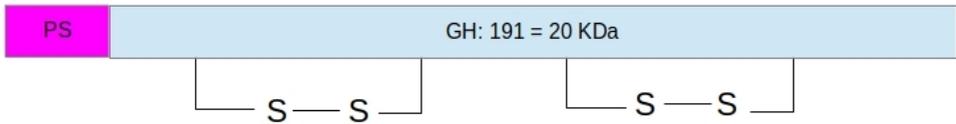


Figura 7.8

Prolactina o PRL, formadas aproximadamente por 200 aminoácidos, derivada de un precursor con un péptido señal, Figura 7.9. Es similar a la somatotrofina coriónica humana, una hormona producida durante el embarazo, pero que interactúa con receptores de prolactina y no de hormona de crecimiento.



Figura 7.9

### 7.2.3 Hormonas derivadas de proopiomelanocortina

La proopiomelanocortina (POMC) es una proteína que da origen por hidrólisis a diversas hormonas de estructura polipeptídica, Figura 7.10.

La ACTH o corticotrofina, hormona de 39 aminoácidos que actúa sobre la corteza suprarrenal.

Las hormonas melanocito estimulante de la cual hay tres tipos  $MSH\alpha$ ,  $MSH\beta$  y  $MSH\gamma$ . Son hormonas que interviene en la pigmentación de la piel.

La lipotropina es una hormona peptídica que actúa incrementando los ácidos grasos libres. La metencefalina es un inmunomodulador y la endorfina es considerada la hormona del bienestar.

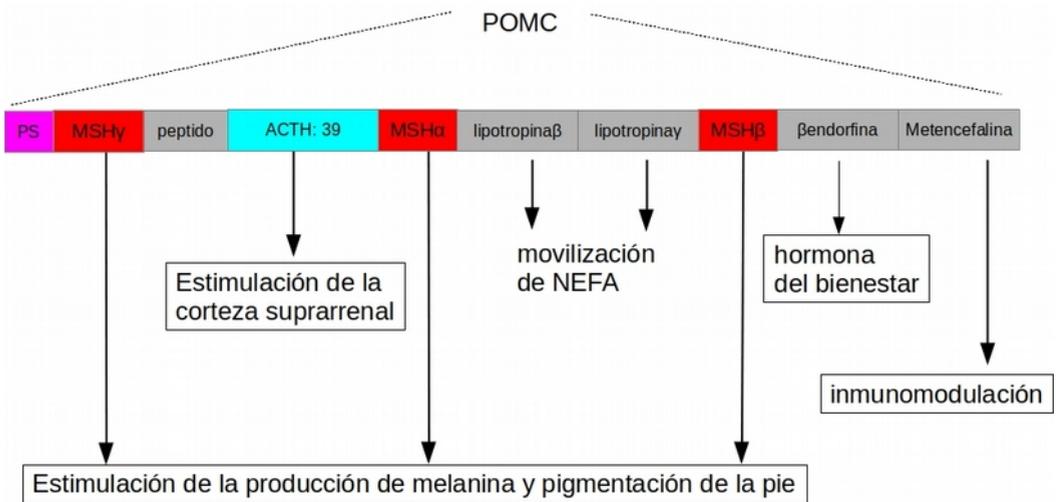


Figura 7.10

Cada una de estas hormonas es secretada por un grupo de células diferenciadas ubicadas en la pars distalis de la adenohipófisis:

- Las células somatotropas (acidófilas) son las más abundantes y producen GH.
- Las células mamotropas (acidófilas) producen PRL. Aumentan con el embarazo y la lactancia.
- Las células corticotropas (basófilas): secretan ACTH.
- Las células gonadotropas (basófilas): secretan FSH y LH.
- Las células tirotropas (basófilas): son las más escasas y secretan TSH.

Las trofinas hipofisarias u hormonas tróficas (HT), son liberadas por la hipófisis ante el estímulo de las hormonas liberadoras del hipotálamo (RH). Estas HT actúan sobre otra glándula de secreción interna (G2) la que produce otra hormona (H) que actuará sobre la célula target (T). Otras hormonas hipofisarias son liberadas ante el estímulo de factores liberadores hipotalámicos (RH), pero actúan directamente sobre el tejido target (T). En la Figura 7.11 se muestran estos tipos hormonales.

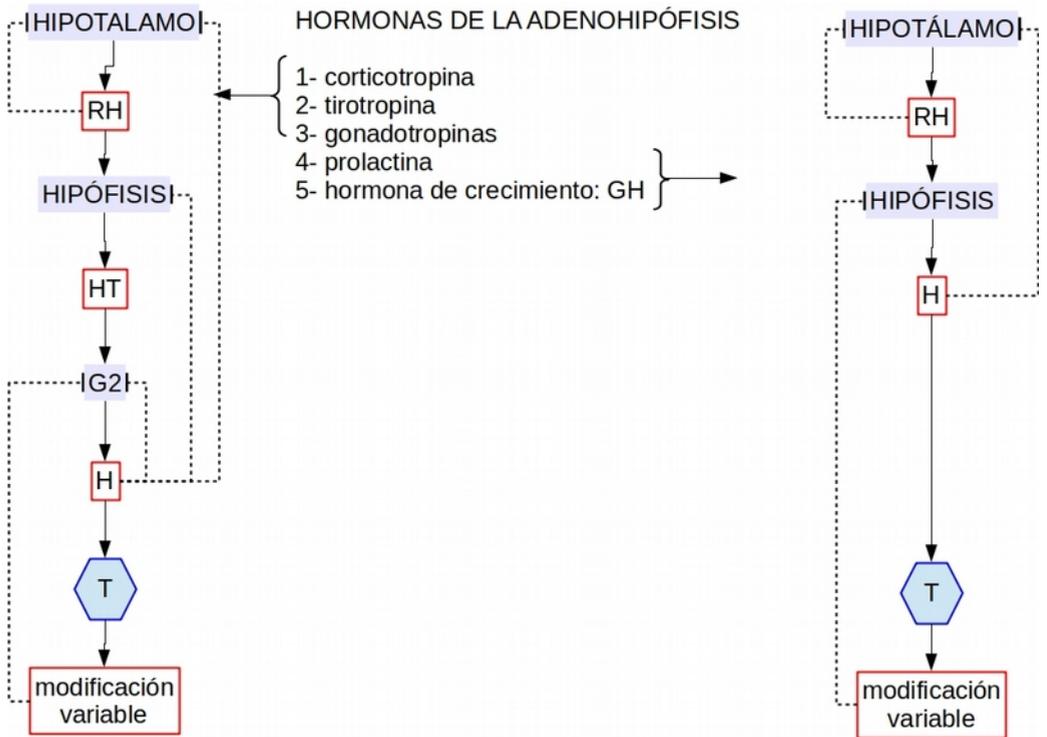


Figura 7.11

Dentro del grupo hormonas hipofisarias que actúan directamente sobre el tejido target encontramos a la GH que actúa directamente sobre tejidos periféricos como hueso, músculo e hígado. De la misma manera actúa la PRL, fundamentalmente sobre la glándula mamaria. En cambio las demás actúan sobre una glándula periférica y sólo indirectamente sobre los tejidos blanco.

La TSH actúa sobre la glándula tiroides, la que produce hormonas tiroideas en respuesta al estímulo. La ACTH tiene su acción sobre la corteza suprarrenal, la que responde con la secreción de glucocorticoides y esteroides adrenales. La FSH y LH actúan sobre las gónadas regulando la secreción de hormonas sexuales y la proliferación y maduración de las gametas.

Estos sistemas constituyen ejes que son controlados por mecanismos de retroalimentación largos y cortos, negativos o positivos. La retroalimentación es la propiedad de los sistemas cibernéticos, vivos o mecánicos, por la cual las consecuencias de la acción de un sistema, es decir su salida, son transmitidas de vuelta al sistema como parte de la entrada, influyéndolo. Se dice que esta es negativa cuando el sistema tiende a mantener la constancia de la variable, es decir mantenerla dentro de la placa homeostática. Esto es lo que pasa con la mayoría de

los ejes hipotálamo-hipofisarios, ya que la secreción de una de hormona liberadora hipotalámica esta modulada por la cantidad de hormona trófica liberada por la adenohipófisis o por el nivel de la hormona secretada por la glándula periférica. Es decir, a modo de ejemplo si hay una gran cantidad de TSH circulante, la cual está estimulando a su vez a la glándula tiroides para que secrete hormonas tiroideas, estas hormonas ejercerán una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo para que disminuya la secreción de TRH que es la que está dando origen al aumento de secreción de TSH y así mantener niveles normales de estas hormonas en sangre y por lo tanto una adecuada estimulación de la glándula tiroides.

Por otro lado, la retroalimentación positiva es la propiedad de las salidas de actuar sobre las entradas tendiendo a acentuar la desviación desde el punto de partida, generando un círculo vicioso de alejamiento progresivo del valor óptimo. Es menos frecuente este mecanismo en el organismo humano y sucede en ciertas situaciones puntuales como la coagulación de la sangre o la liberación de oxitocina durante el parto y la lactancia. Por ejemplo durante la lactancia, la succión del pezón por el niño produce oxitocina, que a su vez permite la secreción de la leche; cuanto más se succiona, más oxitocina se libera y más leche es secretada. Es decir que hasta que el estímulo no cesa (la succión del pezón y el llanto del niño en el caso del reflejo eyecto lácteo o la distensión vaginal en el caso del parto) la secreción de oxitocina irá en aumento.

Por otro lado, los mecanismos de retroalimentación son largos cuando el nivel de la hormona circulante secretada por la glándula periférica (tiroxina, cortisol, estrógenos, testosterona) actúa directamente sobre la adenohipófisis o sobre el hipotálamo. Cortos cuando la hormona adenohipofisaria actúa sobre la secreción hipotalámica que la modula, y ultracortos cuando pueden regular su propia liberación, Figura 7.12.

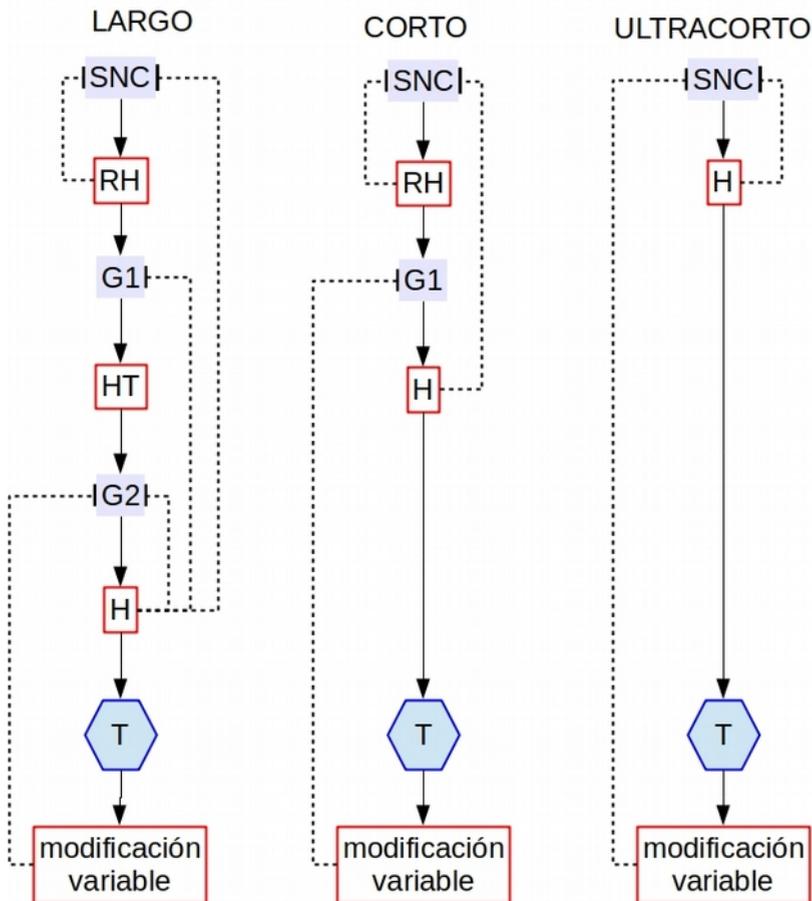


Figura 7.12

El lóbulo posterior de la hipófisis o neurohipófisis está formada por el proceso infundibular o lóbulo neural, el tallo neural constituido principalmente por los axones de las neuronas que conforman el núcleo supraóptico y paraventricular, y por la eminencia media donde se dan las relaciones neurohemáticas. En la neurohipófisis, se observa que las terminaciones de los axones supraópticos y paraventriculares están en estrecha relación con los vasos sanguíneos. Es el lugar de liberación de las hormonas antidiurética y oxitocina. También se detectan pituiticos o células estrelladas que son astrocitos modificados.

La conexión neurovascular entre la unidad hipotálamo-hipofisaria y la circulación sistémica, necesaria para que las hormonas hipofisarias lleguen a sus tejidos diana, se hace a través de las ramas hipofisarias de la carótida interna que

constituyen los sistemas porta hipotálamo-hipofisarios que se dividen largo y corto.

-Sistema porta largo: la arteria hipofisaria superior se ramifica en un plexo primario en la región de la eminencia media y desde allí forma vasos venosos que transitan por el tallo hipofisario y al llegar al lóbulo anterior se vuelve a ramificar en un nuevo plexo capilar secundario.

-Sistema portal corto: la arteria hipofisaria inferior se dirige hacia la neurohipófisis y allí se ramifica en unos pocos vasos formando el plexo capilar primario que se reune para dirigirse a la adenohipófisis donde vuelve a capilarizarse en una red secundaria.

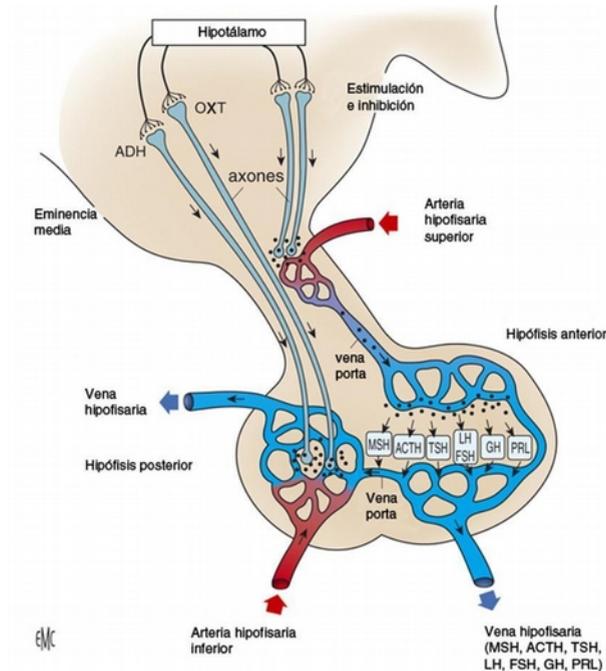


Figura 7.13

El sistema portal largo es la principal vía de regulación entre hipotálamo y adenohipófisis. Su interrupción provoca una desconexión funcional adenohipofisaria pero no la necrosis de esta parte de la glándula, ya que la circulación nutricia le llega a través del sistema portal corto.

### 7.3. Ejes hipotálamo hipofisarios

Introducidos los órganos centrales del sistema neuroendocrino pasaremos a una breve descripción de sus ejes. En la Figura 7.14 se muestra las hormonas que relacionan hipotálamo con adeno y neurohipófisis, así como la relación de éstas ultimas con las diferentes glándulas periféricas. Un conjunto de hormonas que relaciona hipotálamo-hipófisis-glandula periférica, lo llamamos eje. Existen básicamente tres ejes: hipotálamo-hipofiso-tiroideo, hipotálamo-hipofiso-gonadal e hipotálamo-hipofiso-adrenal.

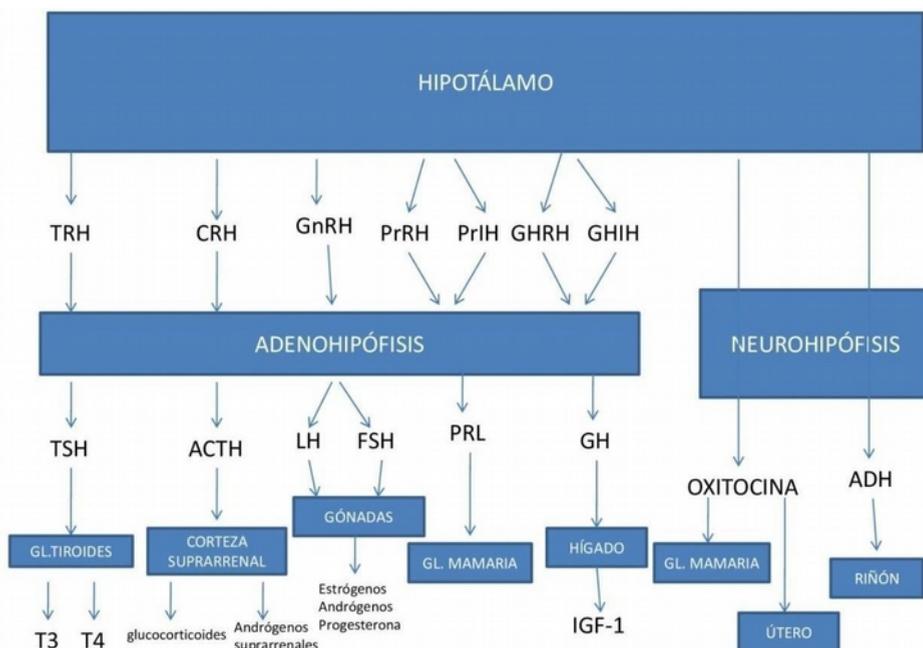


Figura 7.14

#### 7.3.1 Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo

El hipotálamo secreta la TRH ante estímulos como el frío, niveles bajos de T3 y señales periféricas que mantienen la homeostasis energética, como la leptina y la insulina. Contrariamente, en cambio en situaciones de ayuno y restricción de alimentos la liberación de TRH disminuye, reduciéndose la tasa del metabolismo y la degradación de reservas energéticas. La TRH estimula a las células tirotropas de la adenohipófisis que van a secretar la TSH, la cual va a actuar sobre la glándula tiroides estimulando la producción de hormonas tiroideas, triyodotironina o T3 y tiroxina o T4 a partir de su proteína precursora: la

tiroglobulina y de yodo proveniente de la dieta. Esta síntesis se hace sobre el aminoácido tirosina al que se adiciona yodo para formar residuos monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), que luego se combinan para dar T3 y T4. La T3 y T4 aumentan el consumo de oxígeno y el metabolismo basal, ya que estimulan la síntesis proteica, el consumo de glucosa, lípidos y aminoácidos, entre otras funciones. La Figura 7.15 representa esquemáticamente los principales componentes del eje detallado.

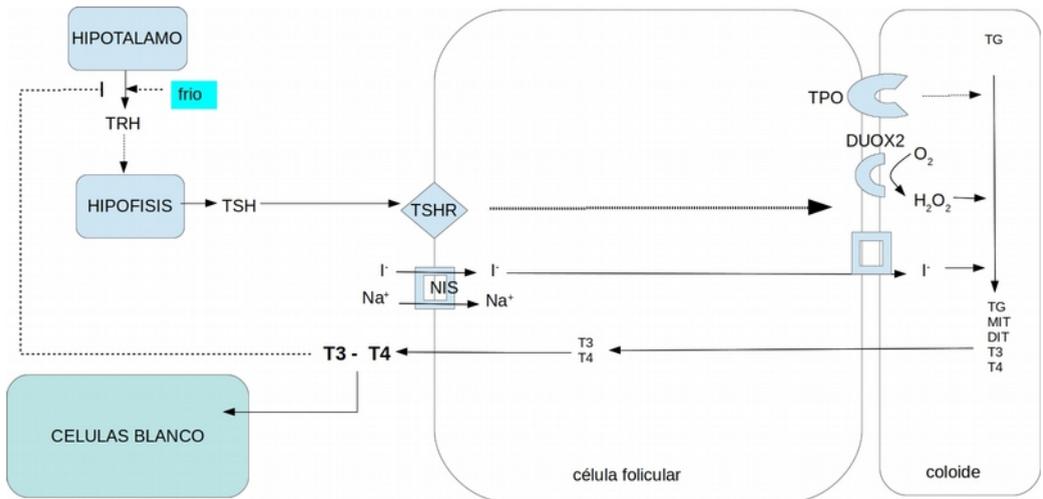


Figura 7.15

Receptores de tiroxina en cerebro: según la base de datos The human protein atlas, en el cerebro hay una alta expresión de receptores de tiroxina alfa, como lo muestra el mapa de expresión de esta base, Figura 7.16. Estos gráficos muestran la expresión de RNAm y proteínas como dos barras horizontales, hacia la izquierda y hacia la derecha. Cada órgano ocupa una línea el cerebro es el primero de esta lista. Además si se profundiza un poco en la base de datos se puede comprobar que la mayor expresión se halla en las neuronas y no en células endoteliales o de la glia

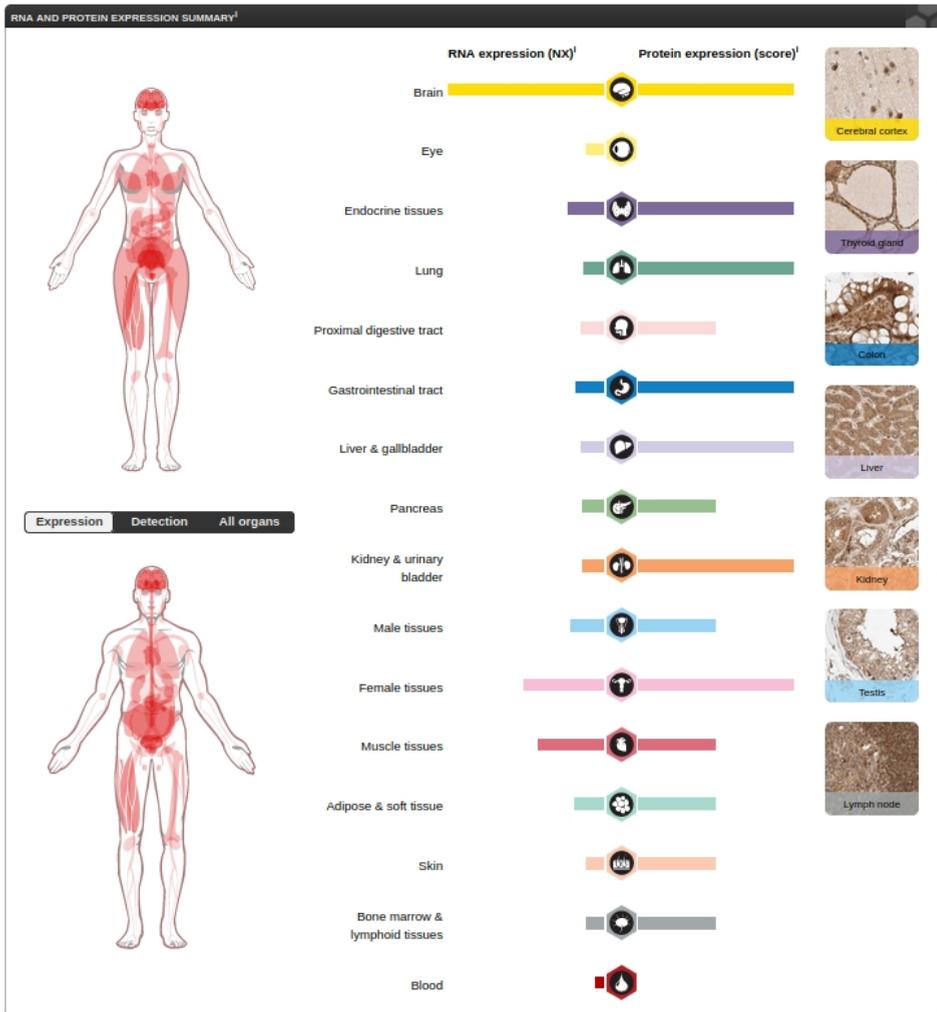


Figura 7.16

### 7.3.2 Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

La liberación de GnRH por el hipotálamo estimula la secreción de FSH y LH por las células gonadotropas de la adenohipófisis, las cuales van a actuar sobre las gónadas: ovario o testículo, aumentando la síntesis de estrógenos y andrógenos a partir de colesterol, Figura 7.17.

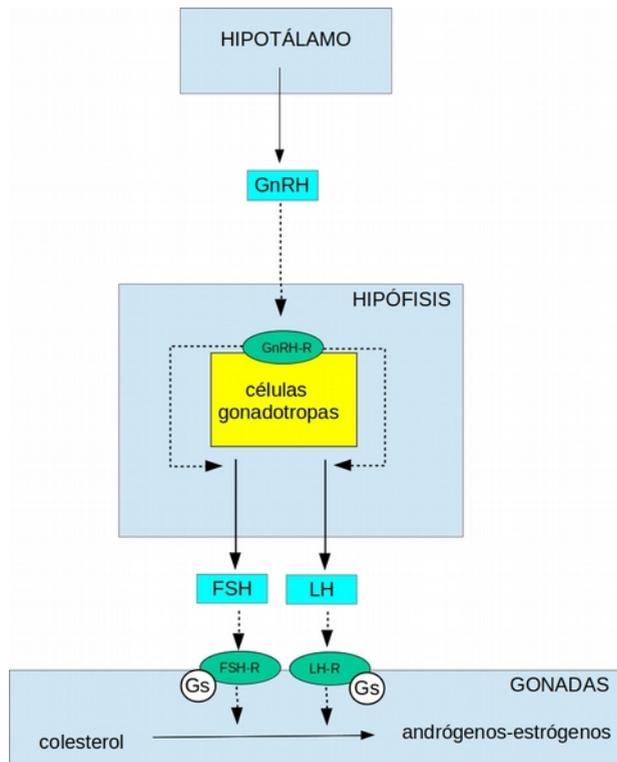


Figura 7.17

Específicamente la LH estimula la producción de testosterona por las células de Leydig del testículo y por las células de la teca del folículo ovárico. En la mujer la LH también es importante para que se produzca la ovulación y para la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. La FSH estimula el crecimiento y desarrollo de los folículos, y permite la conversión de la testosterona, sintetizada por las células de la teca, en estradiol por las células de la granulosa de los folículos preovulatorios. En el hombre la FSH estimula las células de Sertoli, que proveen sostén y nutrición a las células germinales.

En cerebro se ha detectada alta expresión proteica de receptores de estrógenos especialmente a nivel proteico, Figura 7.18 .

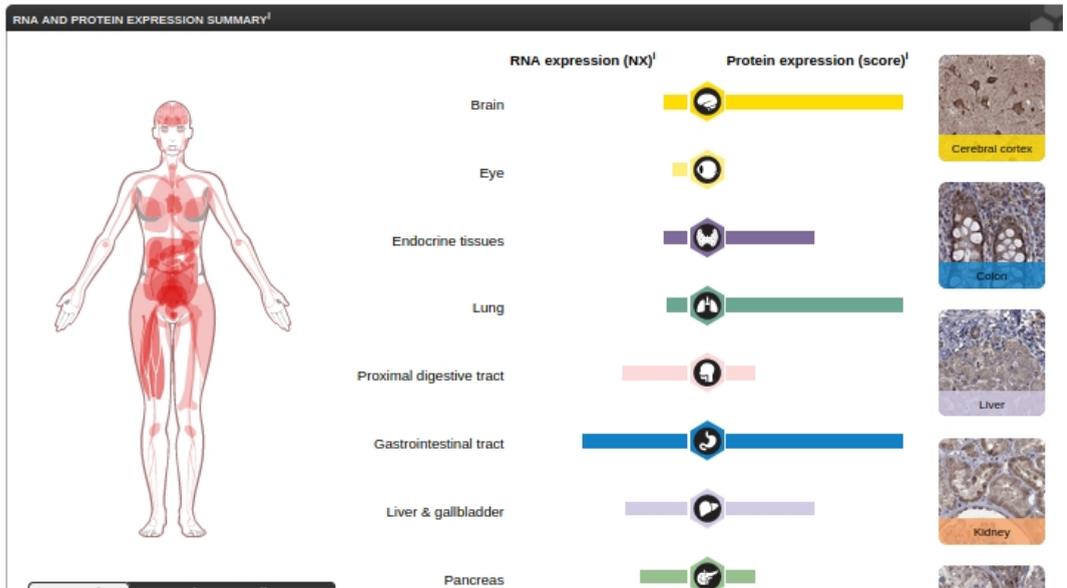


Figura 7.18

Y su expresión se concentra sobre neuronas, sin presencia en células endoteliales, de la glia, o en el neuropilo.

Sin embargo del receptor de esteroides tipo 2, la expresión es casi nula, Figura 7.19.

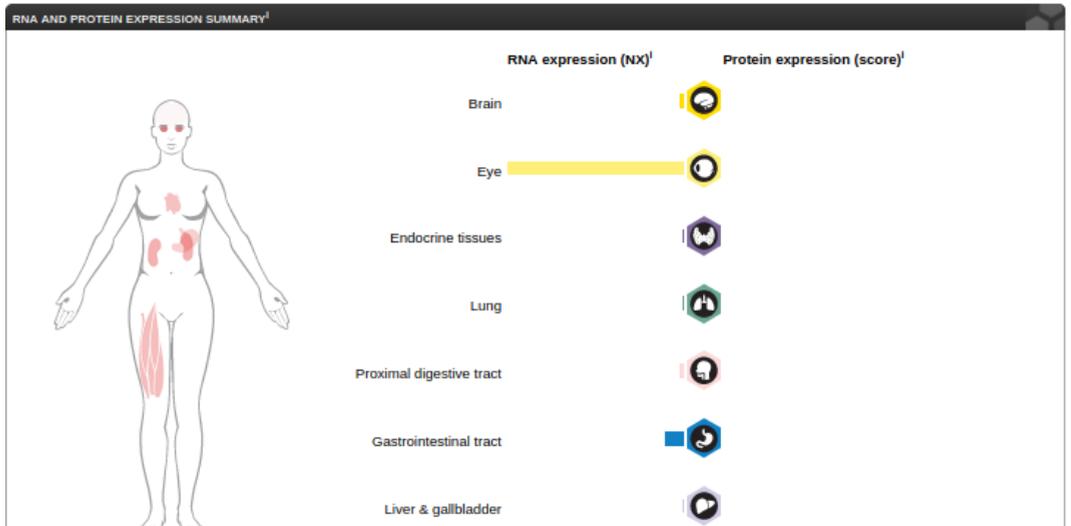


Figura 7.19

### 7.3.3 Eje hipotálamo-hipófiso-prolactina

La secreción de prolactina (PRL) por las células lactotropas de la adenohipófisis es regulada por el hipotálamo a través de la secreción de PrRH y dopamina, Figura 7.20.

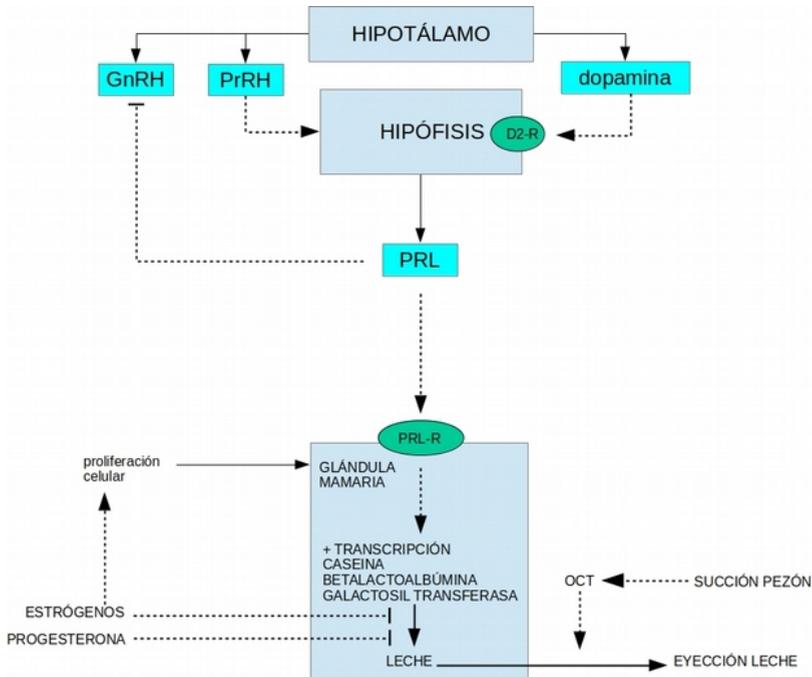


Figura 7.20

Su órgano blanco es la glándula mamaria donde aumenta la síntesis de proteínas de la leche: caseína, betalactoalbúmina y galactosil transferasa que sintetiza lactosa. Durante el embarazo los estrógenos y progestágenos acondicionan la mama para la lactancia pero impiden la acción de la prolactina, y por ende la producción de leche. Es importante destacar que en situaciones fisiológicas como durante la lactancia donde la secreción de prolactina está aumentada, se inhibe la liberación de GnRH por el hipotálamo, lo que detiene el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico y como consecuencia no se produce la ovulación mientras se mantenga la lactancia.

La base HPA no muestra expresión de proteínas para el receptor de prolactina en ningún órgano. Esto ocurre cuando el laboratorio donde se realizó el estudio carece de anticuerpos para demostrar la presencia por inmunohistoquímica. Sin embargo como se puede ver en la Figura 7.21, la mayor expresión de RNAm se halla en cerebro.



Figura 7.21

### 7.3.4 Eje hipotálamo-hipófiso-GH

Las células somatotropas de la adenohipófisis secretan la hormona de crecimiento o somatotropina (GH) ante la estimulación de estas células por el factor hipotalámico GHRH o se inhibe su secreción por la acción de la somatostatina (SST) de origen hipotalámico. Ambas hormonas hipotalámicas hacen efecto en las células somatotropas a través de receptores de membrana, GHRH-R y SST-R, Figura 7.22.

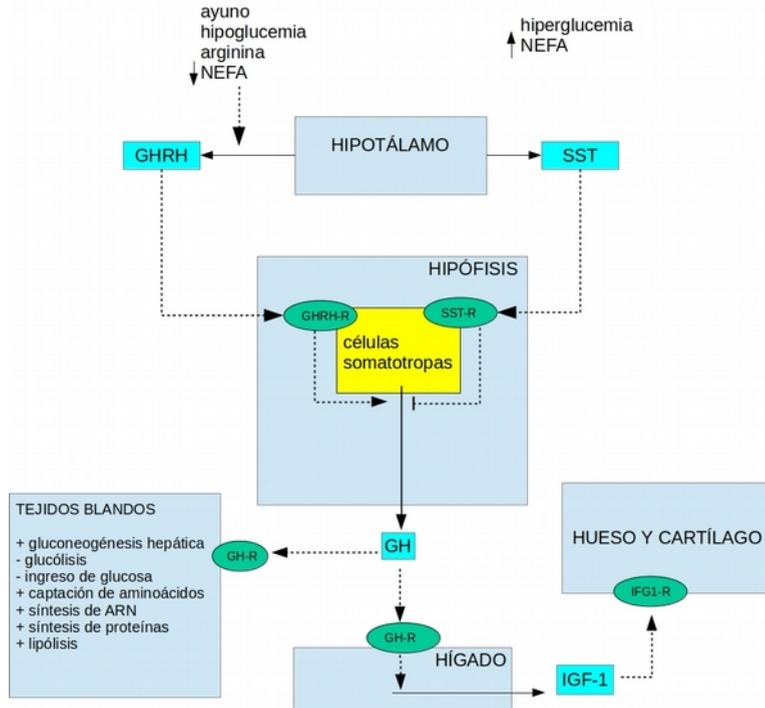


Figura 7.22

La GH es una hormona de acción hiperglucemiante, es decir que junto a las catecolaminas y el glucagón permiten la liberación de glucosa desde el hígado hacia la sangre cuando ésta es requerida, por ejemplo durante el ayuno. La GH también estimula la síntesis de ARN y de proteínas y durante el ayuno activa la lipólisis como fuente energética. Es entendible entonces que uno de los estímulos para su secreción a través de la liberación hipotalámica de GHRH sea el ejercicio y el ayuno (hipoglucemia y baja cantidad de ácidos grasos libres) y que por el contrario la hiperglucemia y una alta cantidad de ácidos grasos libres estimulan la liberación de somatostatina por el hipotálamo inhibiendo así la liberación de GH. La GH estimula la liberación de IGF-1, también conocido como factor insulino simil-1 o somatomedina C, factor polipeptídicos de crecimiento secretado principalmente por el hígado, que median el efecto de la GH sobre distintos tejidos como hueso y cartílago. La IGF-1 puede actuar tanto en receptores específicos como sobre los receptores de insulina, estimulando el consumo de glucosa, la osificación y el desarrollo muscular, al mismo tiempo que inhibe la apoptosis.

En cerebro hay baja expresión de RNAm para el receptor de GH, sin embargo tiene buena expresión proteica y ésta se concentra en los sumas neuronales. Como se ve en la Figura 7.23, el hipocampo es el principal sitio de localización. La

misma figura no muestra expresión en hipotálamo, pero se debe a que no hay información al respecto. Esto se evidencia por la expresión N/A.

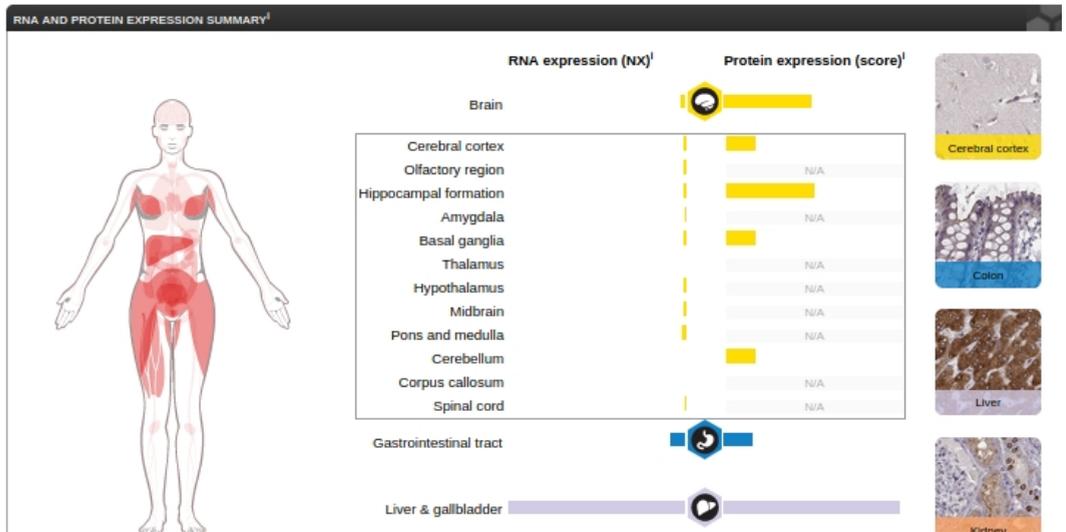


Figura 7.23

### 7.3.5 Eje hipotálamo-hipófiso-oxitocina

La oxitocina, sintetizada a nivel hipotalámico (especialmente por el núcleo supraóptico) y secretada a nivel del lóbulo posterior de la hipófisis, llega a sus órganos blancos a través de la sangre. La glándula mamaria es uno de los blancos de la oxitocina, donde interviene en el reflejo eyectolácteo ya que la succión del pezón estimula la secreción de oxitocina, la cual produce la contracción de las células mioepiteliales del alvéolo mamario. Otro órgano blanco es el útero. La distensión vaginal genera liberación de oxitocina, la cual produce la contracción de la musculatura lisa uterina, por lo que interviene en el parto (reflejo neuroendocrino del parto).

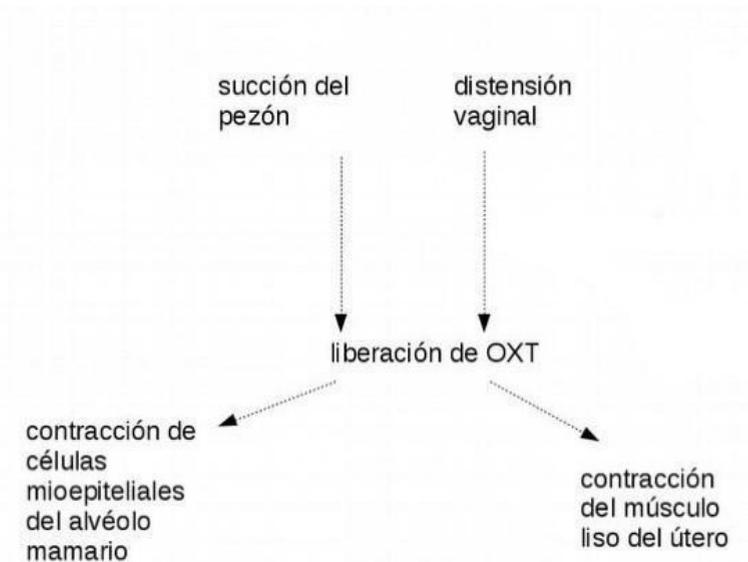


Figura 7.24

Se ha demostrado la presencia de RNAm del receptor de oxitocina en diversos sectores del sistema nervioso, incluyendo el hipotálamo. De esta manera realiza un proceso de retroalimentación ultracorto de control de su secreción. Por supuesto que su mayor expresión se halla en glándula mamaria y menos en endometrio, Figura 7.25.

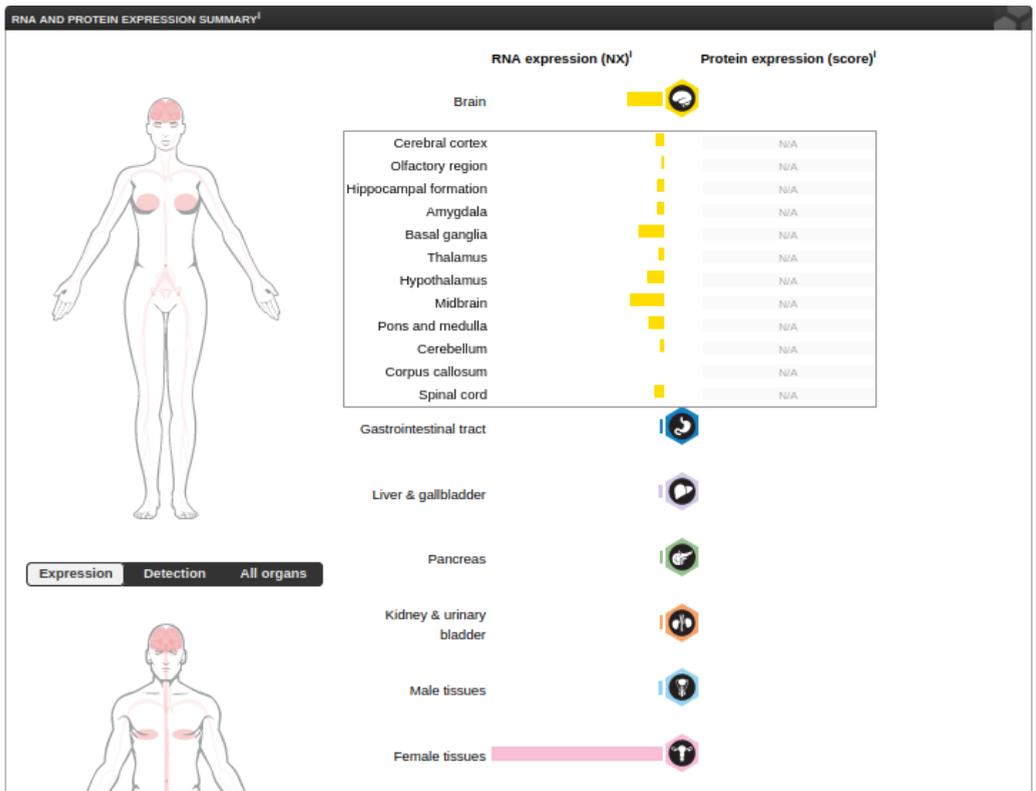


Figura 7.25

### 7.3.6 Eje hipotálamo-hipófiso-ADH

La hormona antidiurética o arginina vasopresina, es sintetizada especialmente en el núcleo paraventricular y liberada a nivel de la neurohipófisis junto a otro péptido, la neurofisisina II. Produce vasoconstricción periférica y permite la reabsorción de agua a nivel renal por estimular la expresión de acuaporina 2 en la membrana luminal de las células principales del túbulo colector y las aquaporinas 3 y 4 en la membrana basolateral. Los estímulos para su secreción están relacionados con la disminución del volumen circulante efectivo y con el aumento de la osmolaridad plasmática. Esta última variable es sensada por osmorreceptores a nivel hipotalámico al mismo tiempo que producen la sensación de sed.

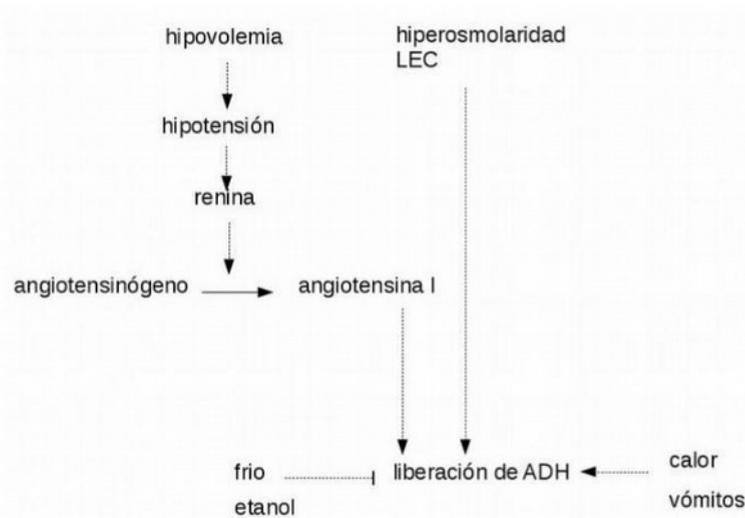


Figura 7.26

También son estímulos de su secreción el ejercicio, el calor y los vómitos. Inhiben su secreción el frío y el etanol. La ingesta de agua y los mecanismos de concentración de la orina son las dos variables fisiológicas de mayor importancia en la regulación del agua corporal total y ambas están gobernadas por el hipotálamo. Las neuronas osmorreceptoras se localizan en el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT), el órgano subfornical (OSF), la región preóptica medial y lateral, y el hipotálamo lateral y los núcleos supraóptico y paraventricular. Es importante destacar que el OVLT y el OSF, dos zonas carentes de barrera hematoencefálica, poseen receptores para angiotensina.

Respecto de los receptores de arginina vasopresina, existe poca expresión del receptor VPR2 en cerebro y está ausente el receptor VPR1a. Por su parte el Receptor V1b se demostró su presencia en células de la hipófisis anterior.

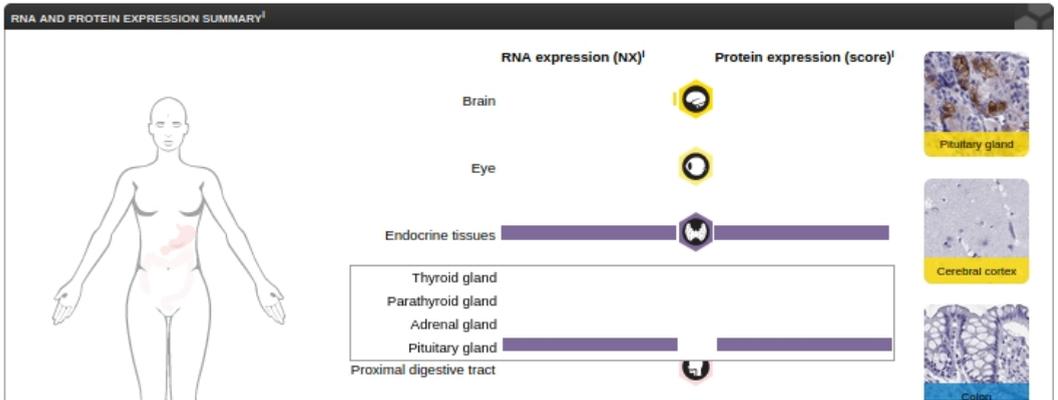


Figura 7.27

### 7.3.7 Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

El hipotálamo produce CRH que actúa sobre las células corticotropas del lóbulo anterior de la hipófisis estimulando la liberación de ACTH, la cual va actuar sobre la corteza suprarrenal estimulando la secreción de glucocorticoides por la zona fascicular y en menor medida de andrógenos por la zona reticular.

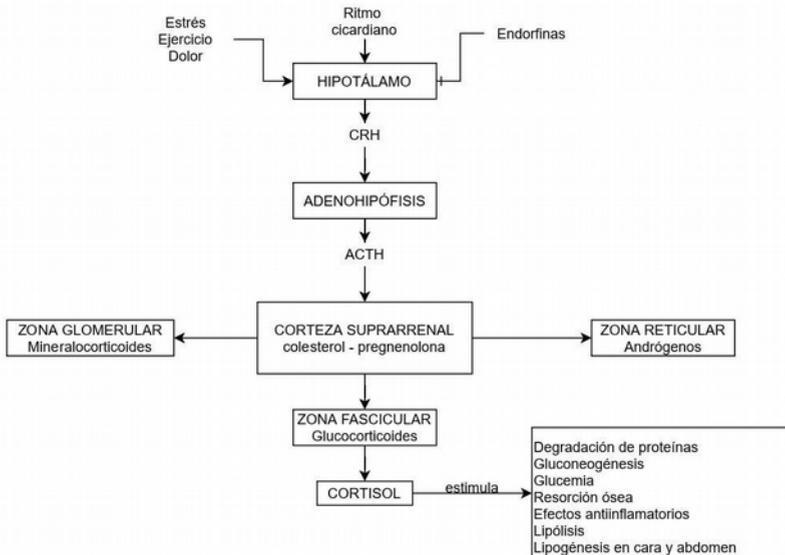


Figura 7.28

Los glucocorticoides, en especial el cortisol, se secretan ante el estrés tanto físico como emocional, el ejercicio, el dolor, la activación de la inmunidad celular, la hipoglucemia severa y disminuyen su secreción las endorfinas, Figura 7.28. Aún así, el cortisol presenta un ritmo circadiano característico. En una persona normal con períodos sueño-vigilia estables, se presenta con episodios secretorios a lo largo de las 24 horas. La concentración plasmática de cortisol es más alta al despertar y declina durante el día, hasta llegar a un mínimo durante la primera y segunda horas del sueño. Luego, sus niveles suben en forma gradual en las fases posteriores del sueño para volver a un máximo al despertar. Tiene su máximo aproximadamente entre las 4am y las 6am y su mínimo entre las 8pm y 10pm. El 95% circula unido a la transcortina, su proteína de transporte, siendo solo la fracción libre responsable de sus efectos.

Los glucocorticoides producen los siguientes efectos:

- Aumentan la degradación de proteínas y la conversión de aminoácidos a glucosa por aumento de la gluconeogénesis. Como consecuencia inducen balance nitrogenado negativo que conduce a debilidad muscular e hiperglucemia. Además disminuyen el ingreso de glucosa a las células, gracias a que inhibe la expresión de los transportadores de glucosa GLUT4 a nivel del músculo esquelético, tejido adiposo y miocardio. Este último efecto también lo ejerce inhibiendo la síntesis de insulina.
- Aumentan la resorción ósea y disminuyen la diferenciación de osteoblastos, por lo que prevalece la resorción ósea por sobre la formación, produciendo pérdida de tejido óseo y fragilidad ósea.
- Inhiben la fosfolipasa A2 que produce ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas y leucotrienos, compuestos que en la reacción inflamatoria favorecen el aumento de la permeabilidad vascular. También inhiben la acción de la histamina sobre los vasos sanguíneos. Ambas acciones generarán los efectos antiinflamatorios por lo que estos compuestos normalmente son conocidos.
- Activan la lipólisis a concentraciones bajas, pero también la lipogénesis en lugares específicos como cara y abdomen, generalmente ante concentraciones altas y prolongadas en el tiempo.

La secreción de mineralocorticoides por la zona glomerular es regulada por el sistema renina angiotensina aldosterona, aunque es necesaria la presencia de ACTH para su síntesis, ya que permite la conversión de colesterol en pregnenolona. Estos últimos, en especial la aldosterona, aumenta la reabsorción de sodio y estimula la secreción de potasio a nivel renal para aumentar la volemia y por ende la presión arterial.

Ante la acción de ACTH se estimulará el paso de colesterol a pregnenolona por acción de la enzima 20,22 desmolasa. La pregnenolona luego es transformada en

progesterona por acción de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la 4,5-isomerasa. La actividad enzimática 17-hidroxilasa forma a partir de pregnenolona y progesterona, 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona, respectivamente. La 17-hidroxipregnenolona se transformará en 17-hidroxiprogesterona, la que por acción de la enzima 21-hidroxilasa forma el 11-desoxicortisol que por hidroxilación en el carbono 11 forma luego el cortisol en una reacción catalizada por la enzima 11-hidroxilasa. El cortisol podrá ser transformado reversiblemente a cortisona, su forma inactiva, por acción de la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de la cual existen dos isoenzimas. Los glucocorticoides son inactivados por reducción del primer anillo del ciclopentanoperhidrofenantreno y luego conjugados con ácido glucurónico, por acción de la enzima glucuroniltransferasa, para su posterior excreción.

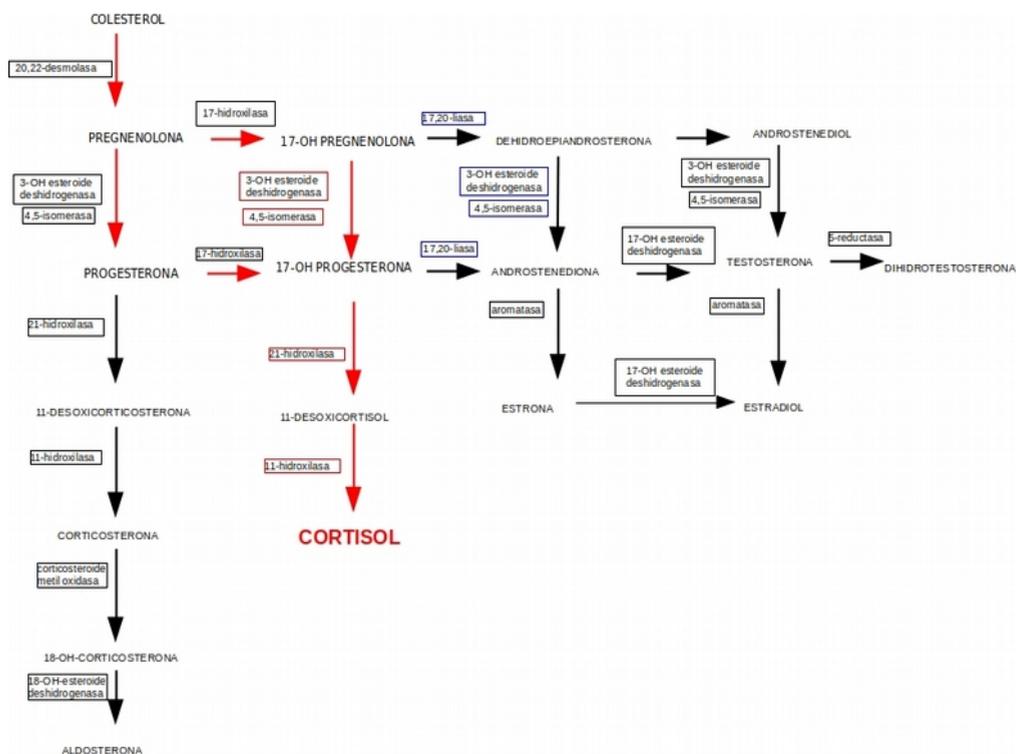


Figura 7.29

Los receptores de glucocorticoides se hallan expresados en prácticamente todos los órganos. El cerebro no es una excepción con expresión a nivel de la glia, endotelio, neuronas y neuropilio, .

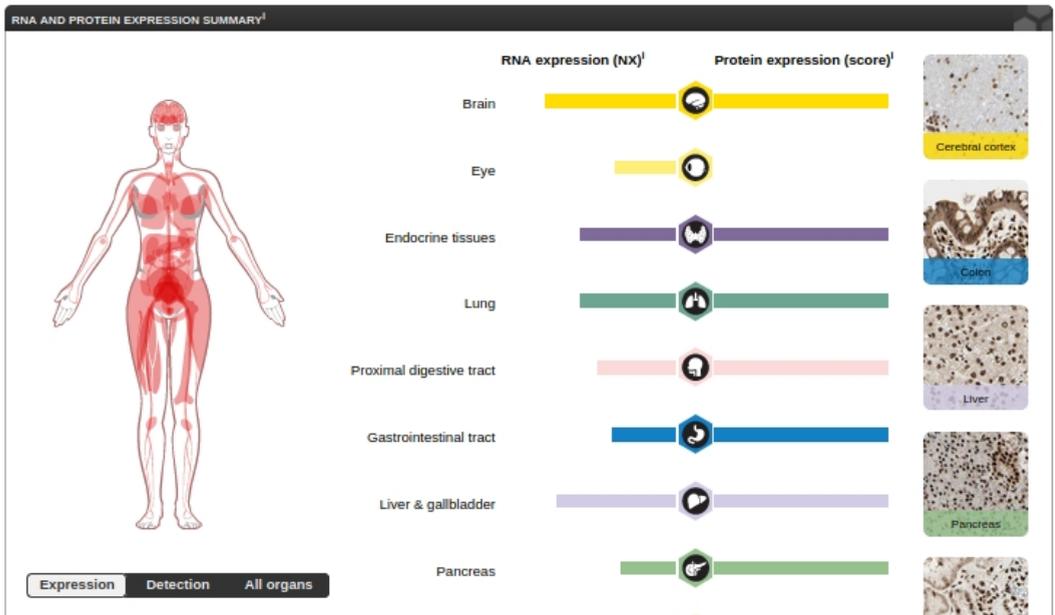


Figura 7.30

## 7.4. Disruptores endócrinos

El concepto de disruptores endócrinos ambientales (EED, de sus sigas en inglés Environmental endocrine disruptors) existe desde la década del sesenta del siglo pasado y hace especial referencia a sustancias tóxicas del medio ambiente que afectan el sistema endócrino. La Agencia de protección ambiental de los Estados Unidos define a un EED como una sustancia externa que puede interferir en la secreción, transporte, unión, acción, metabolización o eliminación de una hormona de producción natural en el organismo y que son responsables de la homeostasis, reproducción y desarrollo.

Los EED son innumerables, muchos de ellos son plaguicidas y los estudios realizados son fundamentalmente en animales. Los mas peligrosos son los conocidos contaminante orgánicos persistentes (POPS de sus siglas en inglés: Persistent organic pollutants). El DDT es uno de los clásicos ejemplos.

### 7.4.1 EED y eje hipotalamo-hipofiso-gonadal

No existen diferencias sexuales entre mujeres y hombres en los dos primeros meses del embarazo. Luego la aparición de la dihidrotestosterona, determina la diferenciación a hombre. Se podría decir que la estructura de mujer es la forma por defecto de los humanos y a partir de estas se produce el hombre. La diferenciación sexual del cerebro ocurre luego de la aparición de la DHT en las semanas 8 a 20 de embarazo. Así, la ciencia ha demostrado grandes diferencias en el cerebro humano entre mujeres y hombres. Por ejemplo, está demostrado que las

mujeres tienen mejor desarrollo en lo que refiere al lenguaje y motricidad fina. Esta programación del cerebro se ha demostrado en algunas enfermedades. Por ejemplo en la hipertrofia adrenal congénita, una enfermedad genética caracterizada por un déficit de la enzima 21-hidroxilasa que transforma 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol, aumenta la producción fetal de andrógenos suprarrenales, entre ellos la dehidrotosterona y la testosterona. En las niñas con esta patología a pesar del tratamiento se observa una tendencia a elegir juguetes de niños, así como a elegir compañeros varones, al revés de las niñas sin esta patología.

Los estrógenos parecen tener un rol crucial en la sinaptogénesis, dado su rol en recuperar la pérdida de densidad dendrítica por ovariectomía en ratas.

La hipótesis es que la exposición fetal o en los primeros años de vida a EED, puede generar cambios que permanecen silenciosos y hacen su aparición con el envejecimiento, al disminuir funciones del sistema nervioso. Muchos EED tienen acción antiestrógeno o mimetizan la acción de estrógenos. La lista es larga pero para citar algunos tenemos: genisteína (Figura 8.4), un compuesto presente en los productos derivados de la soja, el DDT (difeniltricloroetano) un insecticida en desuso, perteneciente a la lista de los POPs, los metales cadmio y plomo, algunos insecticidas organofosforados y componentes de las barreras UV de algunas pantallas de protección solar. Otros tienen acción antiandrogénica como los dibenzofuranos (originados de combustión de materia carbonada en presencia de cloro) se los conoce también como policlorodibenzofuranos, dioxinas (productos generados por la combustión de materia orgánica, Figura 8.5) y ftalatos (aditivos que se utilizan para dar flexibilidad a los plásticos como el PVC o policloruro de vinilo). Todas estas sustancias pertenecen a la familia de los POPs y se van concentrando en la cadena alimenticia.

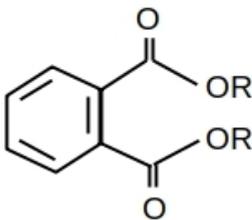


Figura 7.31

#### 7.4.2 EED y eje hipotalamo-hipofiso-tiroideo

Muchos compuestos industriales se asocian con la disfunción del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Los PCB o bifenilos policlorados (Figura 8.6), bisfenol A y ftalatos. Los PCB con acción plaguicida pertenecen a los POPs y se asocian con deficiencia en el desarrollo cognitivo y descenso de los niveles de T4. El bisfenol A y ftalatos utilizados en la industria del plástico, están muy difundidos en el ambiente y se ha demostrado efecto disruptor del eje tiroideo disminuyendo la producción de hormonas y la captación de yodo. Entre los pesticidas organoclorados, el DDT (diclorodifenil tricloroetano) podría unirse a receptores de las hormonas tiroideas en parte por su similitud estructural al contener anillos aromáticos.

## 7.5. Nuestra experiencia en EED

El fluoruro es el anión del elemento flúor, que tiene existencia natural formando parte de la corteza terrestre, el agua y los alimentos. Existen zonas del planeta donde la exposición al fluoruro es muy baja. Sin embargo otras zonas presentan elevada exposición al fluoruro. En la zona de Rosario, la exposición al fluoruro por el agua es muy baja. El agua potable presenta cerca de 0,1 ppm, que se halla lejos de los niveles máximos recomendados de 1.5 ppm. Por otra parte alimentos analizados hasta el momento: té, gaseosas, yerba y arroz, tienen bajos niveles de fluoruro y alcanzar los niveles permitidos, exigirían grandes consumos, como por ejemplo ingerir mate equivalente a 6 Kg por día. Sin embargo, en otras zonas la exposición al fluoruro es elevada, produciendo una entidad conocida como fluorosis y que se debe en gran parte a su efecto disruptor del sistema endócrino.

El fluoruro y el eje hipotálamo hipofiso gonadal

Son conocidos los efectos sobre el sistema reproductor, por citar algunos evaluados en animales, la reducción de los niveles de estrógenos y progesterona, de los receptores de FSH y aumento de LH. Los efectos son variados y controversiales en algunos casos, pero todas muestran que la exposición a niveles elevados de fluoruro altera el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal.

Nuestra experiencia al respecto se relaciona con la preñez de animales. En la primer década de este siglo fuimos consultados por problemas de preñez de vacas y ovejas en un establecimiento de la patagonia. El fluoruro podía ser una de las causas que produjera una disminución del 20% en la preñez. No se halló fluoruro presente en los pastos consumidos por los animales. Las múltiples vertientes de agua utilizadas por los animales, la mayoría tenía fluoruro despreciable sin embargo una de ellas poseía 8 ppm, valor suficiente para producir alteraciones del eje en discusión. Se sugirió aislar los animales de esa vertiente. Dado que las mediciones y asesoramiento se realizó a una empresa, esta no brindó luego resultados del cambio introducido.

El fluoruro y el eje hipotálamo hipofiso tiroideo

A nivel del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, las investigaciones demuestran alteración de este eje. Muchos trabajos demuestran disminución de T3 y T4 con aumento de TSH y su efecto parece depender de la disponibilidad de iodo. En trabajadores expuestos a altos niveles de fluoruro se observó disminución de la función inmunitaria y la misma fue mayor en aquellos casos con hipofunción tiroidea.

El fluoruro y la función del sistema nervioso

Muchos trabajos han asociado la ingesta de fluoruro a través del agua con la disminución de coeficiente intelectual. La mayoría de estos trabajos derivan de países del este asiático. En América contrariamente, trabajos muchos de ellos

realizados en Mexico, no demuestran este efecto. Factores genéticos podrían estar relacionados a esta respuesta.

El consumo de fluoruro se asocia a neurotoxicidad relacionada fundamentalmente a la liberación de glutamato. Este efecto se asociaría a alteración en la respuesta de receptores de tipo NMDA y AMPA de glutamato, afectados por el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica inducida por el fluoruro. Los transportadores de recaptación de glutamato son inhibidos por numerosos compuestos, entre ellos el aluminio. Está demostrado que el fluoruro al unirse con el aluminio, potenciaría la llegada de estos a las sinapsis glutamatoérgicas, disminuyendo su recaptación y prolongando el efecto del glutamato. También podría deberse a alteración de las proteínas involucradas en esta sinapsis por lipoperoxidación asociada al aumento del estrés oxidativo inducido por el fluoruro.

El fluoruro aumenta la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa, formando más óxido nítrico. Por otra parte produce alteración del funcionamiento de la cadena respiratoria con lo que aumenta la producción de radical superóxido. Éste puede generar peróxido de hidrógeno y radicales oxhidrilos responsables del estrés oxidativo y además al combinarse con el óxido nítrico, formar especies reactivas del nitrógeno que contribuyen al estrés oxidativo y el efecto sobre el sistema nervioso.

En nuestro laboratorio en la Facultad de Medicina de la UNR demostramos que el fluoruro disminuye la captación de glucosa por el sistema nervioso y esto podría ser una consecuencia del efecto que el fluoruro tiene disminuyendo la oxidación del NADH en la cadena respiratoria con la disminución del consumo de oxígeno y el aumento de la producción de radical superóxido. La menor oxidación de NADH produciría una disminución del NAD, dificultando así la metabolización de la glucosa, produciendo aumento de la glucosa intracelular y por ende disminución de la captación por las células nerviosas. Estudios realizados en los últimos años con ratas y fluoruro en agua de bebida a niveles que podrían producir fluorosis, demostraron que la captación de glucosa no es afectada por el fluoruro. La demostración se realizó por tres modelos experimentales independientes: medición de la captación de glucosa luego de una sobrecarga oral, perfusión de cerebro y captación de glucosa radioactiva. Tampoco se demostró efecto del fluoruro sobre el aprendizaje en ratas, tanto luego de una dosis o bien por consumo en el agua de bebida.

El fluoruro y la secreción y acción de la insulina

## 7.6. Bibliografía

Barret, K. E. (2010). Ganong Fisiología Médica (23.<sup>a</sup> ed., pp. 273–282). China: McGRAW-HILL. INTERAMERICANA EDITORES.

Barret, K. E. (2010). *Ganong Fisiología Medica* (23.<sup>a</sup> ed., pp. 377–385). China: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES. China: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES.

Grandi, M. (1984). *Neuroanatomía* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 95–96). Rosario: UNR editora. Rosario: UNR editora

Houssay, A. (2004). *Fisiología Humana de Houssay* (7.<sup>a</sup> ed., pp. 995–1009). Buenos Aires: El Ateneo.

Houssay, A. (2004). *Fisiología Humana de Houssay* (7.<sup>a</sup> ed., pp. 613–626). Buenos Aires: El Ateneo.

Rigalli, A. (2018). *Bases bioquímicas de la endocrinología* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 39–64). Rosario: Alfredo Rigalli.

Rigalli, A. (2018). *Bases bioquímicas de la endocrinología* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 65–73). Rosario: Alfredo Rigalli.

Rigalli, A. (2018). *Bases bioquímicas de la endocrinología* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 85–105). Rosario: Alfredo Rigalli.

[http://www.clinica-unr.com.ar/2015-web/Especiales/7/Especiales\\_7\\_PsicoNeuroEndocrino\\_Pag\\_2.htm](http://www.clinica-unr.com.ar/2015-web/Especiales/7/Especiales_7_PsicoNeuroEndocrino_Pag_2.htm)

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252012000500005](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000500005)

[https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol73-13/6/579-584-MED6038\\_MAIDANA.pdf](https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol73-13/6/579-584-MED6038_MAIDANA.pdf)

Weiss B. Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *J Neurol Sci.* 2011 June 15; 305(1-2): 11–21. doi:10.1016/j.jns.2011.03.014.

Calsolaro V, Pasqualetti G, Niccolai F, Caraccio N, Monzani F. Thyroid Disrupting Chemicals. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2583.

Blaylock RL. Excitotoxicity: a possible central mechanism in fluoride neurotoxicity. *Fluoride* 2004;37(4):301–314

## 8. PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA

Camila Lucía Sánchez

La psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) es una rama de la medicina que tiene como objetivo el estudio de la interrelación de los sistemas psíquico, neurológico, inmunológico y endócrino, que son los sistemas de regulación y control del organismo. Tienen distintos elementos para su comunicación: el sistema psíquico-neurológico usa neurotransmisores (NT); el inmunológico, citoquinas e interleuquinas (IL) y el endócrino, hormonas, Figura 8.1. De todas formas, estudios demuestran que todos estos elementos de comunicación son sintetizados en todos los sistemas. Además, todos los órganos del sistema PNIE tienen receptores específicos para todos estos mediadores de comunicación, lo cual evidencia la interrelación entre los subsistemas.

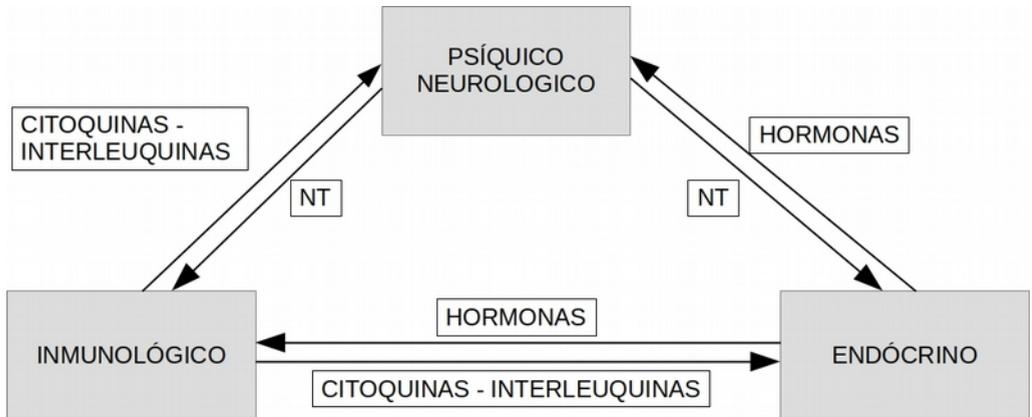


Figura 8.1

Este vínculo tan estrecho entre los sistemas implica que la desregulación de uno de ellos afecta al sistema PNIE en su totalidad, que se puede manifestar en el plano físico o psicológico. Es por esto que la PNIE se tiene cada vez más en consideración a la hora de abordar un caso clínico determinado, ya que permite hacer un tratamiento más holístico y, por lo tanto, más efectivo al mejorar la calidad de vida y el pronóstico de ciertas enfermedades. Además, la PNIE modifica también los métodos diagnósticos al orientar el interrogatorio en la consulta médica hacia nuevos aspectos que pueden ser la causa o contribuir a la enfermedad por la que consulta el paciente.

A continuación se hace un análisis separado de cada uno de los subsistemas para así poder integrarlos.

## 8.1. Sistema psíquico

Está representado por las siguientes áreas cerebrales, encargadas del procesamiento emocional de eventos y su consecuente expresión:

- Circuito límbico. Es una unidad funcional de estructuras cerebrales encargada del procesamiento de estímulos emocionales y su integración, junto con función de memoria y aprendizaje. Está formado por:
  - Hipocampo: contiene la memoria genética, que es la base de los instintos de la especie, y la memoria afectiva. Por ejemplo, el hipocampo está relacionado con las emociones implicadas en el apego y, así, en el cuidado de miembros de la especie por medio de formación de vínculos sociales.
  - Amígdala: Se encarga de la autopreservación según si el evento que está viviendo el individuo le es familiar o no, es decir, que tiene memoria no solo filogenética (de la especie), sino también ontogenética, o sea, del individuo en particular y sus experiencias personales. Por esto, podemos decir que la amígdala está implicada en el desarrollo de un “miedo condicionado” en cada individuo.
  - Área septal: formada por el fórnix, cuerpo calloso y fibras de asociación que, en conjunto, están encargados de las funciones de preservación de la especie ya que activa el sistema de alerta, inhibe el límbico y aumenta la memoria junto con la atención selectiva.
  - Comisura anterior: Une los sistemas límbicos de cada hemisferio.
  - Ganglios basales límbicos: Encargados de estabilizar las conductas instintivas. Cuando están alterados hay inestabilidad como en la enfermedad de Parkinson.
- Circuito paralímbico: es el encargado de jerarquizar, es decir, de dar un cierto grado de importancia a determinadas experiencias y también cumple un rol fundamental en las relaciones interpersonales.
  - Corteza basolateropolar y entorrinal: Conecta lo sensorial con lo emocional, es decir, interviene en el sentimiento que se le atribuye a una determinado estímulo percibido por medio de los sentidos.
  - Corteza orbitaria: Encargada de evitar actos impulsivos para que tengan adecuación social.
  - Corteza prefrontal: Tiene función cognitiva para intelectualizar y racionalizar las experiencias vividas. Disminuye su función en la demencia y esquizofrenia.
  - Cortezas asociativas
  - Cerebelo: Regulador del tono de respuesta del equilibrio motor, sensorial y de la conducta.

- Circuito pineal: Empieza en las células ganglionares retinales que son fotorreceptores neurosensibles, luego el estímulo lumínico se dirige al núcleo supraquiasmático hipotalámico y termina en la glándula pineal. Esta glándula secreta principalmente serotonina, noradrenalina y melatonina. Funcionalmente, este circuito es un “transductor neuroendócrino” ya que transforma los estímulos lumínicos (nerviosos) en químicos (endócrino) produciendo melatonina para sincronizar el ritmo circadiano, que es interno, con el externo, por lo que podemos decir que la luz modula su capacidad secretora.

## **8.2. Sistema neurológico**

Compuesto por el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP). Sus medios fundamentales de comunicación son los neurotransmisores y neuroreguladores.

## **8.3. Sistema endócrino**

Lo componen los ejes hipotálamo-hipófiso-periféricos ya mencionados en el capítulo anterior. Desde un punto de vista más integrador, estos ejes también se pueden llamar córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-periféricos, ya que el funcionamiento del hipotálamo también está determinado, a su vez, por estímulos provenientes del sistema límbico y la corteza cerebral.

## **8.4. Sistema inmunológico**

El sistema inmunológico es un conjunto de órganos, células circulantes y mediadores químicos que tienen como objetivo común proteger al organismo de agresiones externas. Puede llevar a cabo esto ya que discrimina lo propio de lo ajeno, por lo que se le atribuye la propiedad de tolerancia.

Además, esta diferenciación de lo ajeno es registrada para luego ser repetida más eficazmente y así proteger al organismo de futuras reinfecciones, por lo que también podemos decir que el sistema inmunológico tiene memoria.

Por último, también es específico ya que las características mencionadas, tolerancia y memoria, se realizan frente al componente químico determinado al que fue expuesto el sistema y ante el cual tuvo que actuar. La especificidad del sistema la brindan los receptores de membrana que tienen las células inmunes, que tienen una conformación química que les permite actuar contra agentes patógenos determinados y no contra células normales del organismo.

Para cumplir su función, el sistema inmunológico debe reconocer y responder ante un antígeno, que es toda estructura química capaz de estimular la producción de anticuerpos. Los antígenos pueden ser microorganismos, cuerpos extraños, células neoplásicas, etc. y por ellos se desencadena la respuesta inmunológica.

En condiciones normales, el organismo cuenta con ciertas barreras para evitar el ingreso de antígenos. Ellas son: la piel, el movimiento ciliar en el aparato respiratorio, el pH gástrico ácido y las lisosimas en las lágrimas y en la saliva. Si estas barreras son sobrepasadas por el antígeno, comienza la respuesta inmune propiamente dicha.

La respuesta inmune puede ser de dos tipos:

- Inmunidad innata: Actúa rápidamente, en horas.
  - Componentes celulares: leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos, eosinófilos), macrófagos, células natural killers (NK) y células dendríticas. Estas últimas son intermediarias entre la inmunidad innata y la adaptativa.
  - Componentes humorales: Son solubles. Ellos son: proteínas del complemento, proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). Las proteínas de complemento son un conjunto de proteínas que se activan sucesivamente para, finalmente, activar al Complejo de Ataque a la Membrana (MAC) cuya función es producir apoptosis de la célula afectada y eliminación del patógeno. Además, la proteína C3B que forma parte de este sistema, se une a las células patógenas que invaden el organismo, como podría ser un microorganismo. Realiza esto para “marcar” esta célula y, así, sea más fácil su fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos. Este proceso de “marcado” se llama opsonización.
- Inmunidad adaptativa: Si bien los procesos de inmunidad innata y adaptativa son sincrónicos, es decir, comienzan al mismo tiempo, la inmunidad adaptativa ejerce efecto más tardíamente que la innata.
  - Componentes celulares: Linfocitos B y T
  - Componentes humorales: Anticuerpos, provenientes de los linfocitos B activados también llamados plasmocitos.

En las primeras horas se lleva a cabo la respuesta inmune innata. Comienza con la inflamación que consiste en una vasodilatación con aumento de permeabilidad de los vasos del tejido conectivo afectado. Estos cambios son parcialmente estimulados por la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), liberados por macrófagos.

La IL-1, IL-6 y TNF tienen efectos a nivel local, como el reclutamiento y activación de neutrófilos. Además presentan efectos a nivel sistémico:

- Estimulan la producción hepática de proteínas de fase aguda y del complemento.
- A nivel hipotalámico afectan el centro termorregulador produciendo un aumento en la producción de prostaglandinas que aumentan la temperatura corporal y disminuyen el apetito. Además, se activa el eje

hipotálamo-hipófiso-adrenal por lo que aumenta la secreción de ACTH que estimula la producción suprarrenal de cortisol, dehidroepiandrosterona (DHEA) y aldosterona.

- Estimula la producción de leucocitos por parte de la médula ósea
- Produce lipólisis en el tejido adiposo con atrofia de las fibras musculares esqueléticas, lo cual llevaría a caquexia en el largo plazo

La Figura 8.2 esquematiza los cambios explicados anteriormente

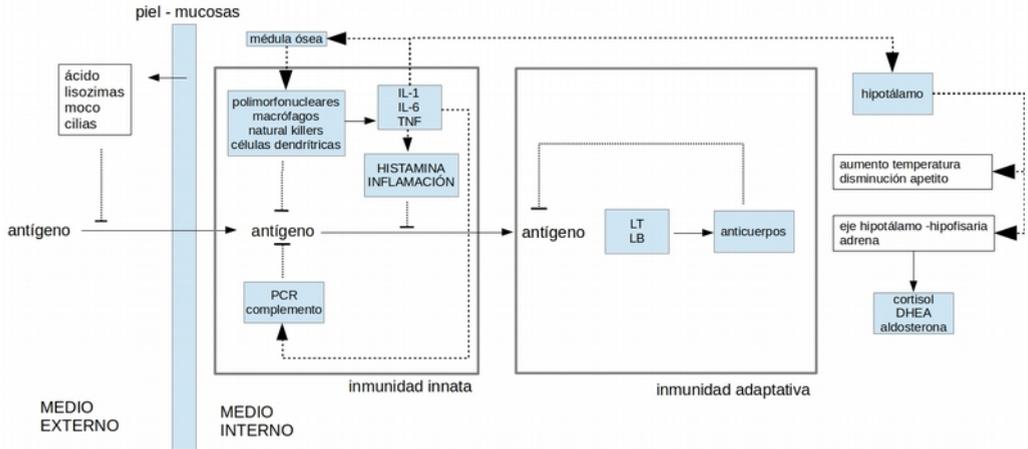


Figura 8.2

Es importante tener en cuenta el proceso de síntesis de prostaglandinas, estimulada por los mediadores inflamatorios mencionados, ya que esta puede ser alterada en ciertas situaciones como ante la administración de ciertos fármacos, tema a tratar en futuros capítulos.

Su síntesis comienza con la conversión del ácido araquidónico en PGG2 y posteriormente en PGH2, la cual es la primera prostaglandina, Figura 8.3. A partir de esta, se llevan a cabo diferentes modificaciones químicas que llevan a la formación de PGE2, PGF2, Tromboxano (TXA) y prostaciclina (PGI2).

Los leucotrienos se sintetizan por acción de la lipo-oxigenasa que cataliza la conversión de ácido araquidónico en ácido hidropoxi-eicosatetraenoico (HPETE). Las lipo-oxigenasas tienen especificidad celular y también por el sitio de la cadena carbonada en el cual insertan el grupo hidropoxi. Los leucocitos, por ejemplo, contienen 5-lipo-oxigenasa y 12-lipo-oxigenasa, que producen 5-HPETE y 12-HPETE, mientras que las plaquetas solo tienen 12-lipo-oxigenasas.

La 5 lipo-oxigenasa es la más importante, ya que conduce a la síntesis de leucotrienos. El 5-HPETE es convertido en leucotrieno A4 (LTA4), que se transforma en leucotrieno B4 (LTB4) por acción de una hidrolasa. Alternativamente, en el carbono 6 del LTA4 se puede unir glutatión para formar leucotrieno C4 (LTC4). El LTC4 pierde glutamato por hidrólisis y se obtiene

leucotrieno (LTD<sub>4</sub>), el cual se convierte en leucotrieno (LTE<sub>4</sub>) por eliminación del resto glicina.

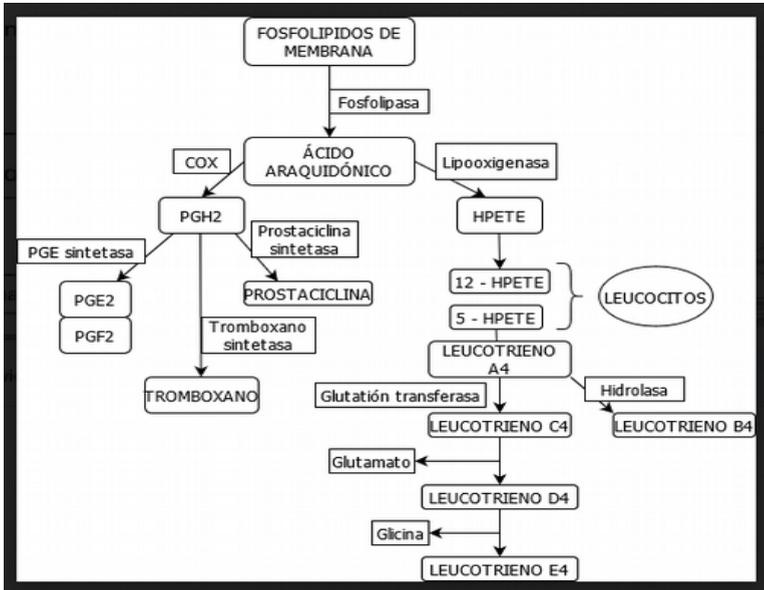


Figura 8.3

Si una célula dendrítica (CD) detecta un antígeno (Ag), lo incorpora y lo procesa para así poder expresar en su membrana porciones específicas del mismo, Figura 8.4. Así, circula por la sangre y llega al ganglio linfático más próximo y le presenta estos fragmentos del antígeno procesado a los linfocitos T allí presentes. En esta presentación también libera una serie de citocinas específicas que son determinadas por el lugar en el que la célula dendrítica detectó el antígeno. Así, el linfocito T se dirige hacia ese mismo lugar para ejercer su acción, es decir, adquiere un perfil migratorio específico. Además, los LT pueden diferenciarse en LTCD4 y LTCD8. Específicamente los LTCD4 también pueden subdiferenciarse en otros perfiles celulares según el antígeno. Por ejemplo, si la célula dendrítica libera IL-12 induce un perfil de diferenciación del LTCD4 hacia el tipo Th1 que contribuye a la reacción inflamatoria periférica por medio de liberación de IL-2 que estimula la proliferación linfocitaria. En cambio, si libera IL-4 induce la diferenciación hacia el perfil Th2 que, a su vez, libera IL-10 y 4 que son antiinflamatorias por disminuir la síntesis y activación de los linfocitos. Hay otros perfiles de diferenciación y el LTCD4 se va a diferenciar en uno u otro según el tipo de antígeno que la célula dendrítica haya procesado.

Luego, los linfocitos se dirigen a la zona de inflamación y por medio de reacciones de cooperación y activación buscan eliminar la noxa.

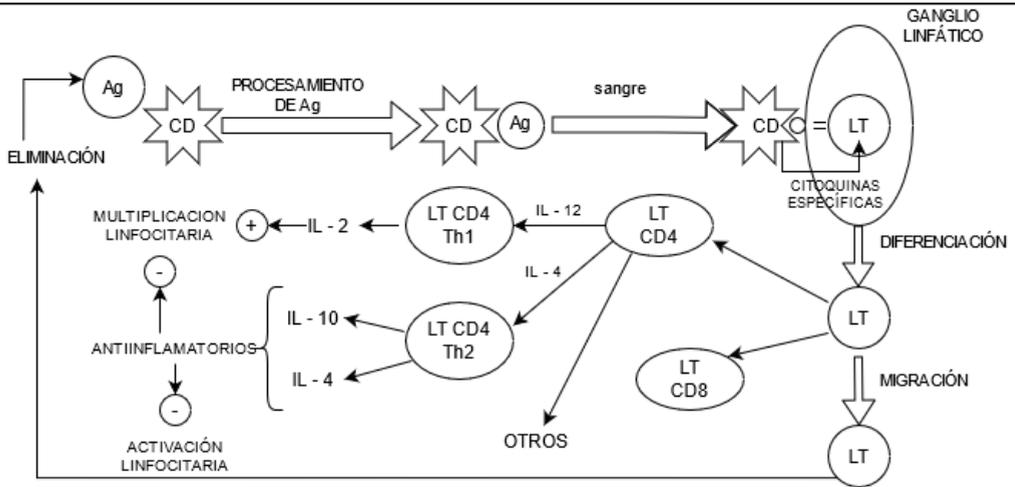


Figura 8.4

Teniendo en mente la respuesta inmune normal, fisiológica, ante un antígeno, estamos en condiciones de considerar alteraciones que se podrían producir en ella por factores como estrés.

### 8.5. Estrés

El estrés puede ser definido como la respuesta frente a un estresor, es decir, frente a cualquier amenaza a la homeostasis del organismo. Hay situaciones físicas que son estresores, como podría ser el frío, calor excesivo, ayuno prolongado o dolor pero, de todas maneras, podemos decir que el estrés es subjetivo ya que lo que una persona considera un estresor, puede no serlo para otra y, además, sus respuestas frente al mismo pueden ser distintas.

También es necesario tener en cuenta que no todo estrés es patológico. El eustress es de tipo fisiológico y contribuye a mantener la homeostasis con un fin de adaptación del organismo. Esto está estrechamente relacionado con el término alostasis, que son aquellos mecanismos o cambios que se ponen en juego para lograr la estabilidad. En cambio, cuando estos mecanismos están sobreexigidos, sea en duración o intensidad, estamos ante distress que produce una carga alostática, cuyos resultados son perjudiciales para el organismo y que, por lo tanto, no permiten su adaptación.

El estrés es subjetivo ya que depende de experiencias pasadas (infantiles, por ejemplo) del sujeto, situaciones del presente (el marco dado por vínculos familiares y sociales, económico, cultural y político) y factores genéticos. Estos elementos constituyen el **filtro cognitivo** de las experiencias vividas y, anatómicamente, asienta en la amígdala, el hipocampo, que en conjunto comparan la situación vivida con experiencias previas; y en el sistema límbico que le brinda

el componente emocional a la vivencia. En base a esto, la situación será considerada o no un estresor y, según el procesamiento cognitivo que haga el sujeto, se determinará un estilo de afrontamiento de la misma, lo cual se denomina *coping*.

Concretamente, la vía de procesamiento neurobiológico del estrés es la siguiente, cada paso con su estructura nerviosa correspondiente:

1. Corteza cerebral: recepción de estímulo que genera miedo o no familiaridad.
2. Tálamo: filtro cuali y cuantitativo para poder así priorizar estímulos procesados
3. Hipocampo: procesamiento basado en memoria instintiva de la especie y memoria del individuo, afectiva.
4. Corteza órbito-frontal y cingular: frenan respuestas instintivas ante el estímulo procesado, es decir que hacen un procesamiento basado en el marco sociocultural del sujeto.

A partir de este procesamiento, se activan ciertos procesadores de respuesta, que son:

- Núcleo bronquial: produce cambios en la respiración
- Núcleo trigémino y facial: produce cambios en la expresión facial característicos del miedo o sorpresa
- Núcleos estriados: producen la respuesta de activación motora ya que estos núcleos activan al sistema piramidal y, así, al asta anterior medular. Esto se ve reflejado en cambios en el sistema locomotor produciendo mecanismos de coping distintos en cada individuo.
- Hipotálamo: se encarga de la expresión autonómica y endócrina del procesamiento del estímulo
  - Manifestaciones neurológicas
    - Hipotálamo Medial: activa el sistema parasimpático produciendo incontinencia fecal y/o urinaria, bradicardia.
    - Hipotálamo Lateral: activa el sistema simpático produciendo hipertensión, taquicardia, sudoración, piloerección, midriasis, gastritis por menor producción de moco para proteger a la mucosa gástrica del ácido clorhídrico, etc.
    - Interacción con la amígdala: La amígdala se activa ante situaciones interpretadas como no familiares de acuerdo al contexto en el que vive el sujeto y también según la memoria de la especie, función que puede llevar a cabo debido a su constante interacción con el hipocampo. La amígdala también interactúa con el Locus Coeruleus, estructura que se halla en el tronco encefálico, en el que produce una estimulación de la producción de noradrenalina en

situaciones de estrés. Con situaciones de distress a largo plazo, esta capacidad de secretar noradrenalina aumenta debido a la mayor expresión de genes codificadores de las enzimas que participan en su síntesis, como es la tirosina hidroxilasa.

- Manifestaciones endócrinas
  - Liberación de CRH y ADH: se activan dos sistemas neuronales en los núcleos paraventriculares (NPV) del hipotálamo: el magnocelular, que libera antidiurética (ADH) y el parvocelular que libera la hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Luego, la ADH y la CRH estimulan al Locus Coeruleus que, por vías descendentes de la médula espinal, estimula a una neurona simpática en el asta intermediolateral entre T8 y L1. Esta estimulación hace que la neurona libere Acetilcolina (ACh) que estimula a la médula suprarrenal para que esta libere adrenalina y noradrenalina que producen los efectos simpáticos ya mencionados.
  - Por otro lado, la ADH y la CRH también estimulan a las células basófilas corticotropas de la hipófisis que liberan adrenocorticotrofina (ACTH). Esta hormona se dirige a la corteza suprarrenal, donde, por medio del mecanismo de AMPc, estimula la secreción de cortisol. Químicamente, esto se produce por una mayor síntesis de receptores para LDL que permite captar más colesterol circulante y, así, sintetizar más cortisol. Es importante tener en cuenta que la secreción de ADH está íntimamente relacionada con la de la ACTH y CRH ya que potencia la liberación de estas hormonas y el feedback negativo del eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal (CLHHA) actúa también sobre la secreción de ADH.

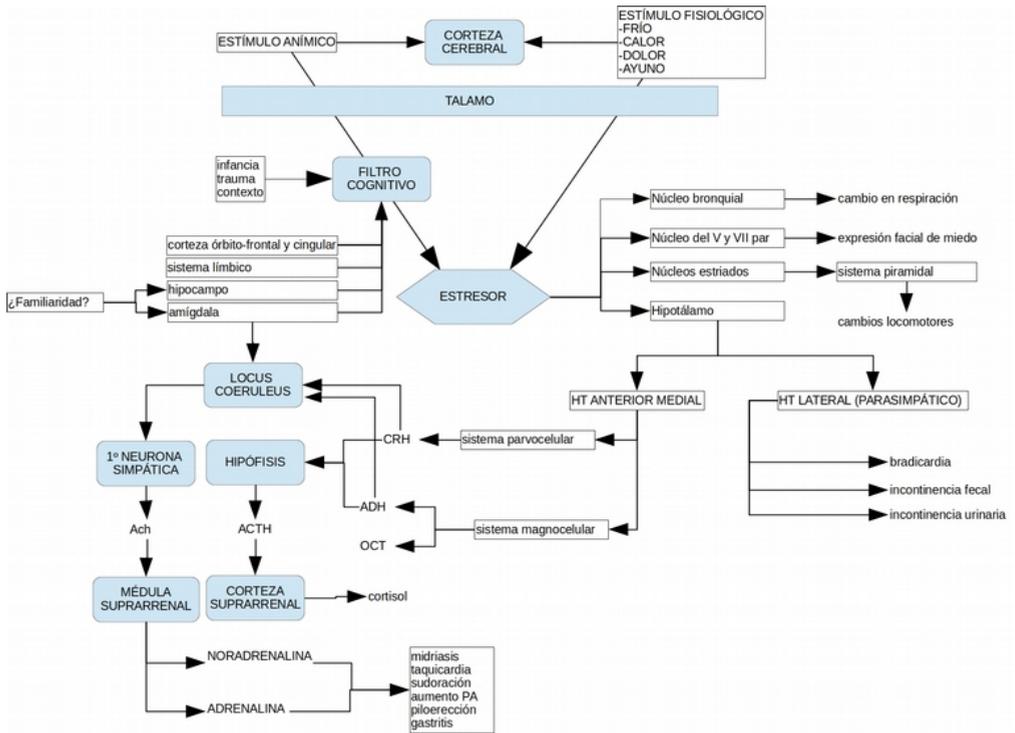


Figura 8.5

### 8.6. Efectos del cortisol a nivel neuronal

En caso de una situación de eustress, hay una activación normal del eje CLHHA que permite que el individuo se adapte y aprenda de la situación vivida. Esto es parcialmente gracias a que el cortisol, en concentraciones fisiológicas estimula receptores en el hipocampo llamados McR (receptores a mineralocorticoides o tipo I) que produce activación de mecanismos de dendritogénesis por mayor liberación de factor neurotrófico hipocampal (BDNF). Estos receptores tienen alta afinidad por el cortisol, por lo que actúan a bajas concentraciones de la hormona. En cambio, en situaciones de distress aumenta la activación del eje CLHHA por lo que aumenta la síntesis de cortisol por día (normalmente es de 20-30 microgramos/día) hasta 20 veces más de lo normal. Con altas concentraciones de cortisol se estimulan los receptores hipocampales GcR (receptores a glucocorticoides o tipo II) que se encargan de disminuir la producción de BDNF y de hacer una inhibición máxima del eje. Los receptores de GcR tienen menor afinidad por el cortisol, por lo que a bajas concentraciones de la hormona prevalece el efecto por unión a McR. Contrariamente, a alta concentración de cortisol, entran en acción los receptores GcR. Sin embargo, en caso de que el

distress sea sostenido o crónico este mecanismo de feedback pierde efectividad por lo que las concentraciones de cortisol se mantienen altas.

Así, las concentraciones de cortisol pasan de ser tróficas a tóxicas ya que producen atrofia y muerte neuronal por disminución del BDNF que, clínicamente, se va a manifestar como fallas cognitivas en la memoria, atención y aprendizaje llevando a una desadaptación del individuo a la situación vivida.

Resumidamente, el efecto del cortisol dependerá de la concentración de cortisol y de la afinidad de los receptores hipocámpales tipo I y II. Además, a partir del balance entre la activación de McR y GcR se produce un efecto neto de trofismo o atrofia neuronal que determinan la respuesta al estresor, la capacidad de adaptación y la cognición.

En segundo lugar, es importante considerar el efecto de la activación del eje CLHHA en la secreción de noradrenalina y los efectos neuroplásticos que esto puede tener a largo plazo en el Locus Coeruleus y sus zonas target, es decir, las zonas en las que ejerce efecto la noradrenalina secretada por el Locus Coeruleus.

En condiciones de reposo, el Locus Coeruleus libera noradrenalina en forma lenta y sostenida. En situaciones que requieren alta atención (eustress), se activa el eje CLHHA y el factor liberador de corticotropina (CRF) estimula receptores específicos CRFR1 a nivel del tronco encefálico que se hallan particularmente en el Locus Coeruleus y en el núcleo del tracto solitario llamado A1/C2. Así, ambos núcleos empiezan a liberar noradrenalina a una alta frecuencia. Esto le permite al individuo captar estímulos relevantes con mayor sensibilidad y facilidad de discriminación, lo cual aumenta sus probabilidades de supervivencia ya que la noradrenalina inhibe las operaciones prefrontales a nivel cerebral, llevando a un comportamiento de vigilancia activa y escaneo de la situación en la que se halla el individuo, para así facilitar el escape de la situación amenazante. Además, es importante considerar que esta secreción de noradrenalina está regulada, controlada, por los mismos glucocorticoides ya que realizan un feedback negativo, inhibiendo la síntesis de la misma cuando sus concentraciones son elevadas.

En cambio, en situaciones de distress, ya sea por ser un estrés crónico o por ser agudo de muy alta intensidad, el CRF genera un tono de descarga de noradrenalina aumentado y excesivo por parte del Locus Coeruleus y el A1/C2. Esto lleva a una menor capacidad del individuo para responder y discriminar estímulos sensoriales relevantes, con alteraciones en la cognición y un estado de hiperexcitación, hipervigilancia, impulsividad, cognición dificultada con signos comportamentales de tipo ansioso. Esto implica una incapacidad de adaptación adecuada a la situación.

A continuación se describe lo que ocurre a nivel molecular que lleva a la desadaptación mencionada. Cuando los CRFR1 son estimulados por CRF realizan la transducción de señal por mecanismos asociados a proteína Gs, con aumento

del AMPc generando fosforilaciones por medio de PKA. Esto provoca una inhibición de los canales de potasio, disminuyendo la conductancia de este ión y llevando a despolarización de la neurona catecolaminérgica del Locus Coeruleus. Además, el CRF lleva a disminución de transmisión neuronal de glutamato por medio de cambios conformacionales en sus receptores tipo AMPAR. Las fosforilaciones por PKA también llevan a la inhibición de RhoA (una GTPasa que regula la dinámica intracelular de actina y la longitud dendrítica). Esta inhibición no permite que la RhoA siga ejerciendo su efecto supresor sobre la Rac1, que también es una GTPasa con la misma función que la ya mencionada. Así, se desencadenan mecanismos de remodelado actínico y estabilización de microtúbulos del citoesqueleto que llevan a dendritogénesis.

Más a largo plazo, si el distress se hace crónico, se pueden ver cambios a nivel genómico. La PKA fosforila la proteína CREB (Proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc) que induce la expresión de genes asociados a distress. Esta expresión genética genera:

- Aumento de expresión de receptores en membrana.
- Aumento de síntesis y secreción de noradrenalina.
- Aumento de síntesis de protein-quinasas para fosforilaciones y consecuente activación de factores de transcripción y factores de crecimiento neuronal.

Esto demuestra que el CRF genera cambios morfológicos y funcionales en las neuronas del Locus Coeruleus, inducidos por distress. Estos cambios son duraderos, crónicos y se producen por la neuroplasticidad que tienen las neuronas catecolaminérgicas del Locus Coeruleus que lleva, justamente, a la dendritogénesis mencionada con consecuente aumento de sitios de respuesta disponibles para recibir estímulos aferentes de CRF y, por lo tanto, mayor cantidad de centros liberadores de noradrenalina.

Además, se producen cambios morfológicos (neuroplásticos) y funcionales también en las zonas target del Locus Coeruleus, estas son: amígdala, corteza prefrontal e hipocampo. Esto se produce por estimulación de los receptores adrenérgicos alfa 1 y beta 1 por liberación aumentada de noradrenalina por parte del Locus Coeruleus. Es este cambio neuroplástico amplio que lleva a los cambios comportamentales ya mencionados, con un aumento de memoria asociada a miedo, estado de vigilancia, impulsividad y cognición dificultada.

También se producen cambios neuroplásticos en las zonas rodeando al Locus Coeruleus (peri-Locus Coeruleus) como son el Núcleo Paraventricular y el Núcleo Central de la Amígdala, que lleva al Locus Coeruleus a ser más vulnerable a estímulos de estas zonas que también son zonas de respuesta a estrés.

En conclusión, podemos ver que el distress crónico o agudo traumático de alta intensidad pueden alterar de forma permanente la transmisión de noradrenalina a nivel cerebral, fundamentalmente prefrontal, llevando a cambios permanentes en

el comportamiento, Figura 8.6. Vale agregar que estos cambios comportamentales se pueden manifestar como enfermedades psiquiátricas tales como trastorno de ansiedad generalizada y estrés postraumático.

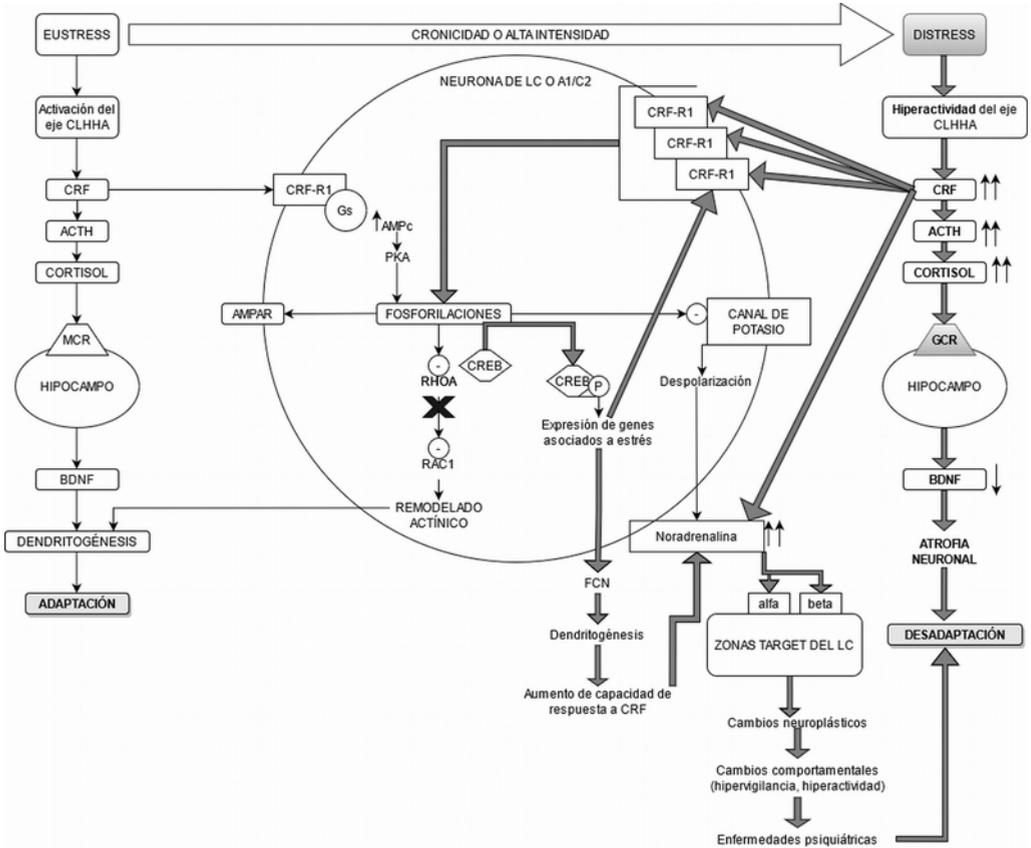


Figura 8.6

### 8.7. Efectos de la hiperactivación del eje CLHHA

A nivel metabólico, la liberación excesiva de cortisol produce mayor gluconeogénesis hepática a partir de una proteólisis aumentada y lipólisis en el tejido adiposo periférico. Es importante tener en cuenta que, contrariamente, estimula la lipogénesis a nivel central, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de insulinoresistencia.

A nivel renal, aumenta la retención de sodio y agua por la liberación de aldosterona por parte de la glándula suprarrenal que, en forma crónica, puede llevar a hipertensión.

En caso de que el sujeto sufra un distress sostenido, a nivel hipotalámico aumenta crónicamente la secreción de CRH, lo que lleva a un descenso de la secreción de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) por lo que disminuye la producción de las mismas a nivel hipofisario. Así, las concentraciones de FSH y LH circulantes son más bajas y, consecuentemente, la mujer y el hombre tienen menos estrógenos y testosterona circulantes, produciendo amenorrea en la mujer e infertilidad en ambos.

Además, la hiperactivación del eje CLHHA produce una disminución de la secreción de hormona de crecimiento (GH) y, de hecho, se comprobó que niños que sufren maltrato infantil prolongado (situación de distress crónico) tienen menos secreción de GH y, consecuentemente, pueden desarrollar enanismo de tipo psicoafectivo.

Asimismo, esta activación excesiva del eje CLHHA lleva a una disminución en los linfocitos B circulantes, debido a que los glucocorticoides inducen la apoptosis de precursores linfocitarios, específicamente los LB CD19 y LB CD10, los cuales tienen alta sensibilidad a estos compuestos, Figura 8.7. De hecho, se realizó una investigación en la que se tomó una muestra de alumnos universitarios, se midieron niveles de cortisol salival a comienzo y fin de año (5 días antes del examen de fin de año) ante lo que se comprobó que había una disminución considerable de LB CD19 en estudiantes estresados. A su vez, para objetivar el nivel de estrés entre los distintos alumnos se utilizó la escala PSS (Perceived Stress Scale) que permite cuantificar el estrés individual, ante lo que se comprobó que hay una relación inversa entre el nivel de PSS y la cantidad de LB CD19 circulantes. Sin embargo, los glucocorticoides no solo afectan el número de linfocitos B circulantes, sino también su funcionamiento por una inhibición considerable de su activación y quimiotaxis al sitio de inflamación.

Continuando con el impacto de la hiperactivación del eje CLHHA en el sistema inmunitario, los glucocorticoides inhiben la producción de IL-12, interferon gama (IF $\gamma$ ), interferón alfa (IF $\alpha$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) por parte de las células presentadoras de antígenos y de los LTh1, pero estimulan la producción de IL-4, IL-10 y IL-13 por parte de los LTh2. Así, decimos que los glucocorticoides generan una desviación de la respuesta inmunitaria hacia la mediada por LTh2, que es de tipo humoral, generando una supresión de la inmunidad mediada por LTh1, de tipo celular. Es importante tener esto en consideración para poner fin a la idea generalizada y simplificada de que los corticoides generan inmunosupresión; ya que lo que en realidad generan es una inhibición selectiva del eje de inmunidad celular mediada por LTh1. Este desbalance en la respuesta inmunitaria, redirigida hacia la respuesta mediada por LTh2, también se conoce como *shift*.

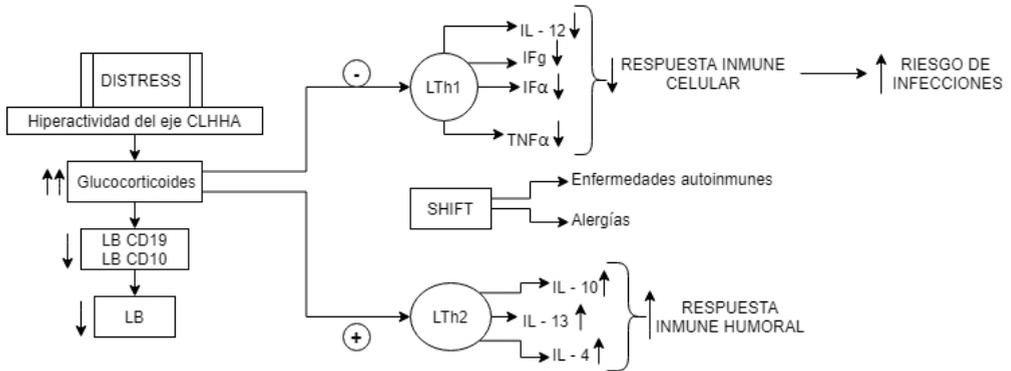


Figura 8.7

El *shift* de la respuesta inmune en concentraciones elevadas de glucocorticoides puede tener efectos beneficiosos o perjudiciales. En cuanto a sus beneficios, se comprobó que este *shift* tendría un efecto protector al evitar un episodio de activación aguda de la inmunidad celular tipo LTh1, lo cual generaría un pico de citoquinas proinflamatorias y otros productos macrofágicos que generarían daño tisular. Sin embargo, sus efectos perjudiciales se pueden ver en situaciones de estrés crónico o ejercicio severo, embarazo y post parto, situaciones en las que el *shift* puede afectar la susceptibilidad a o el curso de infecciones, enfermedades alérgicas y autoinmunes. De hecho, hay muchas enfermedades alérgicas, infecciones crónicas y enfermedades autoinmunes cuya fisiopatología se basa en este desbalance LTh1/LTh2.

Un factor determinante en el pronóstico de ciertas enfermedades infecciosas es, justamente, el balance de la inmunidad LTh1/LTh2 al momento de la infección y durante la misma, lo cual está determinado por las concentraciones sistémicas no solo de glucocorticoides, como ya fue mencionado, sino también por las de catecolaminas, que también aumentan durante el estrés y generan el *shift* hacia una respuesta LTh2. Así, pueden alterar la susceptibilidad de un individuo a las infecciones y también su curso. De hecho, la inmunidad celular es fundamental en la defensa del organismo contra enfermedades bacterianas como por ejemplo, la generada por *Helicobacter pylori*, que es la causa más frecuente de gastritis que puede evolucionar a úlcera péptica. Niveles altos de hormonas del estrés, glucocorticoides y noradrenalina, junto con una elevada concentración local (gástrica) de histamina inducida por inflamación o por los mismos agentes de estrés, lleva al *shift* de inmunidad hacia Th2 y contribuiría al comienzo o progresión de la enfermedad por *Helicobacter pylori*. Otros estudios demostraron una relación proporcional entre niveles de estrés psicológico y riesgo de contraer una infección respiratoria aguda, lo cual se comprobó por un estudio en el que se

expuso a un grupo estudio a diferentes virus de vías respiratorias altas. Además, el *shift* compromete la inmunidad celular a tal punto que puede favorecer la reactivación de un virus herpes simple.

### **8.8. Fenotipos: vulnerable o resiliente**

En caso de que un individuo haya experimentado situaciones de distrés crónicas en la edad adulta o en la infancia como sería el maltrato infantil, abandono, etc. puede expresar un fenotipo vulnerable. Químicamente, un paciente de fenotipo vulnerable tiene una hiperactivación del eje CLHHA e hipertono noradrenérgico. Por un lado, las concentraciones elevadas de cortisol producen infertilidad y mayor activación de receptores GcR y, por lo tanto, atrofia neuronal. Por otro lado, debemos tener en cuenta que los glucocorticoides son reguladores de la secreción de noradrenalina por parte del Locus Coeruleus ya que la inhiben cuando está en altas concentraciones pero, esta capacidad de inhibición se pierde en caso de estrés crónico, lo que lleva a una liberación sostenida de noradrenalina. Debido a la suma de estos factores, este tipo de paciente tiene menor capacidad de respuesta, adaptación y aprendizaje en situaciones estresantes y, por lo tanto, mayores probabilidades de sufrir depresión y trastornos de ansiedad en la edad adulta.

Por otro lado, hay sujetos que tienen un fenotipo resiliente. La resiliencia es el conjunto de mecanismos que permiten al individuo aprovechar las crisis para su crecimiento, es decir, cuando este se enfrenta a una situación hostil o estresante, sale fortalecido.

La resiliencia se basa en un componente histológico: la neuroplasticidad, que es la capacidad fisiológica que tiene el sistema nervioso de remodelar sus redes neuronales para hacerlas más efectivas y así optimizar su funcionamiento. Esto se hace como resultado de activaciones sucesivas y, a partir de ellas, se puede producir una respuesta adaptativa.

El grado de neuroplasticidad se basa en el equilibrio entre estímulos positivos que llevan a neurogénesis, y los negativos que llevan a muerte neuronal y podas sinápticas. La neurogénesis se lleva a cabo por factores de crecimiento neuronal (FCN) entre los cuales hallamos:

- Neurotrofinas (NT3, NT4, NT5)
- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)
- Factor neurotrófico de crecimiento (NGF)

Estos FCN tienen un mecanismo de acción pos-receptor común, que es el siguiente, Figura 8.8:

1. Unión del FCN al receptor de membrana, asociado a Tirosin kinasa (TrK) intrínseca que tiene una alta expresión en hipotálamo, hipocampo y corteza cerebral. Este tipo de receptor tiene en su

estructura una enzima capaz de fosforilar el propio receptor y otras proteínas, pero esta función no está activada en ausencia de la hormona.

2. Autofosforilación del receptor.
3. Reclutamiento de proteínas (GRB, SOS, etc.).
4. Activación de una proteína liberadora de nucleótidos de guanina (GNRP) que produce el cambio de GDP por GTP en la proteína Ras.
5. Activación y descarga de una cascada de fosforilación que activa de manera secuencial a las proteínas Ras (o MAPKKK), luego a MEK (o MAPKK) y a ERK (o MAPK).
6. ERK o Mitogen Activated Protein Kinase (de allí las siglas MAPK) fosforila y produce la unión de proteínas (cFos y cJun) que forman el factor AP-1 (unión de ambas proteínas mencionadas), el que se trasloca a núcleo y activa quinasas dependientes de ciclinas que son capaces de impulsar el ciclo celular de G1 a S, a G2 y finalmente a la mitosis y la proliferación celular.

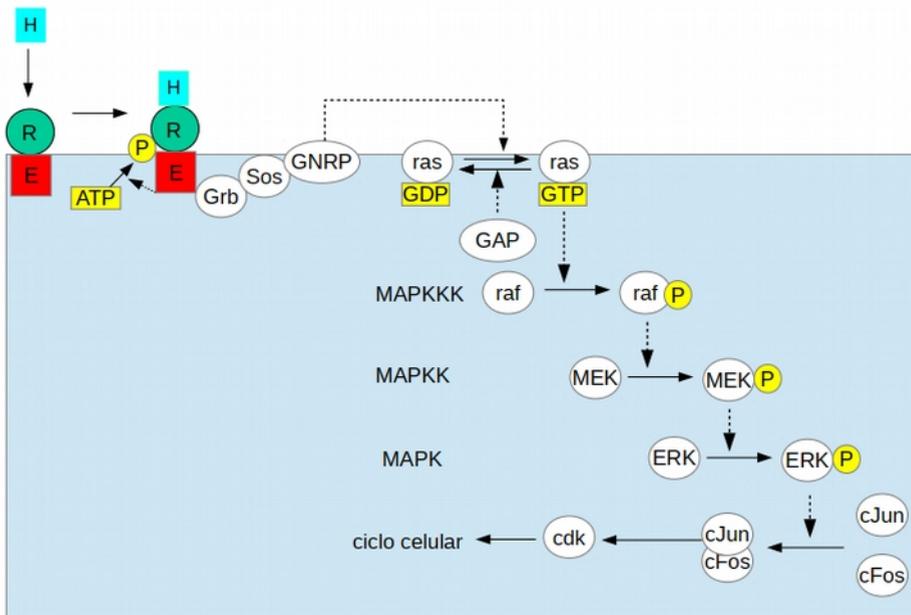


Figura 8.8

Así, los efectos de los FCN en el hipocampo, hipotálamo y corteza son:

- Supresión de la expresión de genes que llevan a apoptosis neuronal
- Inducción de genes codificadores de la proteína Bcl-2, que inhibe la apoptosis neuronal

- Inducción de expresión de genes para síntesis de proteínas supresoras de estrés oxidativo
- Inhibición de las caspasas (enzimas de apoptosis)
- Estimulación de células madre para la neurogénesis
- Estabilización de ARNm para la síntesis de tubulina

En situaciones de distress crónico, además de la hiperactividad del eje CLHHA y el hipertono noradrenérgico ya mencionados, hay menor producción de FCN. En otras palabras, no hay resiliencia.

Sin embargo, como futuros profesionales de la salud, es importante tener en cuenta que en caso de estar frente a un paciente de fenotipo vulnerable, este fenotipo puede cambiar y hacerse resiliente. Esto es gracias a que factores psicosociales como un ambiente enriquecido en vínculos sociales, actividad física, estrés leve no amenazante, entre otros, estimulan la síntesis de TrK y, por lo tanto, la neurona tiene mayor capacidad de respuesta a los FCN y aumenta así la neuroplasticidad del sistema nervioso en su totalidad, llevando a resiliencia personal ya que, debido a la activación repetida de determinadas redes neuronales ante ciertos estímulos, estas redes fueron optimizadas y se adaptaron a esta situación que provocó estrés inicialmente. Clínicamente, esto se traduce en una capacidad del individuo de hacer frente a un estresor con capacidad de aprendizaje y memoria, de lo cual resulta la adaptación al mismo.

## 8.9. Bibliografía

- Márquez López-Mato, Andrea. (2002). *Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos Epistemológicos, Clínicos y Terapéuticos*.
- Eilhard, M., Goertsches, R. y Zettl, Uwe K. (2007). *Immunology and neurology*. University of Rockstock. Department of Neurology.
- Kiecolt-Glaser, J., McGuire, L., Robles, T. y Glaser, R. (2002). *Emotions, Morbidity and Mortality: New Perspectives from Psychoneuroimmunology*. The Ohio State University College of Medicine.
- Arias, P., Dvorkin, M y Arcos Camargo, D. (2010). *Estrés y Neuroinmunología*. Best y Taylor: Bases Fisiológicas de la Práctica Médica.
- Kemeny, M. y Schedlowski, M. (2007). *Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression*. University of California. University of Duisburg-Essen.
- McGregor, B., Murphy, K., Albano, D., Ceballos, R. (2016). *Stress, Cortisol and B-Lymphocytes: A Novel Approach to Understanding Academic Stress and Immune Function*.
- Elenkov, I. *Glucocorticoids and the Th1/Th2 Balance*.
- Borodovitsyna, O., Joshi, N. y Chandler, D. (2018). *Persistent Stress-Induced Neuroplastic Changes in the Locus Coeruleus/Norepinephrine System*. Department of Cell Biology and Neuroscience, Rowan University School of Osteopathic Medicine, Stratford, USA.
- Saavedra Ramírez, P., Vásquez Duque, G. y González Naranjo, L. (2010). *Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico*.

## 9. CONTROL DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

Mercedes Balero

### 9.1. Introducción

En los mamíferos, el sistema nervioso central (SNC) posee un reloj biológico endógeno, responsable del ritmo circadiano (del latín “circa”, que significa “alrededor de” y “dies”, que significa “día”) que regula los ciclos diarios del comportamiento y la fisiología, permitiendo que los diferentes sistemas de órganos y funciones se sincronicen de manera óptima, dándonos así una ventaja adaptativa. Esto está demostrado gracias a estudios realizados en animales de laboratorio, en los que la destrucción de determinados núcleos del SNC hace que sean conductualmente arrítmicos.

Los factores ambientales o externos como los ciclos de luz/oscuridad, influyen en la actividad del reloj biológico, actuando sobre el organismo a través del sistema nervioso y endocrino. Para que las funciones celulares se lleven a cabo efectivamente, se requiere la intervención de ciertas proteínas que organizan los eventos celulares.

### 9.2. Ritmo circadiano

La sincronización de los ritmos circadianos conductuales, fisiológicos y metabólicos (que son el ciclo de sueño-vigilia, los cambios periódicos de la temperatura corporal, regulación de la ingesta de alimentos/bebidas y de la secreción de hormonal, entre otros) es un requisito para la salud y el bienestar. Esto se da, gracias a los relojes circadianos que existen en todo el organismo, en células y órganos individuales, y se mantienen regulados por un marcapasos principal que reside en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, siendo éste, el responsable de la coordinación circadiana en todo el cuerpo. Todo está regulado por actividad genética específica y procesos complejos de biología molecular y de bioquímica que involucran al cerebro.

El NSQ está ubicado en la zona periventricular ventral del hipotálamo, dorsal al quiasma óptico y medial al área hipotalámica anterior. Existe una proyección retiniana que termina en el NSQ, el tracto retino-hipotalámico (RHT), componente fundamental de la función del reloj, ya que las señales retinianas transmitidas desde células ganglionares retinianas intrínsecamente fotosensibles a través del RHT, introducen el reloj circadiano del NSQ en el ciclo ambiental día/noche.

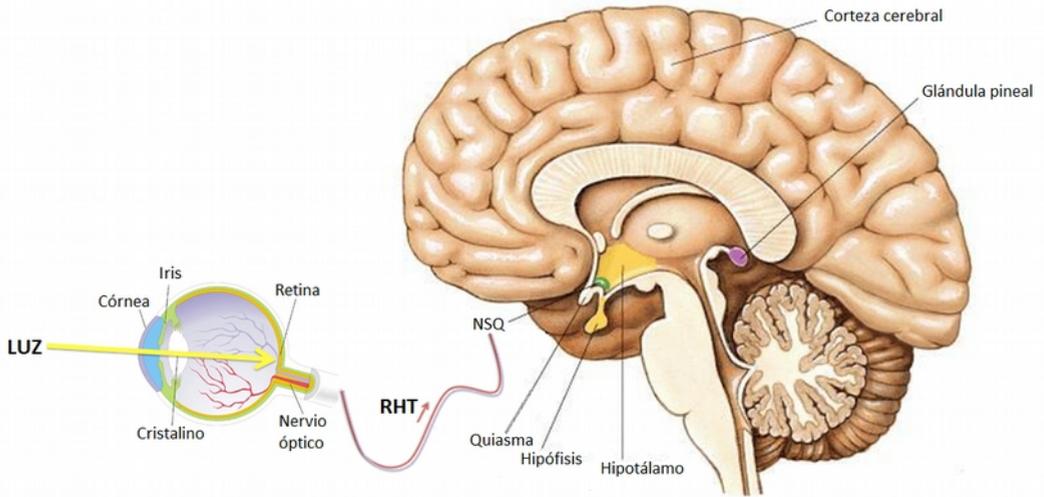


Figura 9.1

En condiciones normales, las neuronas del NSQ se sincronizan con el ciclo de luz y oscuridad, respondiendo a la actividad glutamatérgica diaria del RHT. Este impulso excitador es transmitido al NSQ por células ganglionares de la retina especializadas que contienen melanopsina, un fotopigmento que es una opsina o proteína retinilidina variante del receptor acoplado a proteína Gq, que comunican los niveles de luz ambiental directamente a las neuronas del NSQ. Esto se da a través de la fototraducción visual, mecanismo por el cual los fotones son absorbidos por los conos y bastones en la retina para traducirlos a un impulso nervioso que el cerebro pueda interpretar; y permite que las señales de luz ambiental restablezcan las neuronas de reloj del NSQ y coordinen su actividad para generar una representación interna estable del tiempo solar. El proceso depende de flujos iónicos, neuromoduladores y actividad sináptica que condicionan cambios de voltaje en unidades de tiempo (están involucrados canales iónicos, segundos mensajeros, concentraciones de calcio intracelular).

En humanos, la melanopsina es una proteína integral de membrana de 478 aminoácidos; tiene siete dominios transmembranales; el extremo amino terminal se encuentra en la región extracelular, mientras que el carboxilo terminal se sitúa en el citoplasma; presenta tres asas extracelulares, la segunda y la tercera contienen un par de residuos de cisteína cuya función es estabilizar la estructura terciaria mediante enlaces disulfuro. Tiene también tres asas en la región citoplásmica, donde distintos aminoácidos son candidatos como sitios intracelulares de fosforilación, y en el séptimo dominio transmembranal se da la interacción con el retinaldehído. Esta proteína si bien tiene expresión de RNAm en diversos órganos su detección a nivel proteico es exclusiva de la retina, como lo muestra la base datos Uniprot, Figura 9.2.

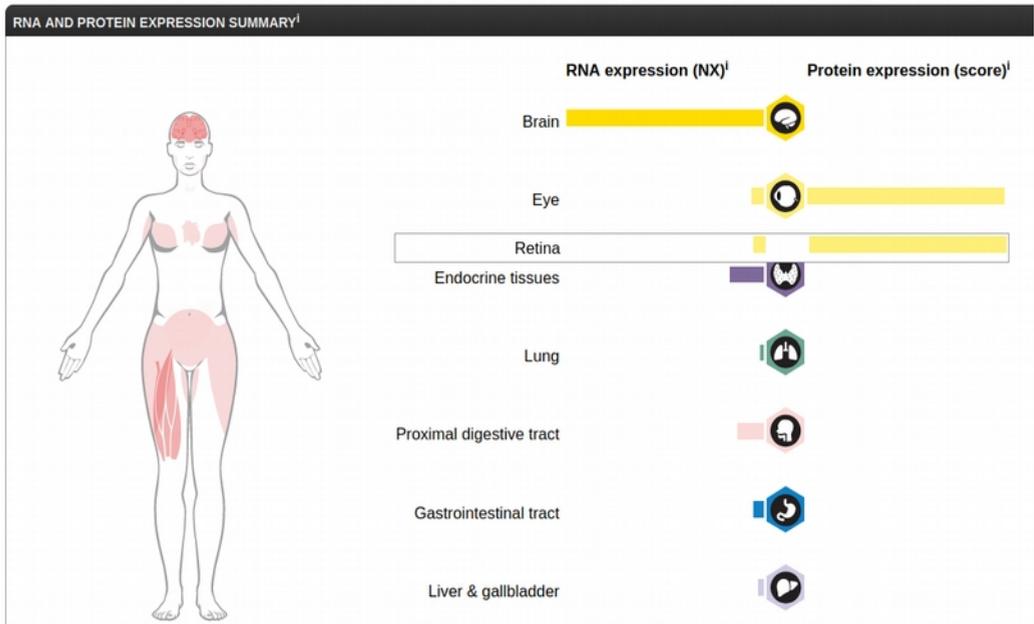


Figura 9.2

El mecanismo de fototraducción inicia cuando un fotón incide sobre la melanopsina. El 11-cis-retinal se isomeriza a todo-trans-retinal. Se estimula la proteína Gq asociada a melanopsina y activa PLC, que hidroliza PIP<sub>2</sub> y se producen DAG y IP<sub>3</sub>. Esto lleva a la activación de los canales TRPC6 y 7, efectores finales del mecanismo que provocan la despolarización de la célula, Figura 9.3. La despolarización se amplifica por los canales sensibles a voltaje de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>, generando un potencial de acción.

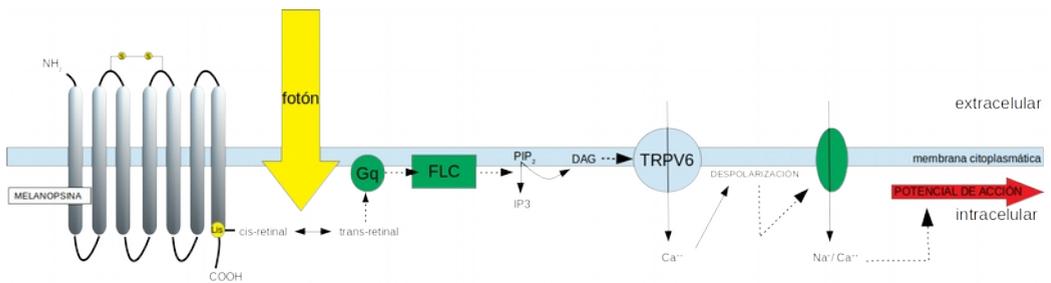


Figura 9.3

La glándula pineal o epífisis cerebral es un agente cronobiótico, es decir que sincroniza nuestro reloj interno con el ciclo luz-oscuridad. Ante la ausencia de luz, produce la hormona que nos conduce al mundo de los sueños: la melatonina. La melatonina se sintetiza a partir del triptófano, un aminoácido aromático esencial.

El proceso de síntesis tiene varias reacciones, comenzando por la formación de 5-hidroxitriptofano, con la utilización de tetrahidrobiopterina y la participación de la enzima triptofano hidroxilasa. Luego el 5-hidroxitriptofano es descarboxilado para dar serotonina en una reacción catalizado por la enzima triptofanodecarboxilasa. La enzima serotonina acetil transferasa forma acetil serotonina por transferencia de un grupo acetilo desde el acetil CoA y finalmente por un proceso de metilación se forma la melatonina, utilizando la enzima acetil serotonina metil transferasa, que utiliza como dador de grupos metilos a la S-adenosil metionina (SAM), para dar como producto a la S-adenosil homocisteina, Figura 9.4.

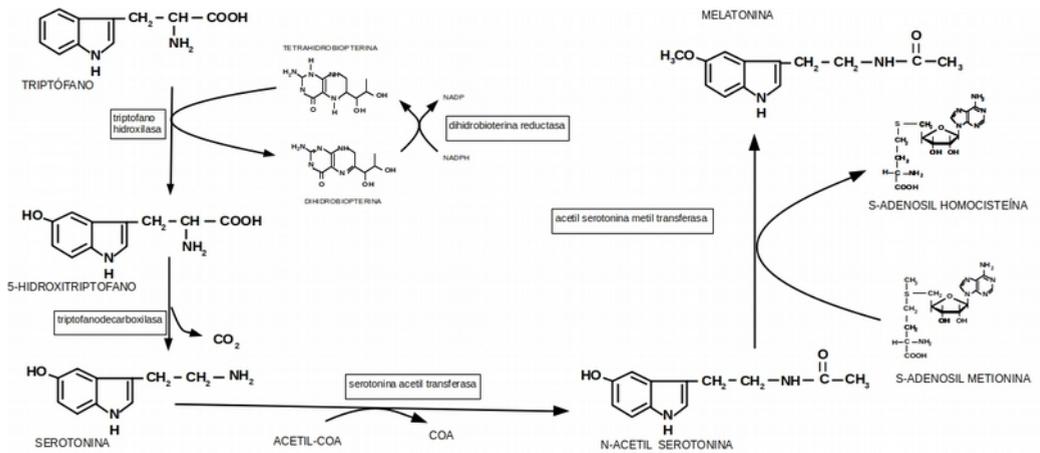


Figura 9.4

La luz intensa genera inhibición de su liberación, a través de una vía refleja.

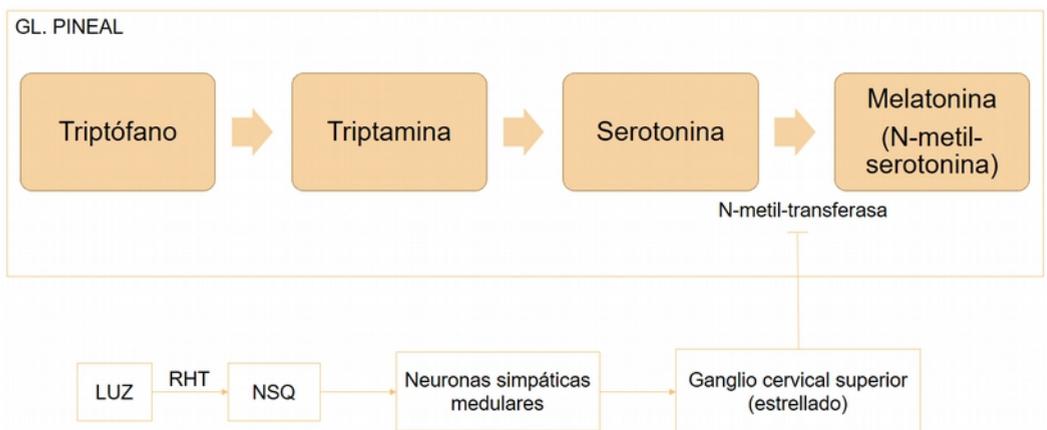


Figura 9.5

La melatonina hace sus efectos sobre los tejidos blanco a través de receptores de 7 dominios transmembrana asociados a proteínas Gi y Gq. Existen diferentes receptores descritos en seres humanos.

**Receptor 1B:** receptores de baja afinidad por la melatonina que se expresa fundamentalmente en neuronas de la corteza cerebral e hipocampo, cerebelo, retina, testículo y placenta. Ejerce su acción a través de proteínas Gi, inhibiendo adenilil ciclasa y disminuyendo los niveles de AMPc. Media acciones relacionadas a los ritmos circadianos y la reproducción

**Receptor 1A:** receptor de melatonina de alta afinidad involucrado en la reproducción y control de ritmos circadianos. Se expresa en cerebro y aparato digestivo.

Los receptores asociados a Gq actúan probablemente por heterodimerización con receptores de tipo 1A y B.

La melatonina puede ser utilizada por vía oral como tratamiento de alteraciones del sueño, trastornos del ritmo circadiano, como el jet lag y el insomnio.

Durante la fase de luz, se libera en la terminales presinápticas del núcleo supraquiasmático del hipotálamo glutamato que actúa sobre receptores NMDAR, AMPAR de la membrana postsináptica, Figura 9.6. También se libera péptido activador de la adenilato ciclasa (PAAC) que actúa sobre receptores específicos. La activación de los receptores NMDAR aumenta la entrada de calcio activando proteínas quinasas dependientes de calcio que en luego de una cascada terminan fosforilando el factor CREB que actúa estimulando la transcripción de ciertos genes. La unión de glutamato a AMPAR aumenta la entrada de sodio que activa también el receptor NMDAR. Por su parte PAAC al actuar sobre sus receptores (PAACR) asociados a Gs, aumenta la producción de AMPc y por ende de la proteína quinasa A que también fosforila y activa a CREB. Durante la ausencia de luz, se libera melatonina que actúa sobre los receptores 1A y 1B, que actúan por proteínas Gi, inhibiendo adenilil ciclasa y como consecuencia inactivando PKA y por ende favoreciendo la desfosforilación de CREB, con la disminución de la expresión de los genes activados por glutamato y PAAC. Como consecuencia se activan otros genes.

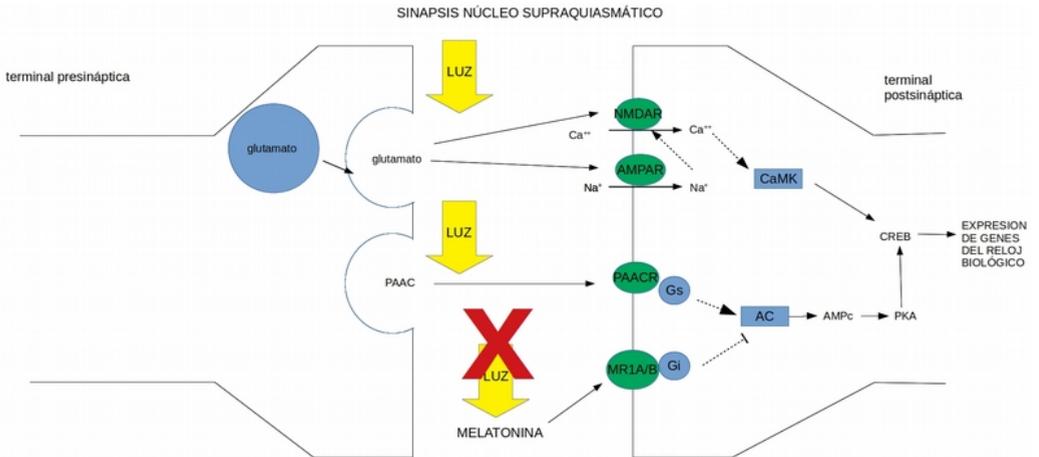


Figura 9.6

### 9.3. Regulación del ciclo sueño/vigilia

El sueño es un fenómeno fisiológico y conductual, que se puede definir como un estado caracterizado por una disminución transitoria, periódica y reversible del nivel de consciencia, del que se puede despertar, ya sea mediante estímulos sensitivos o de otro tipo. El sueño permite el mantenimiento, la reparación y desintoxicación celular, que se requieren para conservar la energía metabólica involucrada en cada función biológica. Es esencial para la cognición óptima, el sistema inmune y la salud integral, regula profundamente nuestro estado mental, emocional y motivacional. El sueño consolida la memoria, capitalizando aquello del día que resultará útil para nuestro futuro.

Ocupa una de las fases del ritmo circadiano; de cada 24 horas un tercio corresponde al estado de sueño y dos tercios al estado de vigilia, en forma cíclica y regular. Durante el dormir hay actividad cerebral, por tanto, el sujeto no está desconectado totalmente del entorno; no hay pérdida total de percepciones.

Fisiológicamente, el sueño tiene dos estados bien definidos:

- **El sueño lento:** se denomina así debido a que el electroencefalograma (EEG) nos muestra ondas cerebrales lentas. Se conoce también como NO REM (por ausencia de movimientos rápidos de los ojos). Es sinónimo de reposo somático. Tiene 4 fases:
  - Fase I, inmediatamente después del adormecimiento. Es la transición entre la vigilia y el sueño; un estado de somnolencia que dura aproximadamente 10 minutos. Es una fase corta, donde resulta muy fácil despertar ante el menor de los estímulos.

- Fase II, caracterizada en el registro del EEG por los complejos K (Figura 9.7), que son ondas agudas que aparecen de forma abrupta y actúan como mecanismo de inhibición para que el sujeto no se despierte, bloqueando la entrada de estímulos externos.

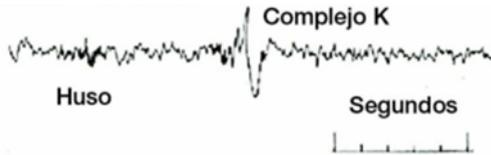


Figura 9.7

- Fase III, a los 30 minutos cuando empiezan a disminuir la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, respiratoria y la temperatura. Es la fase de transición hacia el sueño profundo y dura unos minutos.
- Fase IV, que es propiamente el sueño profundo, con el máximo de inmovilidad motora. Dura unos 20 minutos aproximadamente. Es la fase reconstructiva del sueño, esencial para ayudar a la mente y al cuerpo a recuperarse y reconstruirse después de cada día. La privación de la misma, se acompaña de cuadros depresivos.

Las últimas dos fases son las que nos dan la sensación subjetiva de haber tenido un sueño descansado y reparador.

✓ **El sueño rápido o paradójico:** se denomina “rápido” en referencia a la alta frecuencia de ondas eléctricas cerebrales, similar al estado de vigilia, y “paradojal” dado que se observa una disociación entre la actividad de nuestro cerebro y la de nuestro cuerpo; nuestros músculos se encuentran en total inactividad y, paradójicamente, nuestro cerebro está totalmente activo. También se conoce como sueño REM (o de movimientos oculares rápidos). En esta etapa comienza la actividad onírica; es la fase donde soñamos.

Durante este sueño REM no percibimos el mundo externo porque la actividad intrínseca del sistema nervioso no contextualiza la entrada sensorial, dado el estado funcional del cerebro en ese momento. En él la respiración y el pulso se vuelven irregulares, la relajación muscular es total, mientras que paradójicamente el trazado electroencefalográfico muestra ritmos rápidos con voltajes débiles semejantes a las del sujeto despierto. Se aumentan el consumo de oxígeno cerebral, la tensión arterial, las catecolaminas y las secreciones del estómago, etc. La privación de esta fase se acompaña de dificultades de integración sensorial, menor eficacia en la vigilia, exageración de las pulsiones instintivas y aumento de la agresividad.

En ciclos de sueño de aproximadamente 90 minutos, tres cuartos corresponden al sueño lento y un cuarto al sueño rápido. Tales ciclos se repiten cuatro o cinco veces cada noche.

El tálamo medio y el hipotálamo intervienen directamente en las funciones del sueño. Las principales estructuras neurológicas de este sistema que intervienen en la regulación del sueño son:

- El NSQ del hipotálamo, que controla la actividad circadiana de la formación reticular;
- los núcleos del rafé, responsables de inducir el sueño y la relajación muscular; y
- los locus coeruleus, responsables de desencadenar la fase REM

El sistema reticular activador ascendente (SARA) activa la vigilia y su hipofunción produce el descenso del nivel de vigilancia en que aparece el sueño. Zonas del tallo cerebral son necesarias para la aparición y mantenimiento del sueño lento. Los eventos fásicos de la actividad paroxística del sueño REM se relacionan con hiperactividad de la corteza occipital y el haz geniculado lateral. Las catecolaminas (dopamina y noradrenalina) se relacionan con el sueño rápido y con el sistema de despertar. La serotonina juega un papel fundamental en el sueño de todos los mamíferos. La histamina está implicada en el estado de vigilia y con el rendimiento cognitivo del mismo.

Varias neuronas productoras de neuropéptidos ubicadas en el hipotálamo están implicadas en la regulación del sueño/vigilia. Entre ellas, las neuronas productoras de orexina, también conocida como hipocretina son un componente crucial para el mantenimiento de la vigilia. La orexina es un proteína () precursora de la orexina A y orexina B. SE expresa exclusivamente en el hipotálamo, no habiendo sido detectada en otras partes del organismo y se la relaciona además al control de la ingesta, regulación del metabolismo energético y el balance hormonal de los fluidos corporales. La Orexina A se une a dos receptores con alta afinidad OX1R y OX2R, mientras que orexina B se une al OX2R. El receptor OX2R se expresa casi exclusivamente en diferentes partes del encéfalo y actúa acoplado a proteínas Gq y fosfolipasa C, gatillando el aumento de calcio intracelular. El receptor OX1R también está asociado a Gq y aumento de calcio intracelular y si bien se expresa en cerebro, lo hace menos que el OX2R y si se expresa en diversos tejidos del organismo.

Por otro lado, las neuronas productoras de la hormona concentradora de melanina (MCH) en el área hipotalámica lateral también están implicadas en la regulación del sueño/vigilia, estando activas durante el sueño, pero se silencian durante la vigilia. Esta hormona es un péptido de 19 aminoácidos que se produce por procesamiento de un precursor de, la pro-MCH de 165 aminoácidos. También se producen otros péptidos a partir de este precursor, Figura 9.8. Se expresa fundamentalmente en el hipotálamo y actúa sobre receptores MCHR, que se hallan asociados a proteínas Gi, que disminuyen la actividad de la adenilil ciclasa (AC) y los niveles de AMPc. También se asocian a proteínas Gq que aumentan la actividad de fosfolipasa C, la que produce la hidrólisis de fosfatidil inositol

difosfato, generando inositol trifosfato (IP3) que actuará liberando calcio de depósitos.

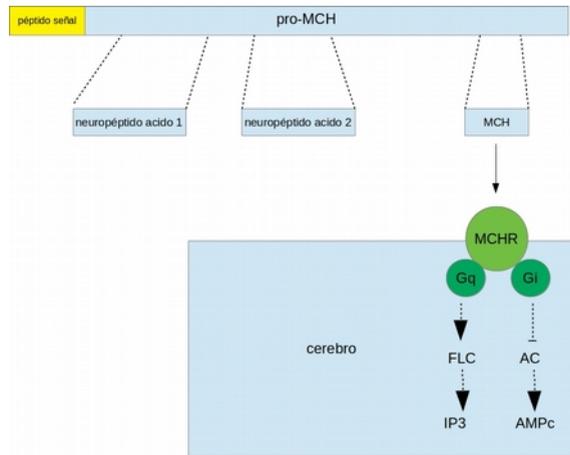


Figura 9.8

Asimismo, nuestro organismo utiliza un compuesto llamado adenosina (Figura 9.9) para regular nuestro ciclo diario, que es un neuromodulador con efecto sedante. Es un factor endógeno resultante del metabolismo del ATP en neuronas y glía que, a medida que el día transcurre, se va acumulando en el espacio extracelular y es capaz de hacernos sentir cada vez más cansados.

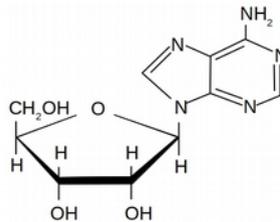


Figura 9.9

Una molécula con semejanza estructural a la adenosina es la cafeína, Figura 9.10, un psicoestimulante, que pasa rápidamente hacia el cerebro tras su ingesta y sus efectos se perciben a los 15 minutos, llegando a durar hasta 6 horas.

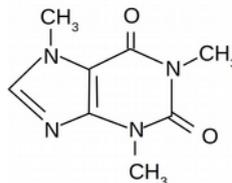


Figura 9.10

Llegada al cerebro, la cafeína se une a los receptores de adenosina que se encuentran en la superficie de ciertas neuronas. Existen cuatro tipos identificados de receptores de adenosina (ADOR) en humanos ADOR1, ADOR2A, ADOR2B y ADOR3. Los receptores ADOR1, ADOR2A y ADOR2B se expresan en células del sistema nervioso. El receptor ADOR1 está asociado a proteínas Gi, disminuyendo los niveles de AMPc, mientras que los ADOR2A y ADOR2B están asociados a Gs, aumentando los niveles de AMPc. La cafeína actúa como antagonista de estos receptores, impidiendo que reconozcan a la adenosina, responsable del cansancio. No obstante, ante la ingesta prolongada de bebidas con cafeína, nuestro cerebro responde creando más receptores de adenosina, resultando en una necesidad de aumentar su consumo para obtener su efecto deseado; o que ante la privación de la misma nos sintamos más cansados de lo habitual.

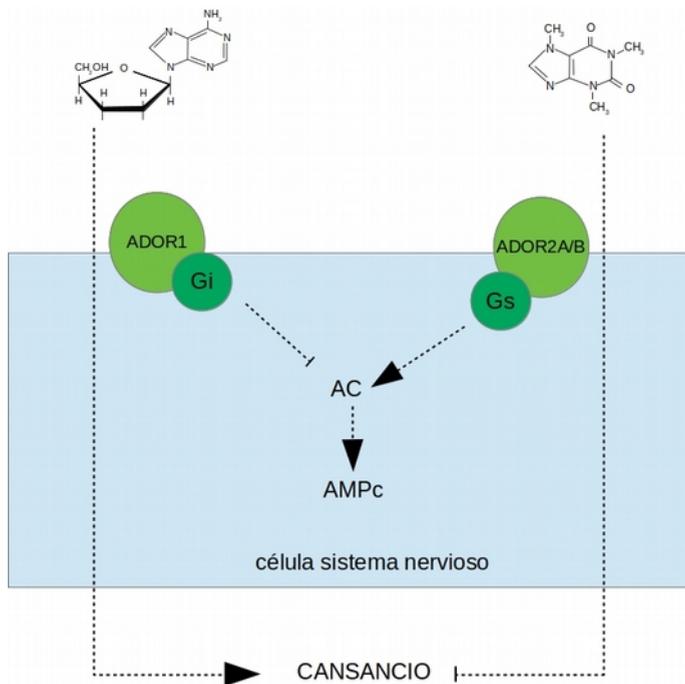


Figura 9.11

A continuación, nos adentraremos en los mediadores que regulan el ciclo sueño/vigilia.

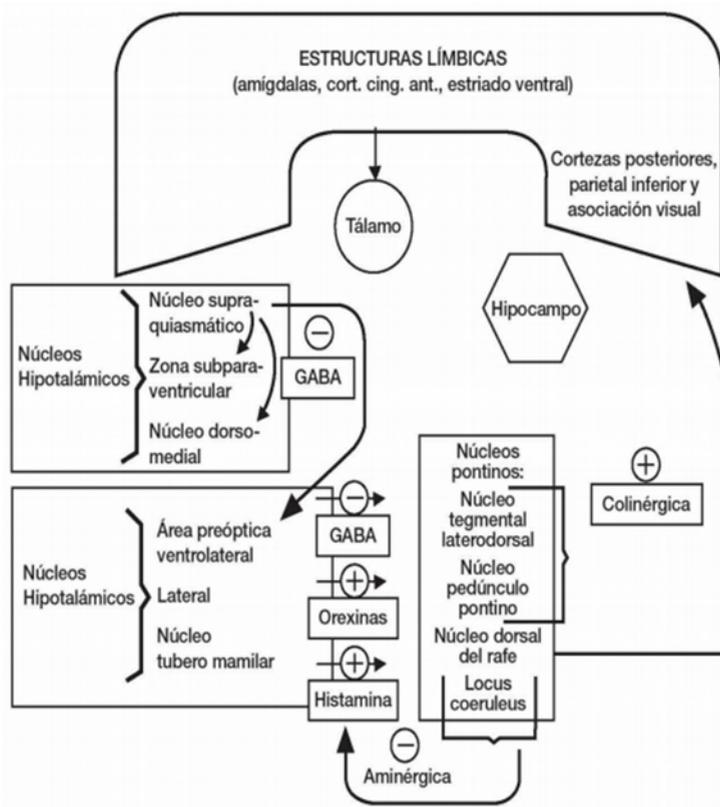


Figura 9.12

Mediadores que controlan la vigilia

El control de la vigilia se encuentra gobernado por la interacción de varios núcleos y grupos neuronales con proyecciones monoaminérgicas, que conforman el SARA, con áreas o regiones colinérgicas situadas en el tronco encefálico y en el área prefrontal basal (BF).

El despertar es una función primitiva, que es simplemente la vigilia, que refleja la activación del SARA por estímulos somatosensoriales o por sistemas motivacionales innatos como el hambre. Esta primera rama, el SARA, se localiza en el tronco encefálico, comenzando en el bulbo raquídeo y llegando al mesencéfalo, adentrándose ulteriormente en el hipotálamo posterior.

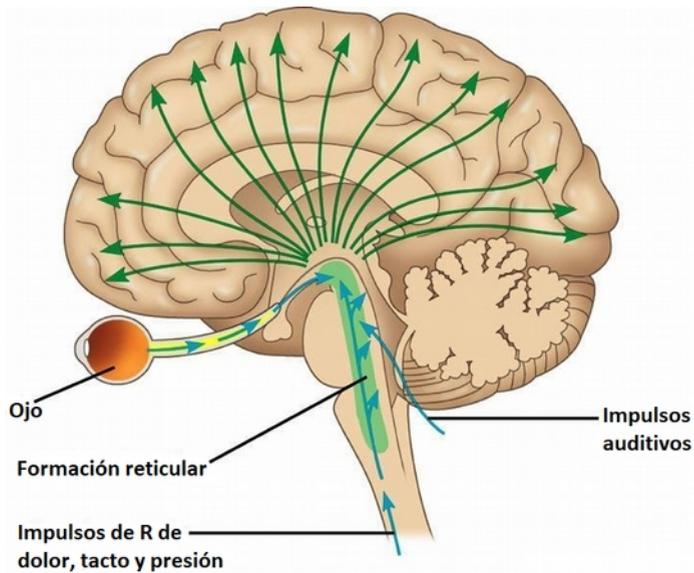


Figura 9.13

Está formado por una serie de poblaciones celulares monoaminérgicas: neuronas noradrenérgicas desde el locus coeruleus (LC); neuronas serotoninérgicas desde el núcleo dorsal del rafe (DR); neuronas dopaminérgicas distribuidas a lo largo de la sustancia gris periacueductal ventral (vPAG), y neuronas histaminérgicas, desde el núcleo tuberomamilar (TMN). Las neuronas del SARA activan la corteza cerebral, descargando a alta frecuencia durante la vigilia, lentificándose durante el sueño NO REM y mostrando escasa actividad durante el sueño REM.

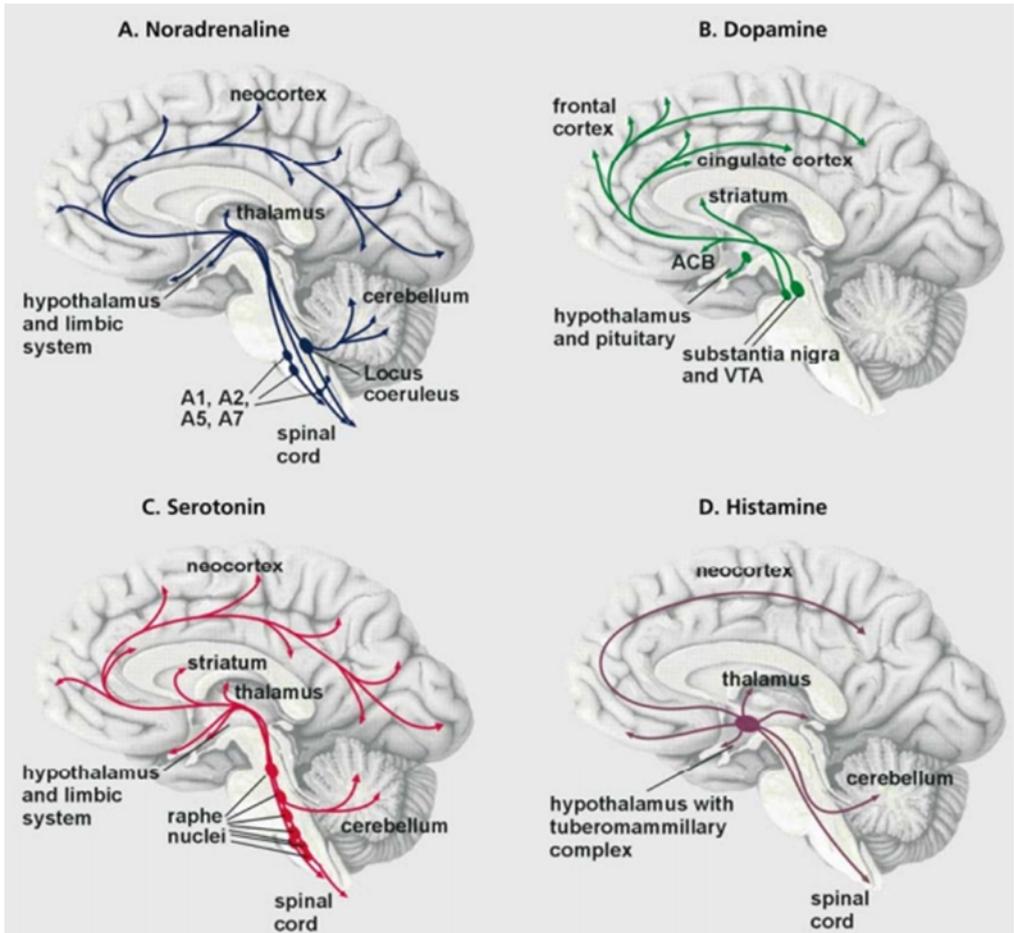


Figura 9.14

La segunda rama la conforman grupos de neuronas colinérgicas localizadas a nivel pontino: los núcleos tegmentales laterodorsal y pedunculopontino (LDT y PPT, respectivamente). Asimismo, forman parte de esta rama las neuronas colinérgicas del área BF. Todas estas estructuras colinérgicas se encuentran altamente activas durante la vigilia y, a diferencia de las monoaminérgicas previamente descritas, también están activas durante el sueño REM. Esta actividad colinérgica es la responsable de la actividad rítmica rápida del electroencefalograma que se aprecia en la vigilia y sueño REM, al proyectar difusamente a la corteza cerebral, al hipocampo y al tálamo.

La vigilia además está condicionada por un tercer sistema, el sistema hipocretinérgico/orexinérgico (HCRT/Orx). Los neuropéptidos excitatorios hipocretina-1 (orexina-A) e hipocretina-2 (orexina-B) son producidos por neuronas del hipotálamo posterior y lateral, y juegan un importante papel en la

estabilización de la vigilia y del sueño. Las neuronas hipocretinérgicas proyectan difusamente, invirtiendo las estructuras involucradas en la vigilia previamente mencionadas. Estas neuronas descargan primordialmente durante la vigilia y se silencian durante el sueño NO REM y REM. Su rol principal sería el de estabilizar la vigilia a lo largo del día favoreciendo la alerta, aunque su inactividad también es necesaria para el mantenimiento del sueño.

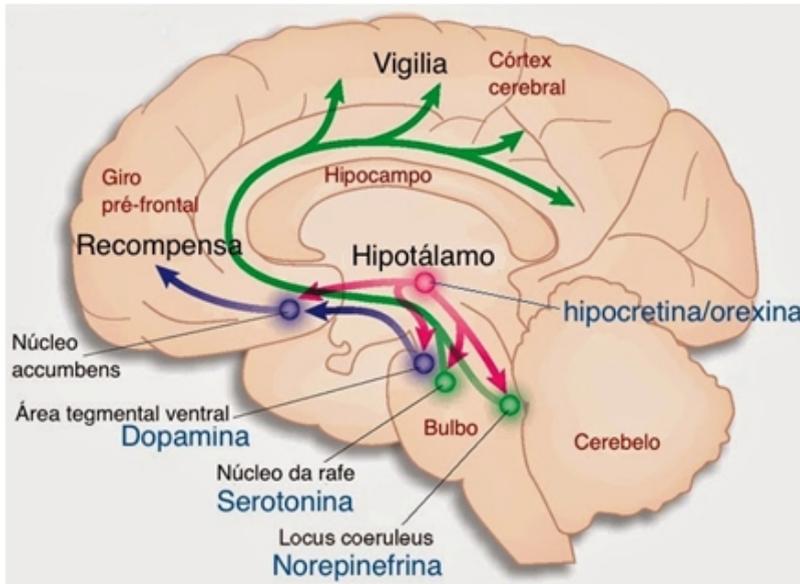


Figura 9.15

Mediadores que regulan el sueño NO REM

Durante el sueño, las neuronas involucradas en la vigilia son inhibidas por la principal estructura responsable del inicio del sueño: el área preóptica ventrolateral (VLPO). Las neuronas de esta área, que contienen los neurotransmisores inhibitorios ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y galanina, proyectan difusamente hacia las áreas implicadas en la vigilia, ejerciendo su acción inhibitoria durante el sueño. La galanina es un péptido de 59 aminoácidos producido en células del sistema nervioso central y periférico a partir de un precursor que además en su procesamiento genera otros péptidos. La galanina se une a diferentes tipos de receptores. Los receptores de tipo 1 (GalR1) asociados a  $G_i$  inhiben adenilil ciclasa, bajando AMPc quien estimula a PKA, por ende inhibe esta vía. Estos receptores se expresan en diversas partes del sistema nervioso, en hipófisis y glándula adrenal. Los receptores de tipo 2 (GalR2) están asociados también a  $G_i$  y a  $G_q$ , por ende por esta vía aumentan  $IP_3$  y calcio, estimulando la Proteín kinasa C (PKC). Estos receptores se expresan en otros órganos además del

sistema nervioso. Los receptores de tipo 3 (GalR3) están menos caracterizados. Los receptores GalR2 y GalR3 reconocen también la hormona espexina, una hormona que al parecer actúa en respuestas relacionadas a la presión sanguínea, la nocicepción y la reducción en la ingesta.

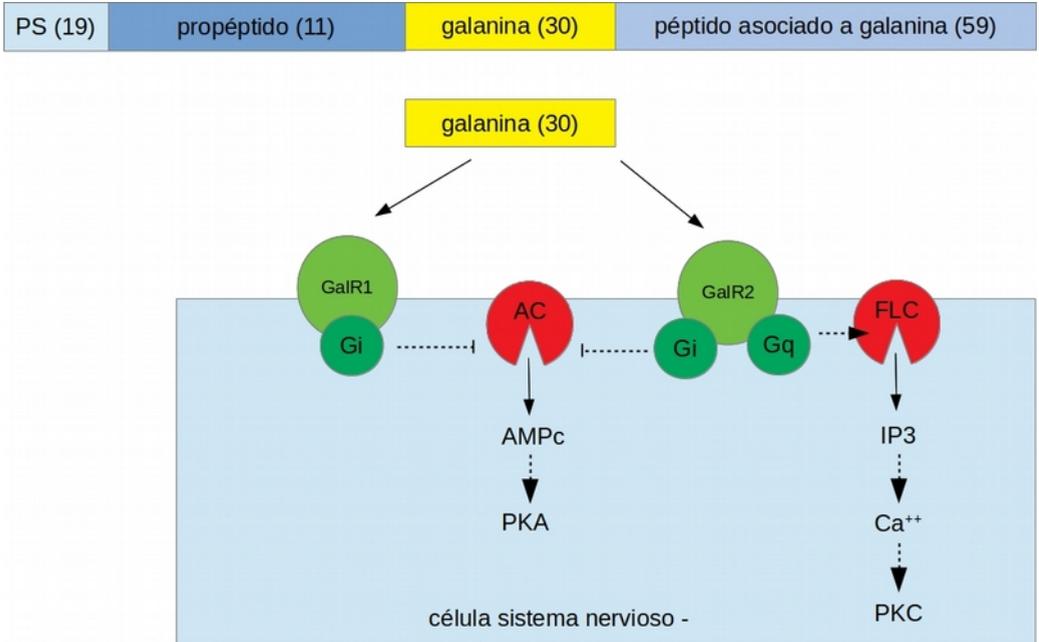


Figura 9.16

Por otro lado, aferencias desde los componentes del sistema monoaminérgico también proyectan hacia el área VLPO, ejerciendo inhibición sobre esta durante la vigilia. Este eje de inhibición recíproca se constituye de forma tal que cuando los núcleos monoaminérgicos descargan intensamente durante la vigilia, inhiben el área VLPO y cuando esta última se activa durante el sueño, se inhibe la actividad de los grupos celulares monoaminérgicos.

El tálamo actúa como un relevo de información hacia y desde la corteza cerebral, y tiene características intrínsecas que le permiten generar algunos de los ritmos propios del sueño NO REM; contiene neuronas de proyección productoras de glutamato, neurotransmisor excitador, las cuales relevan aferencias hacia la corteza. Además, posee neuronas inhibitorias gabaérgicas, específicamente a nivel de su núcleo reticular, las cuales actúan inhibiendo las neuronas glutamatérgicas de proyección, disminuyendo de esta forma la recepción de información sensorial a nivel cortical. Estas neuronas gabaérgicas se encuentran hiperpolarizadas durante el sueño NO REM y presentan un patrón de descarga espontáneo rítmico que electrofisiológicamente se traduce en husos de sueño (sleep spindles).

Mediadores que regulan el sueño REM

El sueño REM comparte con la vigilia el aumento de actividad colinérgica, pero se diferencia de ésta por la marcada disminución de la actividad monoaminérgica. En la fase REM del sueño, el puente cerebral juega un papel clave en su generación.

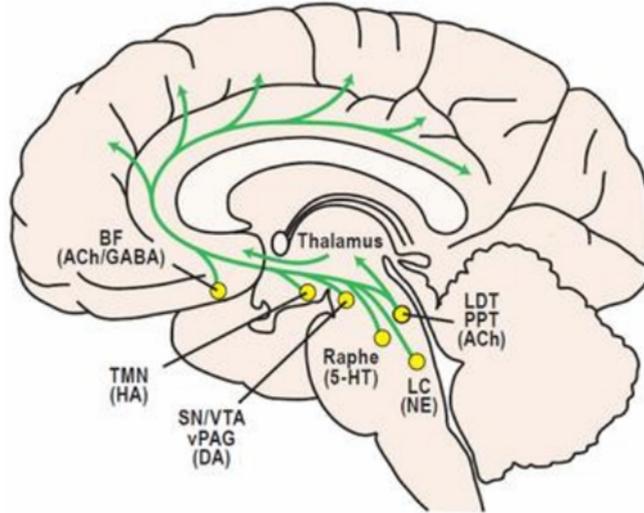


Figura 9.17

El sueño REM está generado por la interacción entre los denominados sistemas REM-on y REM-off. Los núcleos REM-on utilizan la acetilcolina (ACh) y corresponden a un subgrupo neuronal dentro de las mismas áreas colinérgicas pontinas descritas entre los centros que promueven la vigilia (LDT/PPT). Los núcleos REM-off corresponderían a los núcleos monoaminérgicos productores de noradrenalina, serotonina e histamina, también descritos previamente. Estos núcleos, al estar activos, inhiben las neuronas colinérgicas REM-on, deteniendo el sueño REM. Estas estructuras, a su vez, se encuentran inactivas durante el sueño REM. Durante la vigilia, las neuronas REM-on se encuentran bloqueadas no solo por las monoaminas descritas, sino también por la actividad del sistema orexinérgico/hipocretinérgico a este nivel. Esto implica que en cuadros en los cuales hay una alteración en la función de este sistema, como la narcolepsia (trastorno crónico del sueño que se caracteriza por una somnolencia extrema durante el día y ataques repentinos de sueño), pueda aparecer actividad propia de la fase REM. Otra característica del sueño REM es la presencia de atonía muscular en la musculatura estriada voluntaria (excepto el diafragma y los músculos extraoculares). Esta atonía sería producto de la inhibición activa de la actividad motora desde un centro pontino cercano al LC: el llamado subcoeruleus, perilocus coeruleus o núcleo sublateralodorsal (SLD), el cual actuaría activando las neuronas bulbares del núcleo magnocelular a través del tracto tegmentorreticular.

Estas neuronas bulbares, a su vez, hiperpolarizarían a las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, probablemente a través de señales mediadas por la glicina, otro neurotransmisor inhibitorio, con la consecuente generación de la atonía muscular propia del sueño REM.

En la regulación del sueño REM, además hay participación de otros mediadores como las neuronas que secretan hormona concentradora de melanina (MCH) ya mencionadas, las cuales tienen un rol opuesto al del sistema hipocretinérgico/orexinérgico, facilitando la actividad de neuronas REM-on glutamatérgicas situadas en el núcleo sublaterodorsal.

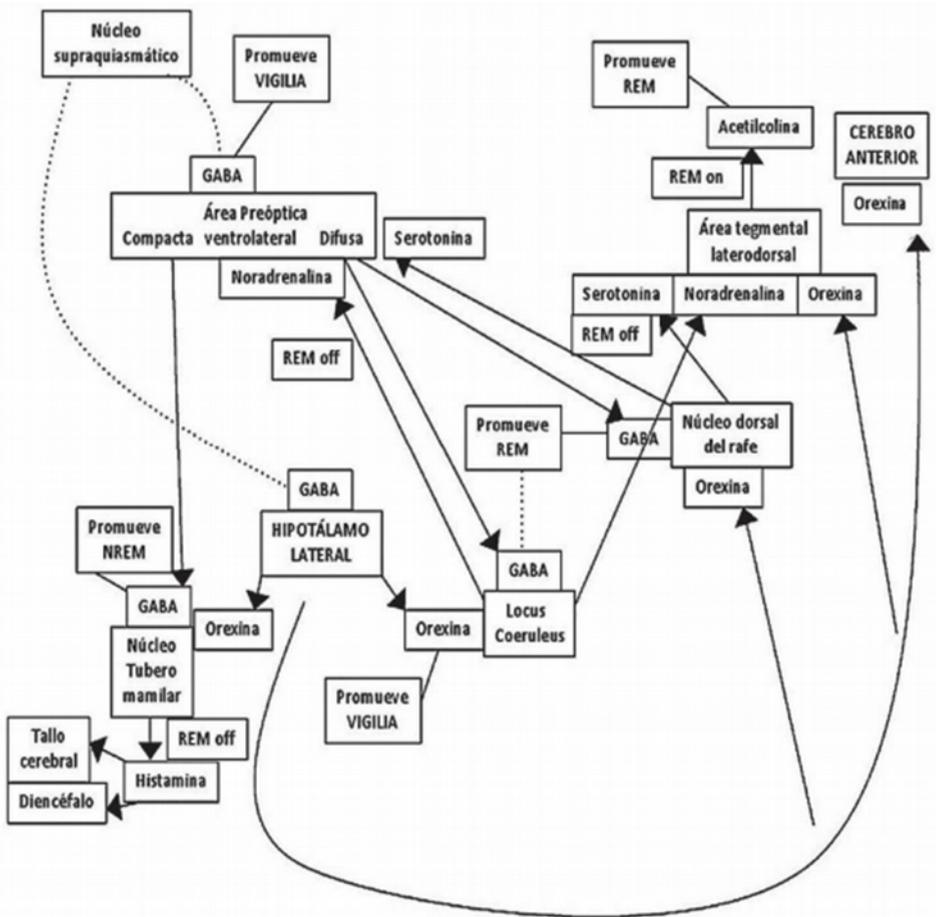


Figura 9.18

La alteración del sueño es una comorbilidad y, a veces, un factor de predicción de diversas enfermedades psiquiátricas, como el trastorno depresivo mayor, la ansiedad, el trastorno por estrés postraumático y la adicción a las drogas. Algunos

trastornos del ritmo circadiano del sueño que pueden ocurrir son insomnio o hipersomnias. Tales alteraciones pueden ser: orgánicas, por déficit en el marcapasos circadiano o en los estímulos exteriores; o ambientales, por alteración de la exposición a los estímulos (ciclo de luz/oscuridad), ejemplos de éste serían el jet lag y el trabajo nocturno.

#### **9.4. Regulación de la ingesta de alimentos**

El estado nutricional está determinado por factores biológicos, psicológicos y sociales. Entre ellos, podemos mencionar: la genética, el ambiente, la edad, el gasto energético y la presencia o ausencia de enfermedad. Los déficits nutricionales pueden deberse a dietas inadecuadas o alteraciones metabólicas y/o genéticas.

La ingesta de alimentos es un comportamiento complejo que puede comenzar o cesar por múltiples razones. Es un proceso fundamental para el correcto funcionamiento celular dado que permite un estado de homeostasis a través de un balance entre la cantidad de energía almacenada y el catabolismo de la misma. Está controlada por el hambre, que se puede definir como una sensación visceral desagradable e innata que impulsa al individuo a buscar alimentos por el deseo de comer, a pesar de la realización de esfuerzo; y por el apetito, que es una sensación adquirida, socio-cultural, que varía entre individuos, también definido como el deseo de un alimento particular que al consumirlo nos genera placer.

Todo esto, se encuentra regulado gracias a la interacción coordinada entre el sistema nervioso, el aparato gastrointestinal y el tejido adiposo. La misma se da mediante la conducción de información hacia distintos núcleos del hipotálamo, responsables del control del hambre y la saciedad, por distintas señales.

El inicio de la alimentación involucra la existencia de circuitos de comunicación neuronal entre el hipotálamo, el tálamo, la amígdala, el hipocampo y varias áreas de la corteza cerebral.

Las señales visuales (aspecto, color), olfativas y gustativas (sabor y consistencia) relacionadas con la comida que surgen del entorno externo, se asocian con consecuencias gratificantes o negativas y, estas asociaciones aprendidas influyen en la conducta alimentaria tanto para estimular como para inhibir la ingesta. Por su parte, los reflejos de salivación, masticación y deglución se encargan de favorecer la misma.

La decisión de comer o no comer, o cuánto comer, está modulada por varias señales contextuales externas e internas, así como por factores cognitivos. A nivel del hipocampo se integran factores contextuales y de incentivos/experiencias previas relacionadas con la comida que contribuyen en el momento de comer y la cantidad consumida. Dada su interconectividad con neuronas en varias regiones relevantes para la alimentación, las neuronas del hipocampo ocupan un espacio

neuronal principal para la integración de factores de incentivo aprendidos con la detección y utilización de estímulos relevantes para los alimentos que informan sobre señales contextuales externas e internas.

Los principales centros reguladores hipotalámicos se pueden clasificar en orexígenos, aquellos relacionados con el hambre, encargados de aumentar el deseo de ingerir alimentos:

- Núcleos laterales
- Núcleos dorsomediales

O en anorexígenos, aquellos relacionados con la saciedad, encargados de disminuir la ingesta:

- Núcleos ventromediales
- Núcleos paraventriculares.

El núcleo arcuato posee la convergencia de señales y las neuronas reguladoras que poseen receptores que responden a las fluctuaciones en los niveles circulantes de neurotransmisores y hormonas, que reflejan el estado nutricional y las reservas energéticas y modifican la conducta alimentaria, siendo anorexígenas las neuronas POMC y CART, estimuladas a corto plazo por la presencia de insulina, CCK y el llenado gastrointestinal y a largo plazo por leptina; y orexígenas las neuronas NPY y AgRP, estimuladas por grelina y alimentos palatables.

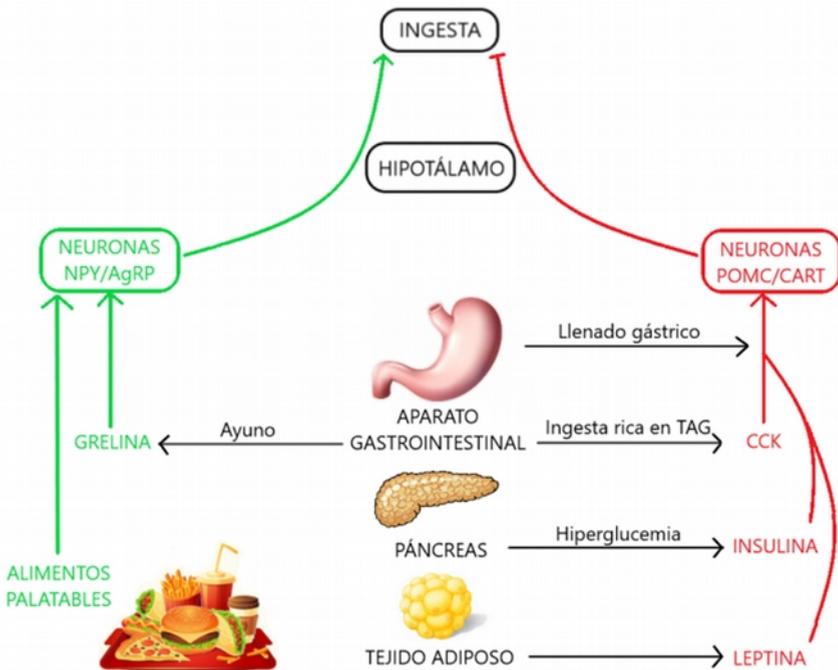


Figura 9.19

El balance energético se mantiene por mecanismos que controlan tanto el consumo como el gasto energético. Gracias a esto el peso corporal se mantiene constante por periodos largos (meses o años). Como hemos mencionado en el párrafo anterior hay dos ritmos periódicos relevantes:

✓ **A corto plazo:** aproximadamente dentro de las 24 horas, relacionado con el gasto energético, la temperatura y el ingreso enteral de nutrientes.

✓ **A largo plazo:** se activa en desbalances energéticos dentro de los ingresos y egresos que no pudieron compensarse a corto plazo.

A continuación, describiremos brevemente las señales implicadas en el control de los mismos, que se pueden clasificar como intrínsecas, también llamadas entéricas, que son aquellas provenientes del tracto gastrointestinal y glándulas anexas, como hígado, páncreas, o extrínsecas, que son dependientes del sistema nervioso autónomo; y desarrollaremos las principales sustancias involucradas.

El tamaño de la porción de alimento ingerida en cada tiempo de comida y la finalización del mismo, están controladas a corto plazo por las señales de llenado y saciedad, siendo la distensión de las paredes gastrointestinales la señal intrínseca más importante; y a largo plazo por la leptina dependiendo ésta, a su vez, de los depósitos corporales de grasa.

Cuando el bolo alimenticio ingresa al estómago y al intestino delgado, se activan los receptores de estiramiento o distensión lo cual genera un potencial de acción

en el receptor que luego se transmite a través del nervio vago hacia el núcleo del tracto solitario (NTS), que a su vez hace relevos hacia el núcleo ventromedial (NVM) para generar la respuesta de saciedad. Esto mismo sucede como consecuencia de los receptores químicos presentes en el tracto gastrointestinal (TGI) que responden a sustancias químicas que contactan la mucosa como los productos de la digestión de los alimentos.

Las proteínas inducen el efecto de saciedad a través de un mecanismo asociado con los niveles de serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), ya que cuando se infunde triptófano (precursor de 5-HT) se suprime la ingesta alimenticia. La 5-HT se produce en los núcleos caudales del tallo cerebral y tiene efectos anorexígenos.

En respuesta a la presencia de grasas y proteínas parcialmente digeridas provenientes del estómago, se secreta colecistoquinina (CCK) por las células "I" de la mucosa del duodeno y del yeyuno. Esta es una hormona inductora de la saciedad. Actúa en sus receptores CCK-A localizados en las terminales nerviosas vagales y en el SNC. Sus principales efectos son: estimular la secreción pancreática rica en enzimas, aumentar la contracción de la vesícula biliar e inhibir el vaciado gástrico. Además, produce la contracción del píloro, ocasionando distensión gástrica que activa las aferencias vagales que hacen relevo en el NTS para finalmente estimular al centro de la saciedad (NVM).

Con la llegada de nutrientes al intestino, las células enteroendócrinas "L" de la mucosa intestinal sintetizan péptidos similares al glucagón (GLP). Los principales efectos del GLP-1 son los siguientes: inhibir el vaciamiento gástrico y estimular la saciedad; inhibir la ingesta alimenticia actuando a través de sus receptores localizados en los nervios aferentes del hígado y del TGI y centralmente en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo de manera independiente a la leptina; estimula la secreción de la insulina e inhibe la secreción de glucagón pancreático, reduciendo la gluconeogénesis hepática.

Ante la hiperglicemia producto de la ingesta, las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas liberan insulina, hormona peptídica de 51 aminoácidos que tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo. Ésta, ayuda a la formación de tejido graso y aumenta la producción de leptina, tiene efecto anorexígeno al disminuir la expresión de NPY en el Núcleo Arcuato (NAr). Además, estimula la actividad de señales de saciedad con efectos catabólicos, como es la CCK, por lo que constituye una conexión entre la regulación del apetito y del metabolismo energético a largo plazo.

La leptina es una proteína de 16 kDa sintetizada fundamentalmente en los adipocitos. Es la principal reguladora a largo plazo de la conducta alimenticia y del peso corporal. La secreción, además de estimularse por insulina como ya se mencionó, se estimula por glucocorticoides y estrógenos, la infección aguda y las

citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6). La misma disminuye con el frío, la estimulación adrenérgica, los andrógenos y la melatonina. Los niveles circulantes de leptina tienen relación directa con los depósitos de grasa corporal, hay más leptina circulante conforme exista más grasa almacenada y viceversa.

La leptina ingresa en el SNC atravesando la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo de transporte saturable, proceso en que participa principalmente la isoforma A del receptor de leptina (LepRA), favoreciendo la endocitosis. Se une a sus receptores presentes en las células endoteliales de los capilares cerebrales y sus efectos principales son: inhibición de la ingesta alimenticia e incremento del gasto energético, mediados por la reducción en la expresión de neuropéptidos orexígenos como el NPY y AgRP y el incremento de la expresión de los péptidos anorexígenos, tales como la  $\alpha$ MSH, POMC y el transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART). AgRP actúa como antagonista de POMC mientras que CART actúa antagonizando la acción de NPY. De esta manera la leptina tiene un marcado efecto anorexigénico, Figura 9.20.

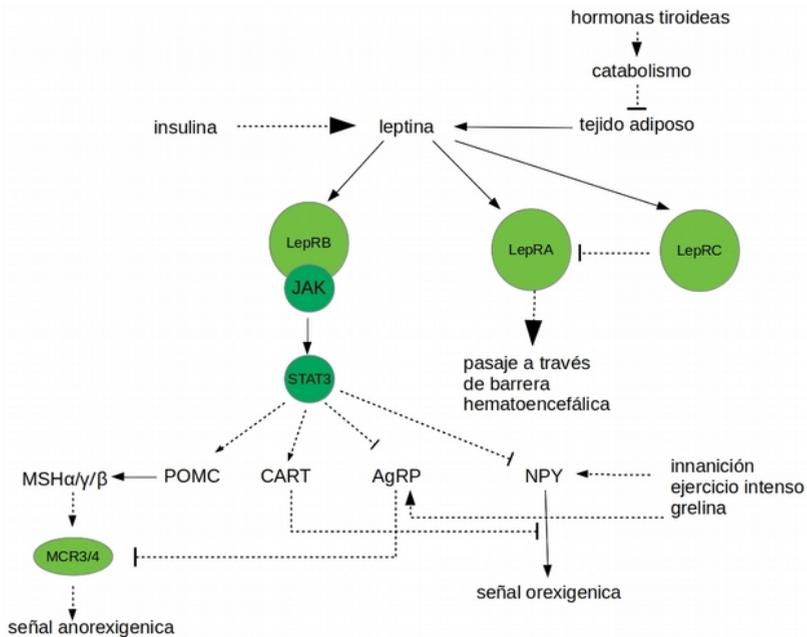


Figura 9.20

Existe un estado de resistencia a la leptina en pacientes obesos que presentan hiperleptinemia, probablemente originada por deficiencia de la proteína transportadora en la barrera hematoencefálica.

La pro-opiomelanocortina (POMC) se expresa en la hipófisis, piel y cerebro. En el cerebro se localiza principalmente en el NAr hipotálamico y en el NTS. La POMC

se modifica postraduccionalmente dando origen a otros péptidos biológicamente activos que incluyen: ACTH,  $\beta$ -endorfinas y hormonas melanocitoestimulante (MSH)  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Estos péptidos ejercen sus efectos a través de los receptores para melanocortina (MCR). Los receptores MCR3 y MCR4 son los que participan en la regulación del hambre y la saciedad, su estimulación produce efecto anorexígeno central, Figura 9.20. Además, son mediadores de la termogénesis en el SNS, por lo cual inducen la pérdida de peso. MCR4 se expresa en el sistema neuroendocrino y es activo en las regiones que regulan la ingesta alimenticia como el NPV, hipotálamo dorsomedial y el área hipotalámica lateral. La  $\alpha$ -MSH es agonista del MCR3 y MCR4, por lo que es una señal anorexígena muy importante. Su expresión, como ya se mencionó, se incrementa por la presencia de leptina en las neuronas de POMC del NAr, al mismo tiempo que inhibe a las neuronas de AgRP.

El ARNm para CART se encuentra en neuronas del NAr, NPV y del núcleo dorsomedial. El péptido sufre modificaciones postraduccionales antes de su secreción celular, lo cual da origen a dos variantes del CART el 1-52 y el 55-102, siendo fisiológicamente más potente el péptido 55-102, cuya conformación consiste en una estructura secundaria con 3 puentes disulfuro, fundamentales para sus efectos biológicos. El péptido CART ejerce acciones catabólicas y disminuye la ingesta alimenticia al inhibir la respuesta orexígena inducida por el NPY.

Ante procesos inflamatorios se aumenta la liberación de citocinas IL-6 y TNF $\alpha$ , que inhiben el apetito, considerándose señales de saciedad. Los efectos biológicos del TNF $\alpha$  incluyen anorexia y una severa acción catabólica en el tejido adiposo, lo que disminuye la adiposidad y conduce a la pérdida de peso corporal.

Durante la inanición, cuando los niveles de leptina son muy bajos, se estimula la secreción de Neuropeptido Y (NPY) con el objetivo de favorecer la ingesta alimenticia y disminuir el gasto energético al inhibir al sistema nervioso simpático y la termogénesis. El NPY es un péptido de 36 aminoácidos que se sintetiza en el NAr. Los cuerpos neuronales que lo producen presentan proyecciones a diversas estructuras como el NPV. La pérdida de peso, la restricción alimenticia, el ejercicio excesivo, la insulina y los glucocorticoides aumentan la tasa de transcripción y la síntesis de NPY en el NAr, NPV y núcleo dorsomedial (NDM) del hipotálamo, mientras que la leptina y los estrógenos tienen el efecto opuesto.

Las neuronas que producen NPY en el NAr, también coexpresan la proteína Agouti (AgRP), constituida por 132 aminoácidos, la cual tiene efectos orexígenos en especial para dietas ricas en grasa y sacarosa. Además, disminuye la termogénesis en el tejido graso pardo y condiciona una ganancia de peso. La secreción de AgRP también se eleva durante el ayuno y cuando las concentraciones de leptina son bajas.

Por otro lado, durante el ayuno se produce la contracción de la pared del estómago, liberándose grelina que estimula el apetito, la secreción gástrica e inhibe la secreción de insulina. Se sintetiza como una preprohormona de 117 aminoácidos, tiene un péptido señal de 23 aminoácidos en la región N-terminal, el péptido activo solo contiene 28 aminoácidos, Figura 9.21. Tiene un residuo de serina octanoilada o decanoilada, característica fundamental para su actividad biológica. Una fracción de grelina puede tener 27 aminoácidos y en algunos casos el ácido graso unido a serina puede tener una insaturación. Otro efecto que produce es el incremento de la expresión de NPY y AgRP en el NAr. Su acción es a través e la unión de receptores secretagogos de la hormona de crecimiento (GHSR), que son receptores asociados a proteínas G, cuya expresión fue detectada en hipotálamo y en hipófisis. Durante el ayuno la liberación de grelina aumentaría la liberación de somatotrofina, una hormona con actividad lipolítica e inhibitoria del consumo de glucosa

El mismo gen que da origen a la grelina, también da origen a un péptido conocido como obestatina, de 23 aminoácidos, que se produce cuando hay distensión de la pared del estómago y tiene un efecto anorexigénico.

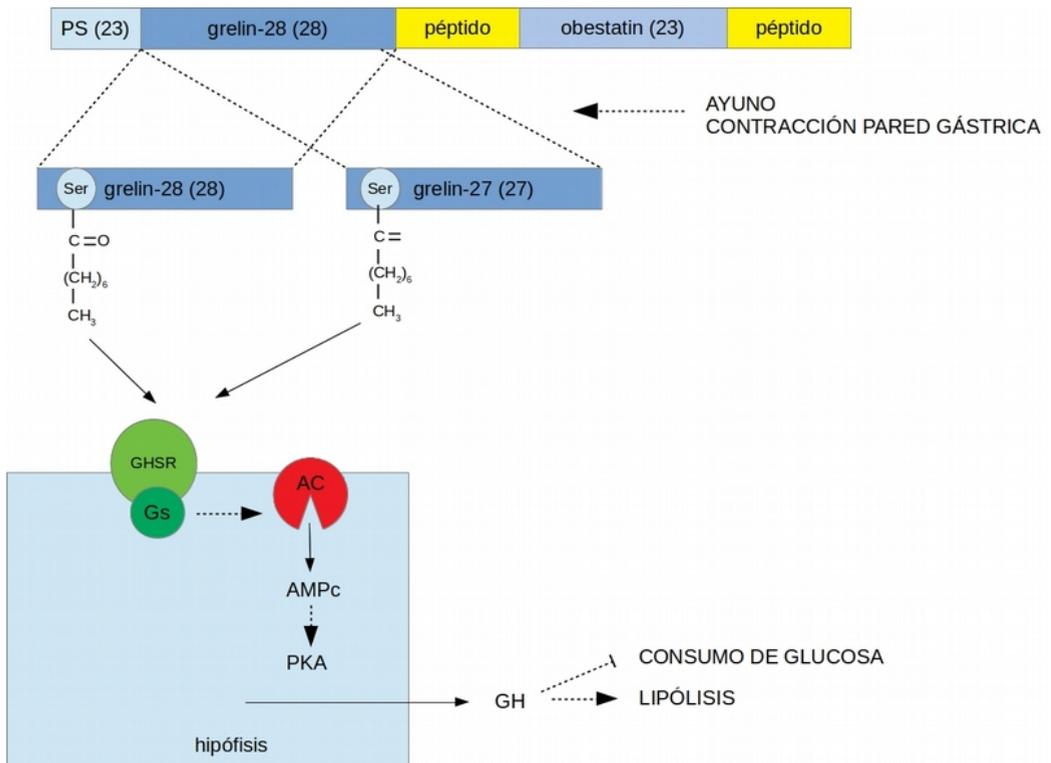


Figura 9.21

Además de la grelina, debemos mencionar a las hormonas tiroideas que estimulan el metabolismo basal originando un balance energético negativo, asociado a la pérdida de grasa corporal y a la reducción de los niveles circulantes de leptina e insulina. En pacientes con hipertiroidismo se observa hiperfagia y adelgazamiento. Por el contrario, los pacientes con hipotiroidismo presentan hipofagia y ganancia de peso.

Los glucocorticoides (GC) también son hormonas que incrementan la ingesta de alimentos. Tienen acción catabólica en órganos y tejidos periféricos. La Enfermedad de Addison, con deficiencia de GC, cursa con anorexia. Por el contrario, el Síndrome de Cushing con sobreproducción de GC, se caracteriza por hiperfagia.

La noradrenalina (NA) se sintetiza en el tallo cerebral en las neuronas del complejo dorsal del vago (NDV) y del locus coeruleus (LC). Tiene acciones anabólicas actuando sobre los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos contenidos en el NPV, que estimulan el apetito con preferencia hacia los carbohidratos. Por el contrario, la activación de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta$  suprimen el apetito y favorecen la actividad catabólica. La leptina inhibe la liberación de NA en el NDV y el LC.

El organismo humano produce los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonoil glicerol, que se localizan en el hipotálamo e inducen el hambre.

Para concluir, la corteza cerebral representa un papel determinante en la búsqueda de alimento, en la elaboración de percepciones sensoriales y el recuerdo de experiencias previas asociadas a aquel. La actividad motora de la zona oral y su sensibilidad dependen de la región bulboprotuberancial y de los nervios facial, hipogloso y trigémino. La regulación de las conductas alimentarias se fundamenta en un mecanismo de feedback en el SNC mediante ciclos de hambre-ingesta y saciedad mediados por informaciones periféricas provenientes de las vías digestivas altas y estímulos metabólicos internos. La región hipotalámica contiene los núcleos principales relacionados con la función. El sistema límbico da la carga afectiva a cada acto alimentario. También participan estímulos metabólicos y psicosensores, siendo estos últimos la percepción influenciada por los aspectos de olor y sabor de los alimentos.

### **9.5. Regulación de la sed**

La ingesta de agua es una de las respuestas fisiológicas esenciales para mantener la vida. Tiene un papel fundamental en el control de la homeostasis de los fluidos corporales y, si se descuida o desregula, puede provocar patologías potencialmente mortales. Antes se pensaba que la sed era una respuesta de retroalimentación homeostática negativa a los aumentos en la concentración de solutos en sangre o disminuciones en el volumen sanguíneo. Hoy en día, la sed se

considera una respuesta anticipatoria adaptativa que precede a los desafíos fisiológicos.

Los cambios en el equilibrio agua/sodio corporal están estrictamente controlados por el SNC para evitar una función cardiovascular anormal y el desarrollo de estados patológicos, mediante señales neurales y químicas de la periferia que interactúan en el cerebro para estimular el impulso de beber. Cada vez que hay una alteración en la concentración de sodio extracelular o en el contenido de sodio corporal, también hay un cambio en el volumen del líquido extracelular y, dependiendo de su magnitud, esto puede estar asociado con un ajuste de la presión arterial (PA).

El proceso de integración sensorial tiene lugar en diferentes núcleos del SNC. La percepción de la sed ocurre en centros de orden superior, como la corteza cingulada anterior (ACC) y la corteza insular (IC), que reciben impulsos neurales de las neuronas relacionadas con la sed. Para controlar esos diversos cambios, el SNC recibe información continua sobre el estado de la osmolaridad del líquido extracelular, la concentración de sodio, el volumen del líquido y la PA. Las señales detectadas por los receptores de volumen y los barorreceptores arteriales/cardiopulmonares llegan al núcleo del tracto solitario (NTS) por los nervios craneales IX y X. La otra entrada principal de información es mediante una estructura cerebral llamada lámina terminalis (LT) en el prosencéfalo de los mamíferos es el sitio principal que regula la sed. En la LT, las neuronas que controlan la ingesta de agua, están alojadas en tres núcleos anatómicamente ligados: el órgano subfornical (SFO), el organum vasculosum de la LT (OVLT), que carecen de la barrera hematoencefálica y detectan directamente el balance hídrico interno, siendo cruciales para la regulación fisiológica del equilibrio hidroelectrolítico, y el núcleo preóptico mediano (MnPO). Las mismas, realizan su función a través de la monitorización de los cambios en la osmolaridad sanguínea, la carga de solutos y la circulación hormonal y que orquestan las respuestas apropiadas para mantener el líquido extracelular cerca de los puntos de ajuste ideales activando la red medial talámico-ACC/IC.

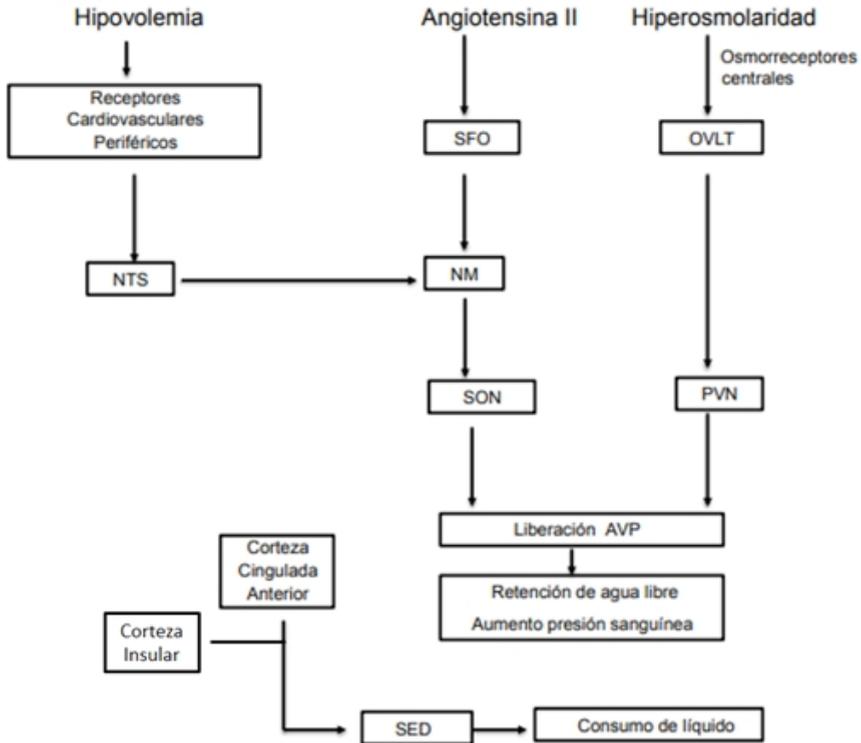


Figura 9.22.

El SFO y el OVLT responden a la angiotensina II circulante, la relaxina y la hipertonicidad para impulsar las vías neurales relacionadas con la sed. Las hormonas angiotensina II y relaxina actúan sobre las neuronas de la periferia del SFO para estimular la búsqueda de bebida. La hipertonicidad sistémica activa la LT y la ACC. El mecanismo para la corrección de la tonicidad de los fluidos corporales es tan eficiente que un aumento en la osmolaridad plasmática tan pequeña como 1% -2% puede activar sensores ubicados en el SNC así como en la periferia y desencadenar respuestas neuroendocrinas, como la liberación de arginino vasopresina (AVP) u hormona antidiurética que actúa para reducir la excreción urinaria de agua.

En contexto de hipovolemia e hiponatremia inducidas por la depleción de líquidos corporales, se estimulan los receptores de osmo-sodio centrales y periféricos, los receptores del gusto, los barorreceptores de volumen y arteriales/cardiopulmonares y el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). Este último sistema, por ejemplo, actúa principalmente para activar las vías

neurales cerebrales que elevan la PA, liberando vasopresina (AVP) y aldosterona, aumentando la actividad del nervio simpático renal y la ingestión de agua y sodio. Con respecto a las influencias fisiopatológicas sobre los mecanismos de la sed, la ingesta de agua tanto excesiva (polidipsia) como inadecuada (hipodipsia) puede tener consecuencias nefastas.

En conclusión, las respuestas conductuales a las pérdidas de fluidos corporales, junto con las respuestas endocrinas y neurales reflejas, son fundamentales para restablecer la homeostasis. Al igual que sus homólogos endocrinos y neurales, estos comportamientos están bajo el control de influencias tanto excitadoras como inhibitoras que surgen de cambios en la osmolaridad, factores endocrinos como la angiotensina y aldosterona, y señales neurales de barorreceptores de baja y alta presión. Las influencias excitadoras e inhibitoras que llegan al cerebro requieren la capacidad integradora de una red neuronal que incluye diversas estructuras del SNC. Los osmorreceptores que controlan la sed se encuentran en las vísceras sistémicas y en las estructuras centrales que carecen de la barrera hematoencefálica. La angiotensina y la aldosterona actúan sobre y a través de las estructuras de la lámina terminal y para estimular la sed y el apetito por sodio en condiciones de hipovolemia. El NTS recibe señales neurales de los barorreceptores y es responsable de inhibir la ingestión de líquidos en condiciones de aumento de volumen y presión y de estimular la sed en condiciones de hipovolemia e hipotensión.

## 9.6. Bibliografía

- Sollars, P. J., & Pickard, G. E. (2015). *THE NEUROBIOLOGY OF CIRCADIAN RHYTHMS*. Nebraska: Elsevier. Nebraska: Elsevier. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4660252/>
- Mohawk, J. A., & Takahashi, J. S. (2011). *Cell Autonomy and Synchrony of Suprachiasmatic Nucleus Circadian Oscillators*. Dallas: Elsevier. Dallas: Elsevier. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775330/>
- Belle, M. D. C. (2015). *Circadian Tick Talking Across the Neuroendocrine System and Suprachiasmatic Nuclei Circuits: The Enigmatic Communication Between the Molecular and Electrical Membrane Clocks*. Manchester. Manchester. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973835/>
- Hernández Bayona, G. (2013). *Psicopatología básica* (5.ª ed.). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.
- Scammell, T. E., Arrigoni, E., & Lipton, J. (2017). *Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep*. Boston: Elsevier. Boston: Elsevier. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325713/>

- Fuller , P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). *Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback*. Boston: Sage Publications. Boston: Sage Publications. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0748730406294627>
- Harrison. *Manual de Medicina*. (2015). (19.<sup>a</sup> ed.). México: McGraw-Hill Education. México: McGraw-Hill Education.
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2015). *Bioquímica Médica* (4.<sup>a</sup> ed.). Barcelona: Elsevier. Barcelona: Elsevier.
- Bechtold, D. A., & Loudon, A. S. (2013). *Hypothalamic clocks and rhythms in feeding behaviour*. Manchester: Elsevier. Manchester: Elsevier. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(12\)00222-6?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223612002226%3Fshowall%3Dtrue#secd15177699e673](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(12)00222-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223612002226%3Fshowall%3Dtrue#secd15177699e673)
- Kanoski, S. E., & Grill, H. J. (2015). *Hippocampus contributions to food intake control: mnemonic, neuroanatomical, and endocrine mechanisms*. PubMed Central. PubMed Central. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809793/>
- Blanco, A., & Blanco, G. (2017). *Química Biológica* (10.<sup>a</sup> ed.). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: El Ateneo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: El Ateneo.  
<https://www.uniprot.org/uniprot/P01189>  
<https://www.uniprot.org/uniprot/Q16568>  
<https://www.uniprot.org/uniprot/P01303>  
<https://www.uniprot.org/uniprot/O00253>
- De Luca Jr, L. A., Vanderlei Menani, J., & Kim Johnson, A. K. (2012). *Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration*. Taylor & Francis Group. Taylor & Francis Group. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24829987/>

## 10. QUÍMICA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES DEL SNC

Mercedes Balero

### 10.1. Estados de ánimo

Se puede definir al estado de ánimo como el humor o tono sentimental, que se mantiene por algún tiempo y el sujeto experimenta interiormente, influyendo en su conducta y en la percepción de la realidad. Es una forma de estar o permanecer, que expresa matices afectivos y cuya duración es prolongada, de horas o días. Cuando este tono se mantiene habitualmente o es el que predomina a lo largo del tiempo, hablamos de humor dominante o estado fundamental de ánimo.

A diferencia de las emociones, como el miedo o la sorpresa, los estados de ánimo son menos intensos, más duraderos, y menos específicos, en otras palabras, menos dado a ser activados por un determinado estímulo o evento.

Por otro lado, se diferencian del temperamento o la personalidad, los cuales son actitudes permanentes en el tiempo. No obstante, determinados tipos de personalidades pueden predisponer al sujeto a determinados estados de ánimo.

Generalmente, las personas presentan una variedad muy amplia de estados de ánimo y disponen de un repertorio igualmente extenso de expresiones afectivas. El estado de ánimo puede ser normal, expansivo o deprimido. Siendo la eutimia el estado de ánimo normal, esto es, situado entre la hipertimia y la distimia.

Las fluctuaciones del humor son eminentemente moduladas por la satisfacción o la insatisfacción de diversas necesidades instintivas (el hambre, la sed, el sueño, la sexualidad); relacionales (vida conyugal, familiar, profesional); o culturales (ocio, vacaciones). Las variaciones patológicas del humor pueden hacerse en el sentido negativo (la depresión), positivo (un carácter muy expansivo) o inscribirse en el sentido de una indiferencia, que desarrollaremos a continuación.

### 10.2. Trastornos del estado de ánimo

Las alteraciones del estado de ánimo, patológicos en calidad y en intensidad, constituyen un espectro muy amplio de enfermedades psiquiátricas denominadas trastornos del estado de ánimo, y se encuentran entre las más frecuentes de éstas.

Los trastornos del estado de ánimo están caracterizados por una alteración en la regulación del estado de ánimo que domina la vida mental del paciente. Los mismos pueden deberse a enfermedades médicas, sustancias (psicoactivas como la cocaína), o son consecutivos a alteraciones metabólicas, efectos tóxicos de fármacos, lesiones cerebrales focalizadas, trastornos convulsivos o una enfermedad neurológica degenerativa, entre otros.

Su etiología es multifactorial, siendo los neurotransmisores (NT) un factor fundamental en la misma. Por ejemplo, la serotonina se ha convertido en la amina biógena que con más frecuencia se asocia con la depresión, en la que se observa una disminución de la misma, razón por la cual los fármacos serotoninérgicos son eficaces en el tratamiento de este trastorno.

Además, se han encontrado concentraciones anómalas (generalmente bajas) de los metabolitos de la noradrenalina (3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol [MHPG]) en sangre, orina y LCR de pacientes deprimidos.

Recordemos la síntesis de adrenalina y noradrenalina, Figura 10.1. A partir de la fenilalanina se forma tirosina por acción de la tirosina hidroxilasa que utiliza tetrahidrobiopterina como cofactor. Luego por la acción de la enzima tirosina hidroxilasa se forma DOPA, utilizando también tetrahidrobiopterina.

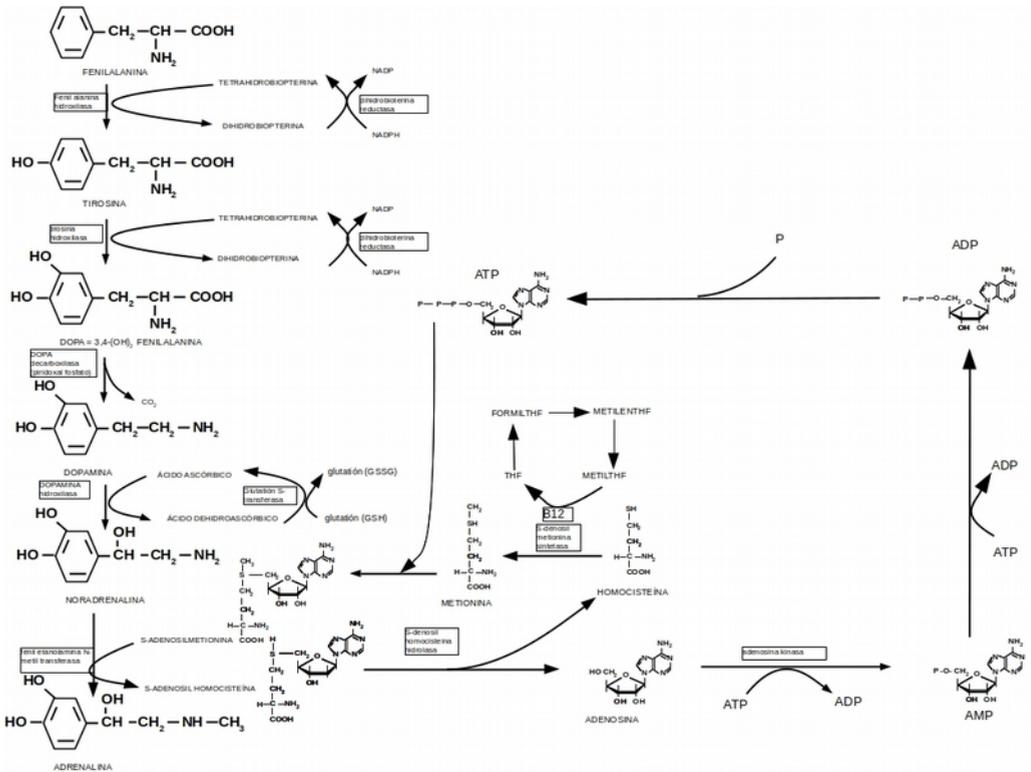


Figura 10.1

La DOPA se descarboxila para dar dopamina, por acción de la enzima Dopa decarboxilasa y la dopamina se hidroxila por acción de la dopamina hidroxilasa, enzima que utiliza ácido ascórbico, para dar noradrenalina. Finalmente la noradrenalina se metila por acción de una metil transferasa que utiliza S-adenosil metionina (SAM) para dar adrenalina o epinefrina. La SAM origina S-adenosil

homocisteína que se regenera a SAM con la intervención de varias enzimas, vitamina B12 y derivados del ácido fólico, como el metiltetrahidrofolato (metilTHF), formiltetrahidrofolato (formilTHF) y metilentetrahidrofolato (metilenTHF).

La degradación de adrenalina y noradrenalina genera varios compuestos y presenta varias vías que confluyen a compuesto comunes, Figura 10.2. La adrenalina por acción de la monoaminooxidasa (MAO) genera aldehído-3,4-dihidroxi mandélico. También se forma este compuesto por acción de la MAO sobre la noradrenalina. El aldehído-3,4-dihidroxi mandélico puede formar ácido-3,4-dihidroxi mandélico que luego por metilación catalizada por la COMT genera el ácido 3-metoxi-4-hidroxi mandélico (un metabolito urinario). También se puede formar a partir del aldehído-3,4-dihidroxi mandélico, por acción de una alcohol deshidrogenasa el 3,4-dihidroxi fenil etilenglicol que por acción de la COMT forma 3-metoxi-4-hidroxi feniletilenglicol (MHPG), mencionado anteriormente

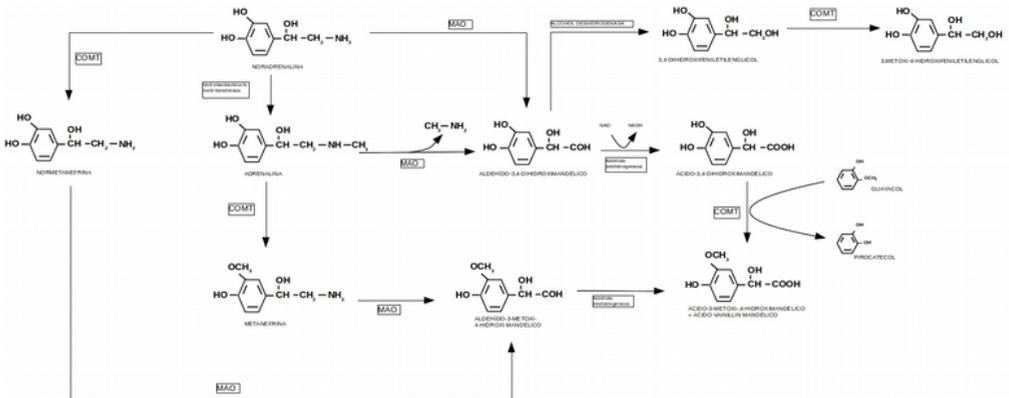


Figura 10.2

La actividad de la dopamina puede disminuir en la depresión y aumentar en la manía. Las enfermedades que producen una disminución de las concentraciones de dopamina (enfermedad de Parkinson) están asociadas con síntomas depresivos. Se han propuesto teorías sobre la relación entre la dopamina y la depresión, según las cuales el circuito mesolímbico dopaminérgico es disfuncional en la depresión y que el receptor D1 de la dopamina es hipoactivo en este trastorno.

NT	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	EXCESO	DÉFICIT
Serotonina	Varias regiones del SNC	Inhibitorio; control del ciclo sueño-vigilia, envuelto en estados de ánimo y emociones	Relajación; aumenta la libido y la sociabilidad	Ansiedad; insomnio; depresión; agresividad; trastornos del sueño

## QUÍMICA DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES DEL SNC

Dopamina	Encéfalo; SNA	Inhibitorio; envuelto estados de ánimo y emociones; regulación del control motor	Aumenta la libido y la sociabilidad	Insomnio; Parkinson; hiperactividad; trastorno déficit de atención
Noradrenalina	Áreas SNC y división simpática del SNA	Funciones intelectuales; vigilancia; regulación sueño REM	Hiperactividad; irritabilidad; hiperalerta	Fatiga; disminución de la concentración y de la libido
Adrenalina	Áreas SNC y división simpática del SNA	Excitatorio o inhibitorio	Estado de alerta; ansiedad; estrés	Fatiga; disminución de la concentración
Acetilcolina	SNC; sinapsis con músculos y glándulas	Excitatorio o inhibitorio; envuelto en la memoria	Inhibición de la conducta; efecto depresivo	Inhibición de las funciones cognitivas y memoria
GABA	Encéfalo	NT inhibitorio más abundante del SNC; freno de NT que conducen a la ansiedad; funciones motoras	Corea de Huntington	Ansiedad; insomnio; disminución de la libido
Glutamato	SNC	NT excitatorio; neuroplasticidad; memoria y aprendizaje	Neurotoxicidad; envejecimiento celular	Déficit en funciones intelectuales; problemas de atención

### 10.3. Trastornos depresivos

La depresión puede ser entendida como un síntoma, un síndrome o una enfermedad. Cuando decimos que alguien padece depresión nos estamos refiriendo a que presenta síntomas y signos determinados durante un periodo de tiempo, que conforma el síndrome depresivo.

Tiene una gran prevalencia en la población mundial y es más frecuente en mujeres que en varones. Su incidencia aumenta con el avance de la edad. Algunos trastornos crónicos de origen incierto, como el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia, se vinculan en alto grado con la misma.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad en la que existe una alteración persistente del estado de ánimo, la conducta y la cognición. Tiene una base biológica, psicológica y medioambiental, produciendo un declive funcional y en la calidad de vida de la persona.

La predisposición hereditaria responsable de la depresión hace que esta enfermedad tenga una cierta presentación familiar. Entre los progenitores, los

hermanos y los hijos de un depresivo, suele haber un 15% de individuos afectados por la misma.

Esta predisposición, para manifestarse exteriormente precisa del refuerzo aportado por el influjo de otros genes o de ciertos agentes ambientales, psicosociales u orgánicos, factores que operan como causa fundamental.

La base biológica, además de su componente genético, se puede explicar a través de la teoría aminérgica.

Una de las enzimas responsables de la inactivación de las catecolaminas es la monoaminooxidasa (MAO), Figura 10.2. Se encuentra ampliamente distribuida por todo el cuerpo y deamina oxidativamente las catecolaminas a sus correspondientes aldehídos. Dado que se localiza sobre la membrana exterior de la mitocondria, siendo intracelular, la MAO desempeña un papel estratégico en la inactivación de las catecolaminas que se encuentran libremente dentro del terminal nervioso y no están protegidas por las vesículas de almacenamiento.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) impiden el catabolismo de las catecolaminas (Figura 10.3) y de la serotonina. Por lo tanto, aumentan las concentraciones de estos compuestos en las sinapsis y potencian su acción neurotransmisora. Los compuestos con estas propiedades son antidepresivos. Estos hallazgos suscitaron la teoría aminérgica de la depresión: en ella se considera que la misma se debe a una deficiencia de NT de tipo amina en las sinapsis del SNC, y predice que los fármacos que aumentan las concentraciones de aminas deberían mejorar los síntomas de esta patología.

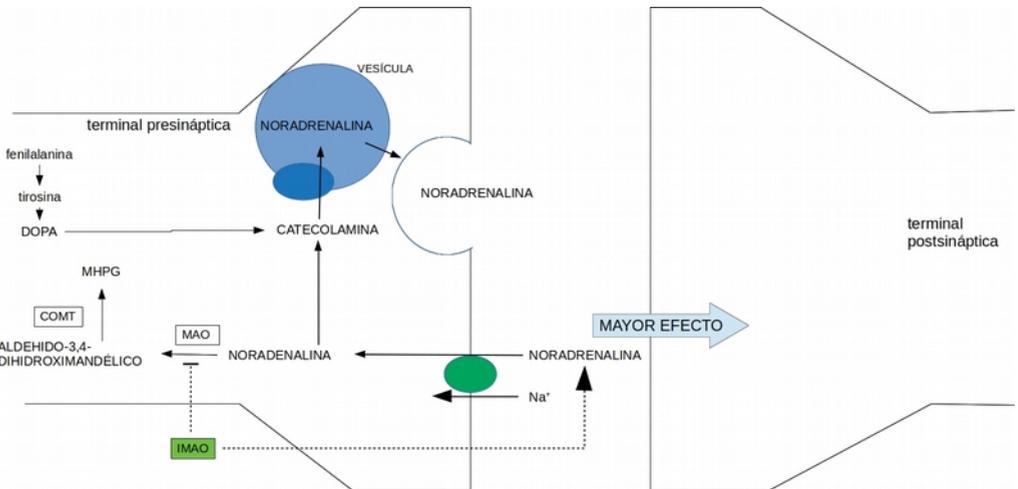


Figura 10.3

En el humano hay dos isoenzimas de MAO descriptas: MAOA y MAOB. La MAOA oxida aminas neuroactivas, siendo su principal sustrato la serotonina. Se

expresa en numerosos tejidos y en diversas partes del sistema nervioso. La MAOA oxida las aminas utilizando oxígeno y FAD, generando una amina primaria y un derivado aldehídico de la amina, además de peróxido de hidrógeno. La brofaromina es un inhibidor de la MAOA, Figura 10.4. La isocarboxazida es un inhibidor irreversible de la MAOA y MAOB. Existen innumerables moléculas con actividad IMAO.

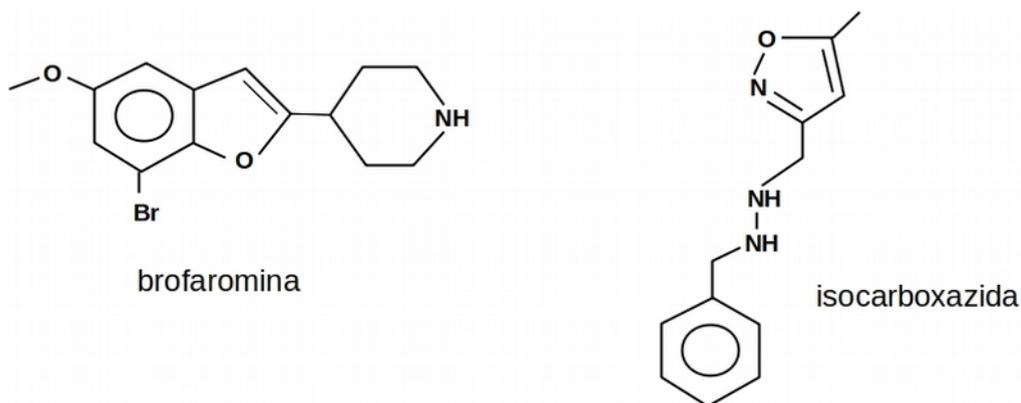


Figura 10.4

Las anfetaminas tienen varios efectos sobre el metabolismo de las catecolaminas en las sinápsis adrenergicas y dopaminérgicas. Entre sus acciones cuenta la de inhibidor de la MAO. Esto se debe a su similitud estructural, Figura 10.5.

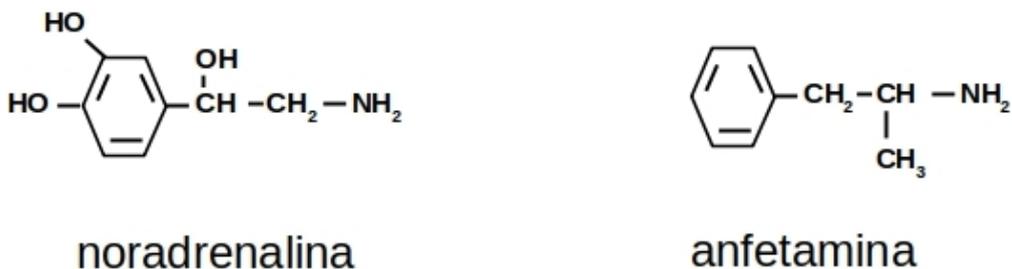


Figura 10.5

Este papel de las monoaminas en la depresión es sin duda alguna una simplificación. Así, la cocaína también es un inhibidor selectivo de la recaptación, pero no es antidepresiva, y las anfetaminas bloquean la recaptación y liberan catecolaminas desde las terminaciones nerviosas, pero ocasionan manía en lugar de aliviar la depresión.

La depresión se manifiesta por un conjunto de síntomas emocionales y/o manifestaciones físicas que trascienden en cambios de la conducta, presentes por al menos 2 semanas. El paciente nos puede referir:

✓ Ánimo depresivo: sensación subjetiva de tristeza, abatimiento, durante mucho tiempo.

✓ Anhedonia: incapacidad para experimentar placer.

✓ Apatía. Falta de motivación y de interés, indiferencia ante cualquier estímulo externo.

✓ Signos vegetativos: alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnias); fatiga o astenia; alteraciones del apetito (anorexia o hiperfagia); pérdida de la libido.

La depresión puede manifestarse de forma distinta en las diferentes edades.

- Prepuberal: molestias somáticas, agitación, alucinaciones auditivas de una sola voz, trastornos de ansiedad y fobias.

- Adolescencia: abuso de sustancias, conducta antisocial, inquietud, absentismo escolar, dificultades escolares, promiscuidad, mayor sensibilidad al rechazo, higiene escasa.

- Ancianos: déficits cognitivos (pérdida de memoria, desorientación, confusión); pseudodemencia o síndrome de demencia de la depresión, apatía y distraibilidad.

Tratamiento

El método más eficaz para tratar los episodios depresivos mayores consiste en integrar el tratamiento farmacológico con las intervenciones psicoterapéuticas, ya que mejora el pronóstico.

#### **10.4. Trastornos maníacos**

La manía o episodio maníaco se define como una expansión y exaltación persistente del estado de ánimo. Suele estar asociada al trastorno bipolar o enfermedad maníaco-depresiva, que es un trastorno cíclico por las oscilaciones intensas del ánimo entre la depresión o hipomanía y la exaltación, así como por las remisiones y recurrencias. El trastorno bipolar tiene un importante componente genético.

El paciente nos puede referir:

- Conducta errática y desinhibida: exceso en los gastos, en el juego. Viajes impulsivos. Hipersexualidad.
- Signos vegetativos: aumento de la libido. Adelgazamiento, anorexia. Insomnio. Energía excesiva.

Al examinar el paciente podemos encontrar:

- Estado de ánimo: eufórico, expansivo, irritable, exigente.
- Introspección y juicio: muy alterados; a menudo, negación total de la enfermedad e incapacidad para tomar decisiones organizadas o racionales.

Tratamiento

El trastorno bipolar es una enfermedad grave crónica que exige vigilancia de por vida por parte de un psiquiatra. Y su carácter recurrente exige un tratamiento de mantenimiento.

Los pacientes con episodios maníacos agudos necesitan a menudo hospitalización para reducir la estimulación ambiental y protegerse a sí mismos y a los demás de las consecuencias de su conducta.

El litio se utiliza para tratar y prevenir los episodios de manía en las personas con trastorno bipolar. Se encuentra en una clase de medicamentos llamados agentes antimaniacos. Funciona al promover la neurotransmisión GABAérgica, que en estos pacientes se encuentra reducida, y al inhibir la neurotransmisión dopaminérgica. Su administración crónica regula a la baja los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), modulando de esta manera, la neurotransmisión glutamatérgica.

Existen hipótesis con algún sustento experimental sobre el efecto del litio. Por un lado se plantea que inhibe la enzima inositol-fosfatasa, que permite el reciclado de inositol fosfato para la síntesis de fosfatidil inositol trifosfato, sustrato de la fosfolipasa C, involucrada en la acción de neurotransmisores que actúan por medio de las proteínas Gq, Figura 10.6.

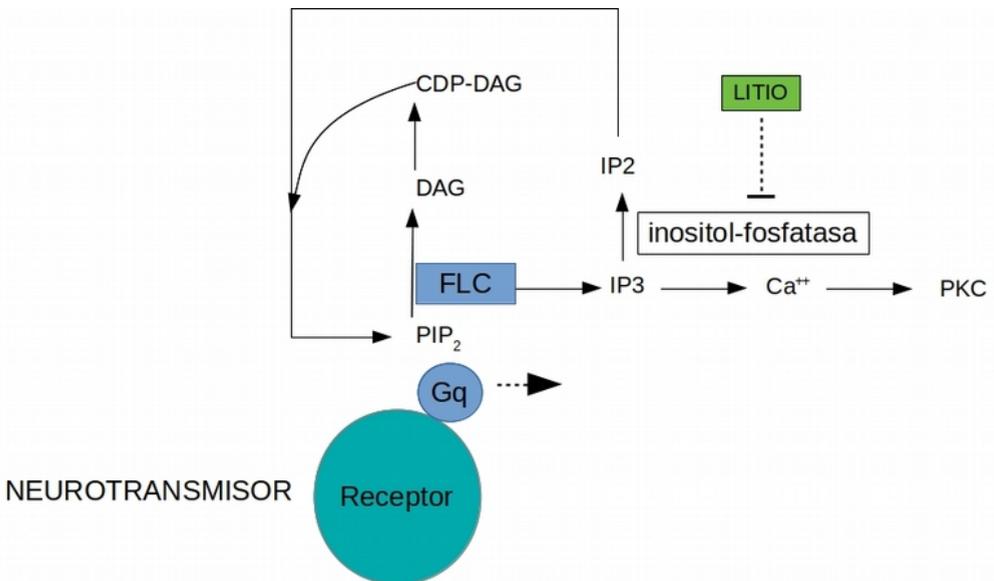


Figura 10.6

Otra hipótesis es que inhibiría la glucógeno sintetasa kinasa-3 (GSK) involucrada en la fosforilación de betacatenina y su degradación en proteosoma, Figura 10.7. De esta manera permitiría que betacatenina aumente, se trasloque al núcleo e induzca efectos relacionados con desarrollo del citoesqueleto.

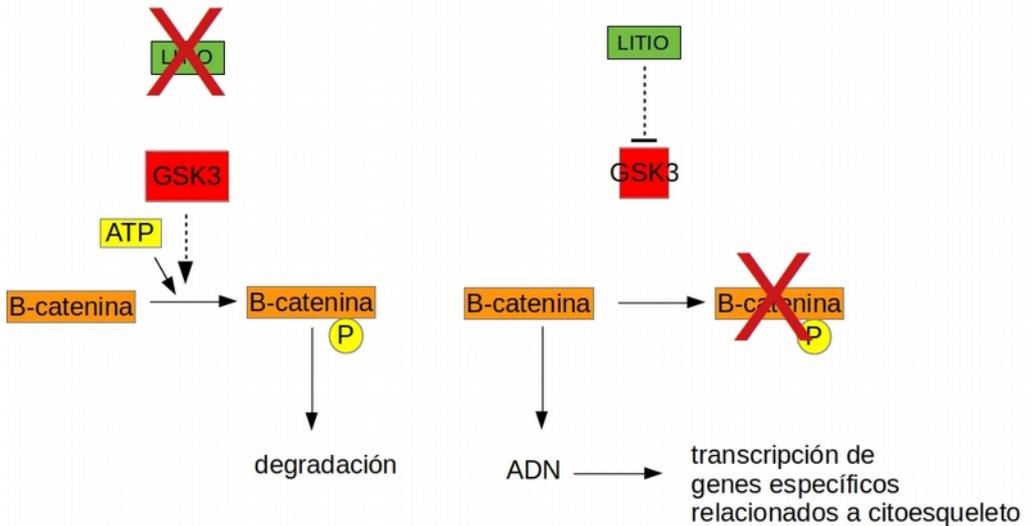


Figura 10.7

El estudio previo comprende un hemograma completo, un electrocardiograma (ECG), pruebas de función tiroidea, medición del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica, y una prueba de embarazo. El litio cuenta con un margen terapéutico estrecho y sus niveles pueden tornarse enseguida tóxicos si el paciente se deshidrata. Los efectos secundarios habituales consisten en sed, poliuria, temblor, sabor metálico, embotamiento cognitivo y molestias gastrointestinales. Como se excreta intacto por los riñones, debe administrarse con cautela a los pacientes con nefropatía. Al no metabolizarse en el hígado, puede representar la mejor opción para el tratamiento en pacientes con alteraciones de la función hepática.

### 10.5. Trastornos de ansiedad

La ansiedad es un sentimiento psicobiológico básico, adaptativo ante un desafío o que advierte de un peligro inminente y permite adoptar medidas para afrontar una amenaza, de tipo desconocida, interna, o conflictiva. Se la puede definir como una sensación de aprensión difusa, desagradable y vaga, acompañada de síntomas vegetativos.

Esa ansiedad normal, se convierte en patológica cuando no cumple una función adaptativa, por ejemplo, al no estar ligada a un peligro, situación y objeto externo, o cuando por su intensidad, cualidad o duración, es desproporcionada y excede los límites aceptables para el individuo. Es un estado que tiene muchos efectos: influye en la cognición disminuyendo la atención o concentración y tiende a distorsionar la percepción. Se suele acompañar de molestias somáticas, como

palpitaciones y sudoración, que denotan la hiperactividad del sistema nervioso autónomo. Otros signos o síntomas físicos pueden ser la disnea, hiperventilación, cefalea, náuseas.

Los términos ansiedad y angustia se suelen utilizar como sinónimos, sin embargo, la primera se refiere al sentimiento de malestar psíquico, mientras que la segunda se refiere al malestar relacionado con las sensaciones corporales.

Los trastornos de ansiedad componen el grupo más frecuente de trastornos psiquiátricos, y suelen verse más en mujeres que hombres. Se pueden clasificar según sus características en:

- Trastorno de ansiedad generalizada: se caracteriza por una ansiedad y preocupación excesivas, persistentes durante un mínimo de 6 meses, y que las personas tienen dificultades para controlar, sobre diversos acontecimientos o actividades y que se asocian a tres o más síntomas de sobreactivación fisiológica (aumento de la vigilancia, insomnio, inquietud, contracturas musculares, hiperactividad autonómica).
- Trastorno de pánico: presencia de crisis de angustia intensas, agudas e inesperadas recurrentes acompañadas por sensación de catástrofe inminente. Al menos una de ellas va seguida de: mínimo de un mes de inquietud o preocupación persistente por la aparición de nuevas crisis o sus consecuencias; o cambio significativo y desadaptativo en el comportamiento que se relacione con las crisis de angustia.
- Agorafobia: miedo o ansiedad acusados que aparecen prácticamente siempre respecto a lugares o situaciones de los que puede ser difícil de escapar, como salir de casa solo y estar entre la multitud. La persona teme o evita dichas situaciones por temor a tener dificultades para huir o recibir ayuda en caso de aparición de síntomas similares a la angustia.
- Fobia específica: miedo irracional a situaciones u objetos concretos.
- Trastorno de ansiedad social o fobia social: miedo irracional a la actuación y hablar en público.
- Trastorno obsesivo-compulsivo: intrusiones involuntarias y persistentes de pensamientos, deseos, ansias o acciones.
- Trastorno por estrés postraumático: sigue a un estrés vital extraordinario (guerra, catástrofe) y se caracteriza por ansiedad, pesadillas, agitación y, a veces, depresión; el trastorno por estrés agudo, parecido al anterior, pero con una duración igual o inferior a 4 semanas.
- Trastorno de ansiedad debido a una enfermedad médica o inducido por sustancias/medicación: cuando obedece a enfermedades médicas y neurológicas, o a sustancias (como la cocaína, entre muchas otras).

A continuación, describiremos su base biológica. No parece existir un único sistema de neurotransmisión encargado de generar o modular la ansiedad. Por el

contrario, parece existir toda una química de la ansiedad, pues en ella parecen participar no sólo neurotransmisores sino un buen número de moléculas que modulan su trabajo a nivel de las sinapsis en las que se liberan, y que originan verdaderos sistemas de neurotransmisión química. Por ende, es una consecuencia de la actividad conjunta de las neuronas presentes en todos los sitios que participan en la ansiedad y que, a través de su disparo codificado y por supuesto de la liberación de sus neurotransmisores, permiten al sujeto prepararse a responder adaptativamente a las amenazas de su entorno.

La ansiedad supone una reacción vegetativa exagerada con incremento del tono simpático. La liberación de catecolaminas se eleva con la mayor producción de los metabolitos noradrenalínicos, como 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, Figura 10.2 y Figura 10.3.

Puede haber una menor latencia del sueño REM (movimientos oculares rápidos) y de la etapa IV del sueño.

Es posible que la ansiedad se module primariamente por la intermediación del sistema GABAérgico, que disminuiría globalmente, y el sistema glutamatérgico, que utiliza al ácido glutámico como NT y tiene acciones ansiogénicas. Estos dos NT son complementarios y opuestos. El L-glutamato, como principal neurotransmisor excitador, equilibra los efectos inhibitorios del GABA, aumentando la probabilidad de que un impulso nervioso se dispare. Así, mientras que GABA retarda la actividad cerebral, el L-glutamato la acelera.

Estos dos neurotransmisores trabajan juntos para controlar la actividad cerebral. No solo eso, sino que también se pueden convertir el uno en el otro. El L-glutamato es el precursor de GABA, y este, a su vez, puede reciclarse en L-glutamato, según sea necesario, Figura 10.8.

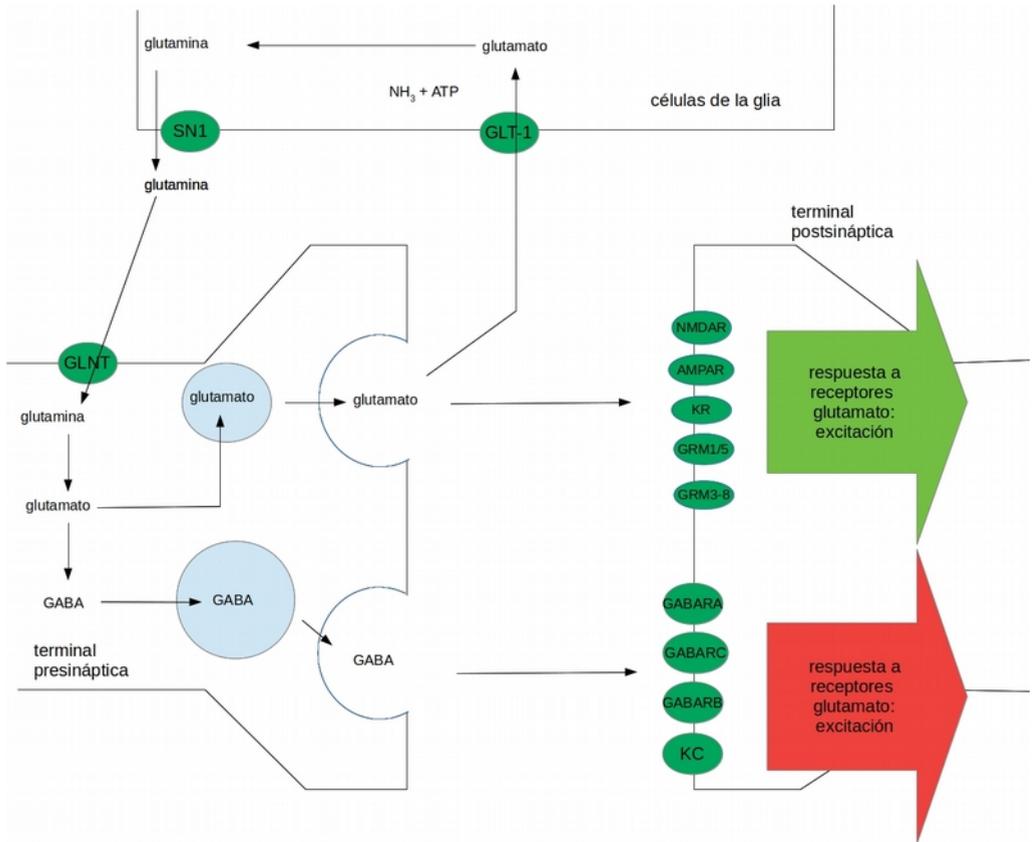


Figura 10.8

La disminución de la concentración de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) ocasiona una hiperactividad del SNC, dado que su rol es inhibir o reducir la actividad neuronal, y juega un papel importante en el comportamiento, la cognición y la respuesta del cuerpo frente al estrés. Su presencia aumenta las ondas cerebrales asociadas a un estado relajado (ondas alfa) y disminuye las asociadas con el estrés y la ansiedad (ondas beta).

El GABA se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato gracias acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), un proceso que ocurre en las neuronas gabaérgicas en el cerebelo, los ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral, también en la médula espinal.

Existen tres tipos de receptores para el mismo. El receptor ionotrópico GABA-A, que está situado en la membrana plasmática del terminal post sináptico, es el que se relaciona con las benzodiazepinas como el Diazepam y el clonazepan, Figura

10.9, los barbitúricos o el alcohol. Las benzodiazepinas son reguladores alostéricos positivos de este receptor.

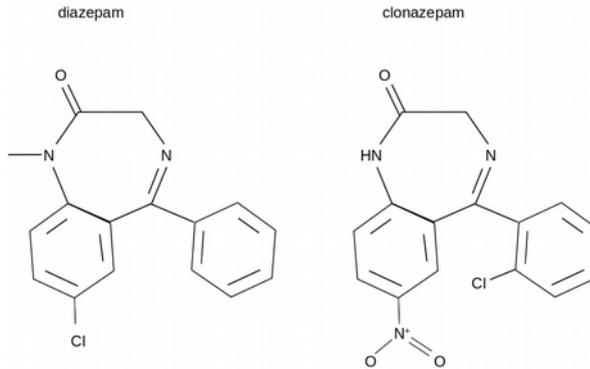


Figura 10.9

Es el receptor más conocido y está compuesto de cinco subunidades polipeptídicas:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , cada una con funciones distintas. El receptor GABA-B es metabotrópico, y se encuentra en la membrana plasmática de los terminales pre y post sinápticos. El receptor GABA-C, igual que el GABA-A, es ionotrópico.

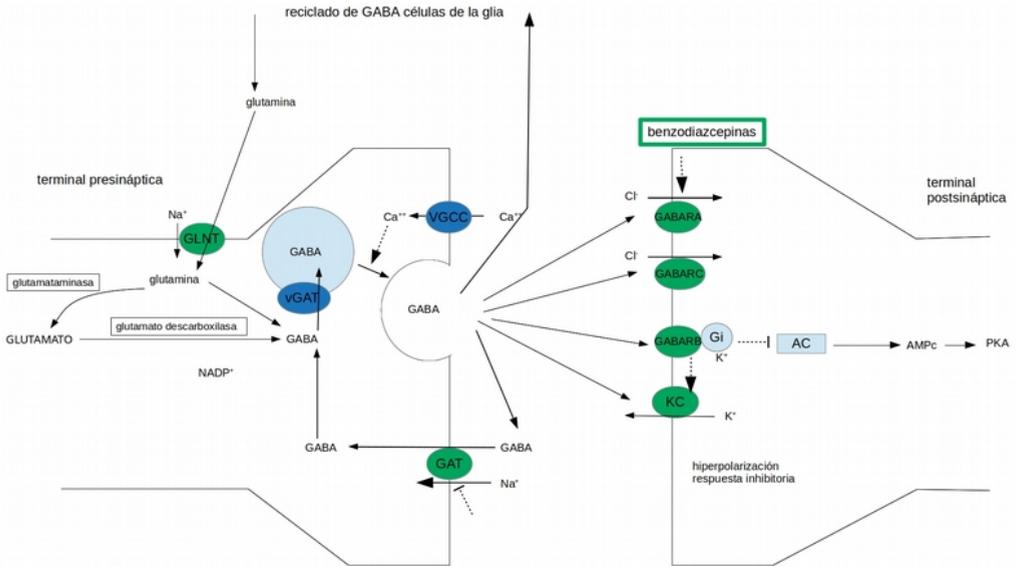


Figura 10.10

Los receptores ionotrópicos reciben este nombre porque están acoplados a un canal iónico, que cuando se une el ligando a ellos el canal se abre y entra o sale un ion por el canal. En el caso del receptor GABA-A entra cloro ( $\text{Cl}^-$ ), lo que produce la respuesta inhibitoria. Su efecto es rápido. Los receptores

metabotrópicos, como el GABA-B, son receptores más lentos y están acoplados a proteínas G, que, en este caso, conducen a la activación de canales Potasio (K<sup>+</sup>) para la despolarización de la célula.

Por otro lado, las alteraciones del sistema serotoninérgico se asocian a ansiedad. En general, el aumento de concentración de 5-HT en el cerebro parece incrementar la ansiedad, mientras que la disminución de su concentración tiene un efecto beneficioso para este trastorno.

La dopamina tiene efectos antagónicos en la ansiedad, que dependen del tipo de receptores que activa y de la localización de éstos dentro de la amígdala. Cuando se une a los llamados D1 aumenta la ansiedad, pero si se une a los D2 sus efectos son ansiolíticos, dado que disminuye la misma.

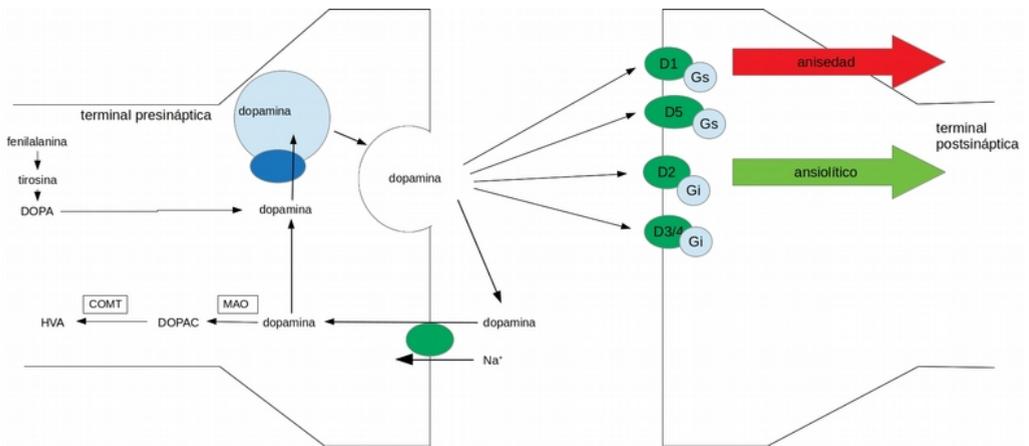


Figura 10.11

La actividad de la corteza temporal del cerebro aumenta. El locus caeruleus, un centro cerebral de neuronas noradrenérgicas, se muestra hiperactivo en los estados de ansiedad, en especial en las crisis de angustia. Estudios recientes también apuntan el papel de los neuropéptidos (sustancia P, CRF y colecistocinina). La hiperactividad y la disregulación del complejo amigdalino pueden acompañarse de ansiedad social.

En el siguiente cuadro se resumen los NT implicados en la ansiedad:

NT	ACCIÓN
GABA	Ansiolítica
Glutamato	Ansiogénica
Colecistoquinina	Ansiogénica
Noradrenalina	Ansiogénica
Serotonina	Ansiogénica
Encefalina	Ansiolítica
Dopamina	Ansiolítica

Acetilcolina	Ansiolítica
--------------	-------------

Tratamiento

El tratamiento de los trastornos de ansiedad comprende un enfoque psicofarmacológico y la psicoterapia. La combinación de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas es muy eficaz; aunque pocas veces se logra el alivio completo de los síntomas.

**10.6. Trastornos neurodegenerativos**

Los trastornos neurodegenerativos se dan cuando las células del SNC dejan de funcionar o mueren. Sus causas pueden ser genéticas, tumorales, vasculares como un ACV, o idiopáticas.

Las enfermedades neurodegenerativas pueden afectar varias actividades que el cuerpo realiza, como el equilibrio, movimiento, hablar, respirar y funciones del corazón. La mayoría no tienen cura, por lo que habitualmente progresan con el tiempo. El tratamiento puede ayudar a mejorar los síntomas y aliviar el dolor.

**10.7. Enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson (EP) está causada por la muerte de las células productoras de dopamina, NT encargado de controlar la contracción de la musculatura estriada, en la sustancia nigra o locus niger (núcleos grises ubicados en el mesencéfalo). El cuadro clínico aparece cuando las lesiones degenerativas comprometen el 80% de los mismos. Está claramente asociada con la edad y afecta por igual a ambos sexos. Cuando la edad de inicio es temprana, antes de los 40 años, se denomina juvenil e indica una posible causa genética. Se denomina senil cuando debuta después de los 70 años. Aunque la medicación puede reducir los síntomas de forma considerable, la enfermedad es progresiva y puede dar lugar a incapacidad grave.

El 80% de los casos de EP ocurren de forma esporádica y tienen causa desconocida. La lesión de la vía Nigroestriada, circuito dopaminérgico que une el locus niger con el cuerpo estriado (caudado, putamen y pálido), es la que promueve la aparición de la EP.

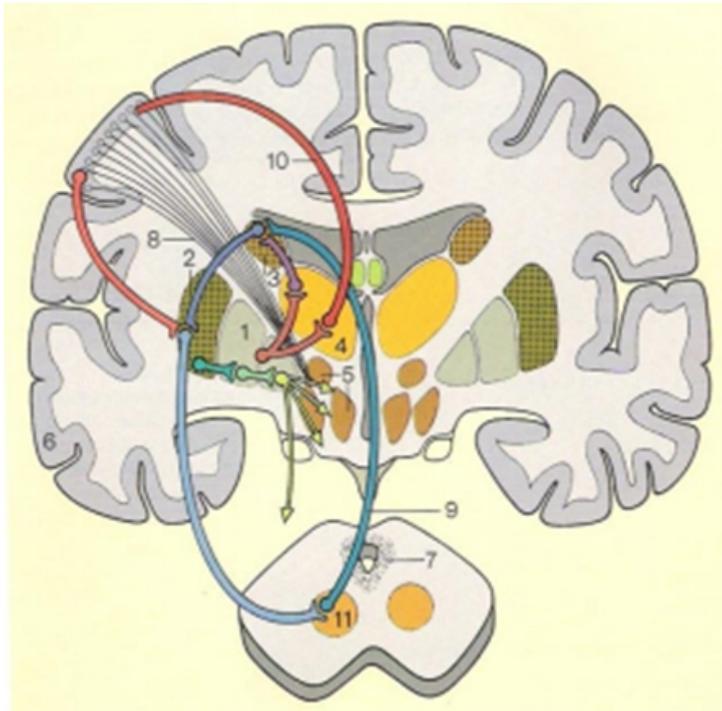


Figura 10.12. Referencias del sistema extrapiramidal: 1=pálido; 2=putamen; 3=caudado; 4=tálamo; 5=núcleo subtalámico; 6=corteza gris; 7=área periacueductal; 8=vía piramidal; 9=circuito inhibitorio o vía Nigroestriada (mediado por dopamina y GABA); 10=circuito excitatorio (mediado por glutamato y acetilcolina); 11=locus niger o sustancia nigra

La degeneración de las neuronas de la pars compacta pigmentada de la sustancia negra en el mesencéfalo se da por una sinucleinopatía caracterizada por el procesamiento anormal de la  $\alpha$ -sinucleína, un componente normal de la sinapsis, que existe en condiciones normales en su forma soluble, no plegada, participando en el tráfico vesicular entre otros procesos. Participa también en la función del transportador de dopamina (DAT), Figura 10.13. Las mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -sinucleína pueden causar alteraciones en su estructura, plegamiento, agregación proteica y déficit de remoción. La  $\alpha$ -sinucleína es una proteína de 140 aminoácidos que recibe varias fosforilaciones. Algunas variantes pueden sufrir nitración y dimerización por unión de residuos de tirosina. Estas modificaciones llevan a la formación de fibrillas perdiendo sus funciones características. La enfermedad de Parkinson está asociada a déficit genético de esta proteína, de la que existen diversas variantes por cambios de un aminoácido con alteraciones en

la capacidad de formar fibrillas, unirse a lípidos de membranas y alterarse la unión al cobre, unión característica de esta proteína.

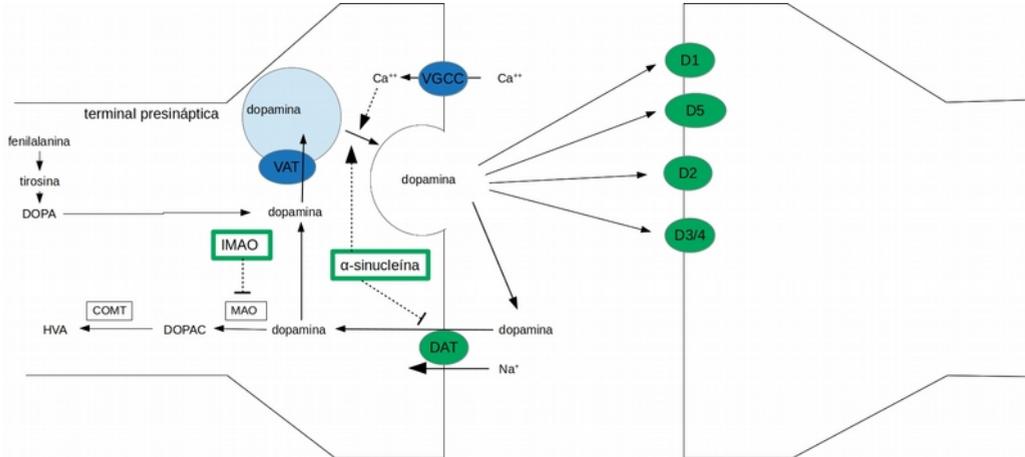


Figura 10.13

Esta degeneración, produce falta de impulsos dopaminérgicos hacia el cuerpo estriado y acumulación de gránulos citoplásmicos de inclusión intraneural (cuerpos de Lewy). Esta disminución de dopamina se asocia a movimientos descontrolados y temblores. La causa de la muerte celular, puede deberse también, a la generación de radicales libres y al estrés oxidativo, inflamación o disfunción mitocondrial.

El 20% restante que responde a una causa conocida, corresponde al Parkinsonismo secundario. Las causas más frecuentes pueden ser: fármacos, vascular, sustancias tóxicas, traumatismos, entre otras.

Parkinsonismo es un término usado para definir un complejo de síntomas que se manifiesta mediante bradicinesia (lentitud de movimientos voluntarios) con rigidez, temblor o ambos. Su curso es progresivo durante 10 a 25 años; hay temblores (“cuenta monedas” en las manos) en reposo. Es común la presentación con temblor confinado a una extremidad o un lado del cuerpo. La rigidez (“en rueda dentada”, aumento de la resistencia en escalones que se presenta ante una flexión pasiva de la extremidad), rostro inexpresivo (facies de jugador de póker), con disminución de la frecuencia del parpadeo, voz monocorde y monótona, micrografía (escritura con letra pequeña), disminución de la oscilación del brazo y postura “encorvada” flexionada al caminar, marcha con arrastre de los pies, dificultad para comenzar o detener la marcha. Además, se pueden sumar la depresión y la ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, sensación de

inquietud interna, pérdida del olfato (anosmia) y anomalías de la función autónoma.

### Metabolismo de la dopamina (DA)

La DA se sintetiza y almacena en una neurona pre-sináptica, se libera al espacio sináptico y actúa sobre los receptores post-sinápticos. Es una catecolamina igual que la adrenalina y noradrenalina. Es sintetizada por las neuronas dopaminérgicas a partir de un aminoácido esencial, la tirosina. Una enzima, la tirosina hidroxilasa, la transforma en DOPA o dihidrofenilalanina. Luego otra enzima, la DOPA decarboxilasa (DC) la convierte en dopamina.

Parte de la DA es destruida antes de ser liberada por acción de la MAO-B (monoaminoxidasa de tipo B) formando un metabolito inactivo: el DOPAC (ácido dihidroxifenilacético). El resto de la DA se libera al espacio intersináptico y una parte se fija en los receptores específicos para desarrollar su actividad biológica. La otra parte es degradada por la enzima COMT en un segundo metabolito inactivo que es la metoxitiramina (MT). Los dos productos de degradación, la MT y el DOPAC, dan origen a un mismo catabolito principal que es el ácido homovanílico (HVA), Figura 10.13.

### Tratamiento

Los objetivos son mantener las funciones y evitar complicaciones inducidas por fármacos; el tratamiento se instaura cuando los síntomas interfieren con la calidad de vida. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden en los estadios tempranos; los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades de equilibrio tienen una respuesta pobre.

Dada la elevada solubilidad en agua de la DA (535 mg/dl), la administración de la misma no es un tratamiento efectivo, ya que al ser extremadamente hidrosoluble tiene gran dificultad para ingresar al SNC, Figura 10.14.

El tratamiento sintomático más efectivo es la Levodopa o L-Dopa, un compuesto más hidrofóbico (5 mg/ml). La misma es suministrada por vía oral y rápidamente destruida a nivel periférico por dos enzimas, la dopa-decarboxilasa (DC) periférica y la MAO. Solo un 10% llega a cruzar la barrera hematoencefálica donde un 9% es inactivado por la DC central y la COMT, haciendo que solo un 1% tome contacto efectivo con el locus niger. Por ende, se administra de manera sistemática en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa, como la carbidopa, para evitar su metabolismo periférico hasta la dopamina. También se encuentra disponible en formulaciones de liberación controlada y en combinación con un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómito e hipotensión ortostática, que pueden evitarse con una dosificación gradual.

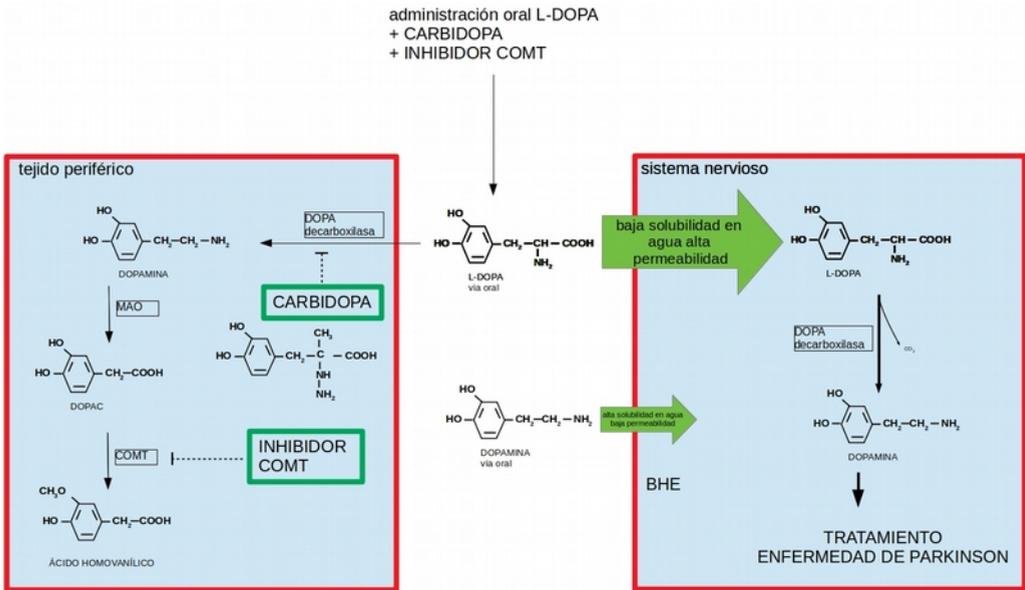


Figura 10.14

Los inhibidores de la MAO-B, conjunto de drogas antidepressivas, bloquean el metabolismo central de la dopamina y aumentan las concentraciones sinápticas del neurotransmisor; por lo general son seguros y se toleran bien. Cuando se administra la levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa, se metaboliza sobre todo por acción de la COMT; los inhibidores de la COMT aumentan la semivida de eliminación de la levodopa y mejoran su disponibilidad en el cerebro.

### 10.8. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa crónica, cuya prevalencia aumenta exponencialmente con la edad. Este trastorno es la causa más común de demencia en nuestro medio. Ésta se define como la pérdida global de las funciones intelectuales o superiores (lenguaje, memoria, discriminación visoespacial, afectividad, personalidad, pensamiento abstracto, cálculo, razonamiento y juicio), progresiva, adquirida y con conservación del estado de vigilia. La EA se manifiesta clínicamente por un cuadro neuropsiquiátrico progresivo, con síntomas cognitivos y trastornos del lenguaje y de conducta, progresando hasta requerir cuidado permanente.

La edad de aparición es entre los 65 y 85 años. La enfermedad en esta población se suele desarrollar en forma esporádica, y en su mayoría, no se encuentran o se desconocen antecedentes familiares.

En los adultos mayores, se han definido 3 factores de riesgo principales: el envejecimiento, una susceptibilidad genética y el medio ambiente, siendo causas

identificables de este último, el estrés oxidativo y la inflamación relacionada con el sistema inmune.

El estrés oxidativo y la apoptosis tienen una función fundamental en la patogénesis de la enfermedad. El primero, se puede definir como la alteración del equilibrio entre las especies pro-oxidantes y las antioxidantes. Este desequilibrio se puede dar por un exceso de sustancias pro-oxidantes, y/o una deficiencia de agentes antioxidantes. Como resultado, se produce daño oxidativo, de manera que se afectan diversas moléculas y se alteran funciones fisiológicas.

Un radical es una especie química que posee electrones desapareados, por lo tanto, son susceptibles de formar enlaces con átomos de otras moléculas para completar los electrones faltantes. Las especies reactivas del oxígeno incluyen los iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos; y se forman en peroxisomas, mitocondrias y retículo endoplasmático de todas las células.

En la cadena respiratoria, por ejemplo, cuando el Complejo IV cataliza la transferencia de los electrones al oxígeno, puede producir una reducción parcial del mismo generando radicales libres.

Además, cuando se desencadena un proceso inflamatorio como consecuencia del ingreso de microorganismos o sustancias extrañas, en las células fagocíticas se generan especies reactivas para eliminar el agente fagocitado.

La exposición a agentes externos como contaminantes del medio ambiente (humo del tabaco, pesticidas, desechos ambientales), radiaciones ionizantes, entre otros, genera especies reactivas. Éstas son:

✓ Oxígeno singlete: la molécula de oxígeno en su estado basal tiene dos electrones desapareados con spin paralelo. Si se invierte el spin de uno de los electrones se genera el oxígeno singlete, que es muy reactivo. Puede generarse en la peroxidación de lípidos (proceso por el cual los radicales libres toman electrones de los dobles enlaces de los ácidos grasos de los fosfolípidos, generando otro radical libre que reacciona con otras moléculas lipídicas, es decir se inicia una reacción en cadena), en las reacciones que se desencadenan luego del proceso de fagocitosis o por absorción de energía lumínica.

✓ Peróxido de hidrógeno: no es un radical libre, pero es una molécula reactiva que se genera en peroxisomas y células fagocíticas, y que atraviesa las membranas celulares. Participa en reacciones que pueden generar compuestos más reactivos.

✓ Anión superóxido: radical libre que se genera por la reducción incompleta del oxígeno en la cadena respiratoria, en las células fagocíticas, en reacciones de hidroxilación en el retículo endoplasmático, en reacciones del oxígeno con diferentes compuestos catalizadas por oxidasas. Es precursor de otros agentes oxidantes muy reactivos como los radicales hidroxilo.

✓ Radical hidroxilo: se genera por la reacción del anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, conocida como reacción de Haber-Weiss; también se genera en la

reacción del peróxido de hidrógeno con el catión ferroso o reacción de Fenton. Se produce por exposición a rayos gamma. Atraviesa las membranas celulares y es la especie reactiva más potente. Convierte compuestos orgánicos en radicales libres iniciando una reacción en cadena. Es el principal iniciador de la peroxidación de lípidos.

✓ Radicales peróxido: cuando el radical hidroxilo reacciona con ácidos grasos poliinsaturados se generan radicales lipídicos que inician una reacción en cadena. Si se adiciona oxígeno a los radicales lipídicos se generan radicales lipoperoxilo que también generan nuevos radicales lipídicos.

✓ Óxido nítrico: radical libre que difunde a través de las membranas celulares. La enzima que participa en su formación se llama Óxido Nítrico Sintasa. La isoenzima I se encuentra en células endoteliales de vasos sanguíneos, donde el óxido nítrico generado actúa como vasodilatador. La isoenzima II de macrófagos produce óxido nítrico que genera radicales libres con acción sobre los agentes fagocitados. Las reacciones producidas con posterioridad a la fagocitosis pueden generar óxido nítrico y radical superóxido que reaccionan entre sí produciendo peroxinitritos, que producen la modificación de proteínas involucradas en la transmisión de señales. La isoenzima III presente en neuronas interviene en la formación de óxido nítrico que actúa como neurotransmisor.

Dada la infinidad de reacciones químicas imprescindibles para la vida celular, es inevitable la formación de especies reactivas del oxígeno. Estas moléculas tan reactivas son eliminadas por sistemas de defensa antioxidantes presentes en la célula como, por ejemplo, podemos mencionar:

✓ Superóxido dismutasa: convierte los aniones superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno. La isoenzima que contiene zinc y cobre se encuentra en el citosol; la que contiene manganeso se encuentra en mitocondrias.

✓ Catalasa: descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Se encuentra en los peroxisomas de la mayoría de las células.

✓ Glutación peroxidasa: esta enzima contiene selenio, es de localización citosólica y mitocondrial. Cataliza la reducción de hidroperóxidos orgánicos y peróxido de hidrógeno, siendo los electrones aportados por los grupos sulfhidrilos del glutación en su estado reducido. El Glutación oxidado es reducido por la enzima Glutación Reductasa NADPH dependiente.

✓ Coenzima Q o Ubiquinol: la forma reducida de la Coenzima Q se encuentra en la membrana interna mitocondrial y actúa eliminando radicales libres como el hidroxilo. También se encuentra en lipoproteínas interrumpiendo la formación de radicales peroxilo.

Además, existen nutrientes antioxidantes que podemos adquirir a través de la alimentación:

✓ Vitamina C o ácido ascórbico: tiene su efecto en medios acuosos intra y extracelulares. Reduce el radical hidroxilo a agua. Reacciona con el anión superóxido y forma peróxido de hidrógeno. Reacciona con este último para producir agua.

✓ Vitamina E: tiene su efecto en las membranas celulares y lipoproteínas. Cede el hidrógeno del grupo hidroxilo e interrumpe las reacciones en cadena de radicales lipídicos y lipoperoxilos. Tiene efecto protector de lipoproteínas y ante daño neuronal.

✓ Carotenoides: intervienen en la eliminación de oxígeno singlete y radicales peroxilo.

Los radicales libres en exceso peroxidan la membrana lipídica, oxidan proteínas modificando su estructura y alteran la membrana plasmática y las proteínas del citoesqueleto. Además, afectan el ARN y pueden producir la ruptura de las hebras de ADN nuclear.

La combinación del amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ) con iones metálicos, incrementa la concentración de peróxido de hidrógeno en el cerebro. El incremento del calcio intracelular genera la activación de la óxido nítrico sintetasa neuronal, lo que aumenta la concentración del óxido nítrico intracelular. Éste reacciona con el anión radical superóxido dando lugar al peroxinitrito. La peroxinitración extensiva de proteínas en el cerebro afectado por la EA, sugiere un papel patológico del peroxinitrito en la misma.

La reacción inflamatoria se presenta como respuesta al estrés crónico producido por depósitos de  $A\beta$ , que induce la activación de la microglia y los astrocitos, la activación de la vía clásica y alterna del sistema del complemento, y la secreción de citoquinas e interleuquinas. Estas moléculas son proteínas o glucoproteínas producidas por células de nuestro sistema inmune.

El proceso degenerativo está caracterizado por una serie de alteraciones cerebrales que afectan de forma selectiva a regiones específicas, en particular la neocorteza, el área entorrinal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el núcleo basal, el tálamo anterior y varios núcleos monoaminérgicos del tronco encefálico (locus coeruleus y el complejo del rafe). En las regiones dañadas del cerebro, la disfunción y la muerte de las neuronas se asocian con anomalías citoesqueléticas y reducen el nivel de proteínas sinápticas en las regiones del cerebro a donde van a parar estas neuronas. Las neuronas colinérgicas del núcleo basal, el núcleo septal interno y la banda diagonal de Broca, que proporcionan las principales vías colinérgicas a la neocorteza y al hipocampo, están destruidas por factores neurotóxicos combinados con el péptido  $\beta$ -amiloide, lo que reduce el nivel de acetilcolina y de marcadores colinérgicos (es decir, la actividad de la acetiltransferasa de colina) en las zonas de destino de esas células, generando pérdida progresiva de funciones cognitivas que desemboca en demencia.

La EA además de caracterizarse por amiloidosis, una proteinopatía caracterizada por la formación de filamentos insolubles de péptido A $\beta$  que se depositan a nivel extracelular; se caracteriza por la degeneración neurofibrilar, producto de la acumulación intraneuronal de filamentos de proteínas Tau patológicas.

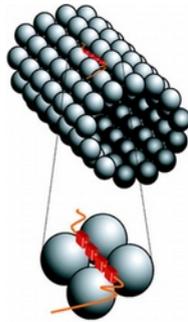
La producción y secreción del A $\beta$  es un proceso fisiológico, y se encuentra normalmente en el plasma y líquido cefalorraquídeo. El término amiloide se define como depósito extracelular de sustancia proteinácea fibrilar que a la microscopia óptica se tiñe con hematoxilina eosina y se visualiza como un acumulo hialino eosinófilo extracelular, homogéneo y sin estructura. Además, es Rojo Congo positivo.

El A $\beta$  es un producto catabólico normal que se origina de una molécula llamada proteína precursora del A $\beta$  (PPA- $\beta$ ). Esta es una glucoproteína de membrana ubicua con un único dominio transmembrana, una porción intracitoplasmática y una porción larga extracelular. Además, tiene una región hidrofóbica de 23 aminoácidos, por la cual se ancla a la membrana celular. El dominio extracelular se ve expuesto a una proteólisis parcial por acción de secretasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Este procesamiento proteolítico puede ser amiloidogénico (acción conjunta de secretasa  $\beta$  y  $\gamma$ ) y no amiloidogénico (acción de secretasa  $\alpha$ ).

En la EA se altera el metabolismo de la PPA- $\beta$ , con un aumento progresivo en la producción y depósito anormal de A $\beta$  en la sustancia gris de la corteza cerebral, generando las placas amiloides, que consisten en depósitos extracelulares de fibrillas insolubles resistentes a la digestión proteolítica. Esta acumulación anormal depende de ciertas alteraciones en el proceso metabólico normal del procesamiento de la PPA- $\beta$ . Se ha demostrado mutaciones puntuales de la PPA y otros defectos genéticos en la regulación de esta proteína que refuerzan la hipótesis patogénica según la cual la anomalía cerebral se debe al depósito de amiloide que ejercería su neurotoxicidad por una doble vía: originando degeneración neuronal (toxicidad directa) o modificando la homeostasis del calcio neuronal a través del metabolismo del ácido glutámico (toxicidad indirecta).

La severidad de la demencia se correlaciona significativamente con la densidad de los ovillos neurofibrilares (ONF) en la neocorteza y corteza entorrinal, ya que su formación está asociada con la muerte neuronal. Los mismos pueden ser intracelulares o extracelulares, siendo los últimos altamente insolubles y resistentes a la proteólisis. Se dan por acumulación de polímeros anormales patológicos denominados filamentos helicoidales apareados (FHA) cuyo constituyente principal es la proteína Tau que ha sufrido hiperfosforilación anormal y proteólisis endógena como modificaciones postraduccionales, que llevan a la polimerización irreversible de la proteína Tau en FHA.

En condiciones normales, la proteína Tau se encuentra asociada a los microtúbulos, estabilizándolos. Al estabilizar estos filamentos del citoesqueleto se logra un normal transporte intraneuronal.



En la imagen podemos observar la proteína Tau con formación de filamentos aberrantes que pueden unirse a anticuerpos producidos contra la misma.

Los cambios cognitivos siguen patrones característicos que inician con alteración de la memoria reciente, inmediata, y que más tarde afectan el lenguaje y ocasionan déficits visuoespaciales. Es frecuente que la pérdida de la memoria no se reconozca al principio, lo cual se debe en parte a que se conservan los modales sociales hasta fases más avanzadas; las alteraciones en las actividades de la vida diaria llaman la atención de amigos y familiares.

La desorientación, la falta de criterio, la falta de concentración, la afasia y la apraxia son cada vez más evidentes a medida que evoluciona la enfermedad. Los pacientes pueden sentirse frustrados o no percatarse de sus déficits. En etapa terminal, los pacientes se tornan rígidos, mudos, incontinentes y quedan confinados a la cama. Es posible que se necesite ayuda para realizar las tareas más simples, como comer, vestirse y usar el inodoro. La duración típica es de ocho a 10 años, pero la evolución puede fluctuar entre uno y 25 años.

### Tratamiento

Actualmente, esta enfermedad no tiene cura. En estadios iniciales de la enfermedad, los inhibidores de la acetilcolinesterasa con propiedades agonistas del receptor M2 han resultado eficaces mejorando las funciones cognitivas, pero no han servido para frenar la progresión de la enfermedad.

Los antagonistas de los receptores NMDA glutamatérgicos se emplean para reducir los efectos excitotóxicos derivados de la estimulación excesiva de este tipo de receptor.

La entrada de  $\text{Ca}^{++}$  a través del complejo receptor NMDA y los canales de  $\text{Ca}^{++}$  sensibles al voltaje incrementa la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{++}$ . Una elevación de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular desataría una cascada de segundos mensajeros para la activación enzimática lisosomal, por lo que, las mitocondrias son las encargadas de recaptarlo. Cuando se produce una entrada masiva de  $\text{Ca}^{++}$  a las mismas, éstas

se calcifican por la formación de hidroxapatita cálcica y se destruyen sus crestas, proceso denominado cristólisis, dándose la pérdida de las unidades mitocondriales. Al ser una lesión irreversible, lleva al daño o a la muerte celular, ya que se pierde la capacidad de recuperar la homeostasis y obtener ATP por glucólisis aeróbica, lo que conduce a la obtención de ATP a través de la glucólisis anaeróbica con la respectiva generación de ácido láctico. Cuando se genera una acumulación de éste a nivel citosólico, desciende el pH intracelular, y esta acidez es un factor favorecedor para la activación enzimática lisosomal que lleva a la digestión enzimática autolítica o también llamada autofagia.

Los antagonistas del receptor del NMDA pueden reducir la intensidad y la duración de la actividad del ataque.

✓ El donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina están aprobados por la FDA para el tratamiento de la EA. Con excepción de la memantina, la acción de estos fármacos es la inhibición de la colinesterasa con un incremento consecutivo de las concentraciones cerebrales de acetilcolina. La memantina bloquea al parecer los canales sobreexcitados del NMDA.

### **10.9. Esclerosis múltiple**

Este trastorno forma parte del grupo de enfermedades desmielinizantes, y es la enfermedad crónica del SNC más común que afecta a adultos jóvenes y una causa importante de discapacidad. Se caracteriza por inflamación crónica y destrucción selectiva de la mielina del SNC, es decir desmielinización en focos o en placas; no afecta al sistema nervioso periférico. La progresión es resultado de la acumulación de nuevas placas o de la extensión de las preexistentes.

La causa es desconocida, pero la evidencia muestra que existe una interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que conducen a una autoinmunidad específica a la mielina. Lo más frecuente es que se manifieste en las etapas inicial a media de la vida adulta y las mujeres son tres veces más susceptibles que los varones.

El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad es iniciado por las células T que, a través del reconocimiento de antígenos específicos de la mielina, se activan los LT en sangre periférica y atraviesan la barrera hematoencefálica, desencadenando así una respuesta inflamatoria que promueve la desmielinización en el SNC. Hay activación de macrófagos y citoquinas pro-inflamatorias. Su cronicidad produce proliferación de astrocitos, con formación de cicatriz glial.

El inicio puede ser súbito o insidioso. Algunos pacientes tienen síntomas que son tan inocuos que es posible que no busquen atención médica durante meses o años. Las crisis recurrentes de disfunción neurológica focalizada, que persisten por lo general durante varias semanas o meses y se acompañan de una recuperación variable; por lo general, algunos enfermos presentan al principio un deterioro

neurológico de lenta progresión. Los síntomas se agravan a menudo de manera transitoria con la fatiga, el estrés, el ejercicio o el calor. Las manifestaciones incluyen debilidad o síntomas sensitivos, dificultades visuales, alteraciones en la marcha y la coordinación, sensación de deseo imperioso de orinar o polaquiuria y fatiga anormal. La afectación motriz puede presentarse en la forma de una extremidad pesada, rígida, débil o torpe. Son comunes la sensación de hormigueo circunscrita, la sensación de “alfileres y agujas” y la “de muerte”. La neuritis óptica produce visión borrosa monocular, sobre todo en el campo visual central, a menudo con dolor retroorbitario que se acentúa con el movimiento ocular. La afectación del tronco encefálico puede causar diplopía, nistagmo, vértigo o dolor facial, entumecimiento, debilidad, hemiespasma o mioquimia (contracciones musculares onduladas). La ataxia, los temblores y la disartria pueden reflejar el trastorno de las vías cerebelosas. El signo de Lhermitte, una sensación momentánea semejante a un choque eléctrico desencadenada por la flexión del cuello, indica enfermedad de la médula espinal cervical.

Ninguna prueba de laboratorio es diagnóstica de EM. El diagnóstico clínico se efectúa con la demostración de múltiples lesiones en sustancia blanca diseminada en tiempo (más de un mes) y espacio (áreas afectadas no contiguas).

### Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la esclerosis múltiple incluyen los siguientes: acortar la duración de las exacerbaciones agudas; disminución de la frecuencia de exacerbaciones; aliviar los síntomas; retraso de la aparición de discapacidad, particularmente mantener la capacidad del paciente para caminar (lo cual es importante).

✓ Las preparaciones de interferón B1a que se administran varias veces por semana parecen tener una eficacia ligeramente mayor en comparación con los fármacos que se administran una vez por semana. Los efectos secundarios del interferón incluyen síntomas pseudogripales, reacciones en el sitio de inyección (con la dosificación subcutánea) y anomalías leves en los exámenes de laboratorio (p. ej., incremento de las pruebas de función hepática o linfopenia). A menudo, los mismos ceden con el paso del tiempo.

✓ El tratamiento del brote agudo o recaídas agudas que producen alteraciones funcionales pueden tratarse con un esquema breve de metilprednisolona por vía intravenosa, después de lo cual se administra prednisona oral. Este esquema reduce de forma moderada la gravedad y acorta la duración de los ataques.

### **10.10. Trastornos neuromusculares**

Son enfermedades de la unidad motora, formada por la motoneurona periférica, la placa neuromuscular y el efector muscular; y se caracterizan clínicamente por producir debilidad.

La siguiente enfermedad que vamos a desarrollar, corresponde específicamente a un trastorno de la unión neuromuscular.

### **10.11. Miastenia Gravis**

Es un trastorno neuromuscular que se caracteriza por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos, que aumenta con el ejercicio y mejora con el reposo o el sueño. Su evolución es variable, con exacerbaciones y remisiones.

Su prevalencia es de 1 por cada 7.500 personas, por lo que no es infrecuente. Se puede dar a cualquier edad, aunque posee picos de incidencia en mujeres entre los 30 y 40 años y en varones entre los 60 y 70 años.

Los síntomas más frecuentes son: ptosis; diplopía; debilidad muscular después del uso del músculo afectado.

Se utiliza la clasificación de Osserman para la estadificación de la enfermedad.

Para entender la fisiopatología de este trastorno, vamos a describir brevemente la fisiología.

La acetilcolina se encuentra almacenada en vesículas en la parte terminal de la neurona. Mediante la entrada de calcio en las terminaciones finales de la neurona y a través de los canales de calcio, se produce la liberación de las moléculas de acetilcolina en el espacio sináptico.

La inactivación de acetilcolina se produce mediante la acción de las esterasas en la membrana postsináptica; la disminución de las esterasas causa aumento de la actividad de acetilcolina.

Cuando las moléculas de acetilcolina se encuentran en el espacio postsináptico, se unen al sitio de unión de la acetilcolina el cual se encuentra en el segmento extracelular N-terminal. La unión de la molécula ocasiona cambios conformacionales en las proteínas M1 y M2 las cuales forman un canal iónico. Por medio de esos canales entra sodio y sale potasio de la neurona, el flujo de estos iones produce la despolarización de la membrana y la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje a lo largo de la membrana postsináptica, para así generar el potencial de acción de membrana.

El defecto principal en los pacientes con miastenia gravis es la disminución en el número de los receptores de acetilcolina postsinápticos, en las uniones neuromusculares, que interrumpe la transmisión neuromuscular, debido a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos. El desencadenante para la producción de anticuerpos es desconocido, pero el trastorno se asocia con alteraciones del timo, hipertiroidismo autoinmunitario y otros trastornos autoinmunitarios.

El receptor de acetilcolina posee dos dominios, uno extracelular que concentra cationes y un dominio intracelular con cargas negativas. La mayoría de los anticuerpos se encuentran dirigidos contra la porción extracelular (sitio

inmunogénico) de las subunidades alfa del receptor de acetilcolina, zona donde se encuentra el sitio de unión de la acetilcolina.

Los anticuerpos reducen tanto el número como la función de los receptores para acetilcolina por medio de la degradación acelerada de los receptores de acetilcolina.

Las inmunoglobulinas IgG se unen al receptor de acetilcolina en la membrana celular formando grupos, éstos por medio de la endocitosis, son internalizados para ser degradados posteriormente.

Como método complementario para el diagnóstico, se puede utilizar la determinación de niveles séricos de anticuerpos AchR. Los anticuerpos contra el AChR están presentes en el 80 a 90% de los pacientes con miastenia generalizada. Las concentraciones de anticuerpos pueden ser bajas con los primeros síntomas y aparecen elevados luego pero no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Tratamiento

✓ Anticolinesterásicos: son el fundamento del tratamiento sintomático, pero no alteran el proceso patológico subyacente. Actúan a nivel de la placa neuromuscular inhibiendo la colinesterasa y aumentando la cantidad de acetilcolina disponible para los receptores colinérgicos. Uno de los más utilizados es la piridostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa reversible, de acción prolongada.

✓ Inmunológico: los corticoides inmunosupresores interrumpen la reacción autoinmunitaria, gracias a su efecto antiinflamatorio, y retardan la evolución de la enfermedad, pero no alivian inmediatamente los síntomas. La plasmaféresis, que elimina los anticuerpos circulantes, resultando en una mejoría de la gravedad de la enfermedad en pocos días, e inmunoglobulinas EV, que modulan la respuesta inmune, están indicados en las crisis miasténicas.

## 10.12. Bibliografía

Sadock, B. J., & Sadock, V. J. (2011). Manual de Bolsillo de Psiquiatría Clínica (5.ª ed.). Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins.

<https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-psiQUI%3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%3%A1nimo/trastornos-depresivos?query=Depresi%C3%B3n>

<https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-psiQUI%3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%3%A1nimo/trastornos-bipolares?query=Trastorno%20bipolar>

<https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastorno-de-ansiedad-y-trastornos-relacionados-con-el-estr%C3%A9s/generalidades-sobre-los-trastornos-de-ansiedad>

<https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastorno-de-ansiedad-y-trastornos-relacionados-con-el-estr%C3%A9s/trastorno-de-ansiedad-generalizada-tag>

Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2015). Bioquímica Médica (4.<sup>a</sup> ed.). Barcelona: Elsevier. Barcelona: Elsevier.

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-del-movimiento-y-cerebelosos/enfermedad-de-parkinson?query=parkinson>

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer?query=alzheimer>

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/trastornos-desmielinizantes/esclerosis-m%C3%BAltiple-em>

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/sistema-nervioso-perif%C3%A9rico-y-trastornos-de-la-unidad-motora/miastenia-grave>

Harrison. Manual de Medicina. (2015). (19.<sup>a</sup> ed.). México: McGraw-Hill Education. México: McGraw-Hill Education.

# 11. BASES DE LA NEUROFARMACOLOGÍA

Florencia Ruiz Díaz - Lautaro Martino

## 11.1. ¿Qué es la neurofarmacología?

La neurofarmacología es la rama de la farmacología que se encarga del estudio de los fármacos que actúan directa o indirectamente en el sistema nervioso. Es el principal brazo terapéutico de dos disciplinas médicas que la utilizan como una de sus herramientas: la psiquiatría y la neurología. Aunque está presente en casi todas las especialidades ya que contempla todos los fármacos que inducen efectos a nivel del SN.

Para poder comprender el funcionamiento de las drogas que afectan al sistema nervioso es necesario conocer el funcionamiento de los sistemas y circuitos neuronales, sus neurotransmisores y receptores, como a su vez la interrelación entre ellos. Así, podremos comprender como realizan su efecto deseado así como sus efectos indeseables y la interacción con otros fármacos.

## 11.2. ¿Qué es un neurofármaco?

Un neurofármaco es una droga que tiene como diana una o varias células del sistema nervioso central (SNC) o periférico a nivel de nervios o ganglios (SNP). A continuación vamos a ver de manera sencilla su farmacocinética y farmacodinamia. Se entiende por farmacocinética a los cambios que sufre el fármaco a partir de que ingresa al organismo y se metaboliza para luego ser excretado. Por su parte la farmacodinamia se refiere a los efectos que ejerce el fármaco.

En palabras más sencillas

- la farmacocinética se refiere a lo que hace el organismo con el fármaco
- la farmacodinamia es lo que hace el fármaco sobre el organismo.

Si bien cada fármaco suele tener una indicación particular cuando hablamos de neurofármacos vamos a encontrar determinadas similitudes que se pueden describir y de hecho vamos a ver que particularmente en la neurofarmacología estos fármacos tienen además de una indicación principal otros usos terapéuticos probados o incluso en experimentación.

## 11.3. Farmacocinética y farmacodinamia: generalidades.

Teniendo en cuenta que estos fármacos deben cruzar la barrera hemato-encefálica, las drogas que actúan en el sistema nervioso central, suelen ser altamente liposolubles, condición necesaria para poder cruzar esta barrera con más facilidad. En cuanto a su forma de acción encontramos fármacos que actúan como agonistas/antagonistas frente a un determinado receptor celular, otros actúan

directamente sobre la recaptación o estimulación en la liberación de uno o varios neurotransmisores o alterando la reserva de los mismos en las vesículas neuronales como así también tenemos los que actúan modificando el metabolismo de ciertos neurotransmisores por ejemplo inhibiendo su degradación para que permanezcan activos por más tiempo.

En síntesis, los neurofármacos actúan sobre

- receptores
- transportadores
- enzimas.

Como mencionamos anteriormente, en la mayoría de los fármacos que vamos a describir a continuación vamos a encontrarnos con que tienen una serie de indicaciones diferentes, pero vamos a centrarnos para clasificarlos en su indicación principal.

Dentro de todo el espectro de fármacos nos vamos a encontrar con algunos que son indicados para utilizarse

- A corto plazo
- A largo plazo

Los fármacos indicados a corto plazo son para tratamiento de forma inmediata debido a su rápida acción y por lo general son contraindicados en el uso a largo plazo. Por lo contrario, en los fármacos que se utilizan a largo plazo los efectos suelen tardar más en aparecer. Esto se debe a que debe producirse en el organismo un estado estacionario o de equilibrio del fármaco y/o también una regulación a la baja de receptores (down regulation) para evitar efectos indeseables. Estos efectos pueden aparecer al comienzo del tratamiento cuando se encuentran una gran cantidad del fármaco y/o su neurotransmisor involucrado, con una cantidad relativamente alta de receptores. Esta situación puede provocar una serie de efectos secundarios por hiperactividad de los neurotransmisores involucrados. Estos efectos secundarios irían desapareciendo con el avance del equilibrio entre los niveles del fármaco en el organismo y los receptores en células blanco.

Como conocemos en los humanos existe un polimorfismo importante a nivel de los genes que codifican cada proteína, es decir existen variedades de alelos para una misma proteína. Esta variedad genera proteínas con diferente grado de interacción con los fármacos. Como consecuencia un fármaco hará un dado efecto en un paciente, pero este efecto puede presentar diferencias en intensidad en cada paciente. En síntesis, un tratamiento con un fármaco es muy específico para cada paciente.

## 11.4. Anestésicos generales

Los anestésicos generales son fármacos que deprimen el sistema nervioso central al punto de poder realizar intervenciones quirúrgicas o procedimientos por lo general invasivos. Son fármacos que deben emplearse con sumo cuidado y supervisión por su amplia gama de efectos farmacológicos y posibles complicaciones en su uso. A pesar de ser muy parecidos en su uso principal, difieren en sus efectos secundarios en diferentes órganos, vías de administración y farmacocinética. La elección y combinación de fármacos dependerá de la historia del paciente, el procedimiento a realizar, sexo, edad, talla, entre otros.

### 11.4.1 Isoflurano

El isoflurano es un éter fluorado de nombre sistemático: 1-cloro-2,2,2-trifluoretil difluormetileter, Figura 11.1.

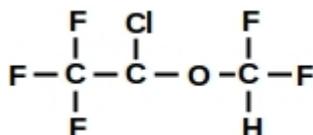


Figura 11.1

Se trata de un compuesto líquido a temperatura ambiente, con un punto de ebullición de 49 °C, que permite un rápido paso a estado gaseoso. Además tiene una baja solubilidad en agua, de aproximadamente 3.5 g/litro. Contrariamente es muy liposoluble, esto lo indica su coeficiente de partición entre solventes orgánicos y el agua. Se utiliza una constante llamada log P. Si este valor es mayor que 0, indica alta liposolubilidad, mientras que si es negativo, indica hidrosolubilidad. Para el isoflurano, el valor de logP es aproximadamente 2.

El isoflurano produce anestesia general y relajación muscular, también actividad inhibitoria de la activación simpática y disminución del tono arterio-venoso con la consecuente caída de la presión arterial. Es de los más utilizados en procedimientos quirúrgicos debido a su seguridad y es administrado por vía inhalatoria. Los anestésicos inhalatorios son moléculas pequeñas y liposolubles que atraviesan con facilidad la membrana alveolar y tienen ventajas sobre los agentes que se utilizan de manera parenteral puntualmente en la profundidad anestésica generada debido a que esta se puede cambiar rápidamente alterando la concentración inhalada. Se administran mezclados con aire, oxígeno o mezclas de oxígeno y óxido nitroso como transportadores gaseosos.

Debido a su rápida eliminación, cualquier depresión respiratoria post operatoria es de duración relativamente corta.

Los mecanismos de acción propuestos son, Figura 11.2

- Altera las uniones gap decreciendo la velocidad de apertura y aumentando la de cierre
- A nivel muscular activa en el retículo sarcoplásmico la ATPasa dependiente de calcio. Parece unirse a la subunidad D de la ATP sintetasa y NADH deshidrogenasa.
- También ejerce un estímulo en la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) aumentando así la actividad inhibitoria neuronal de dicho neurotransmisor.
- Se une a receptores de GABA, canales de calcio de gran conductancia activados por potasio, receptores de glutamato y glicina.
- A su vez aumenta la recaptación de glutamato disminuyendo la actividad excitatoria generada naturalmente por este neurotransmisor.

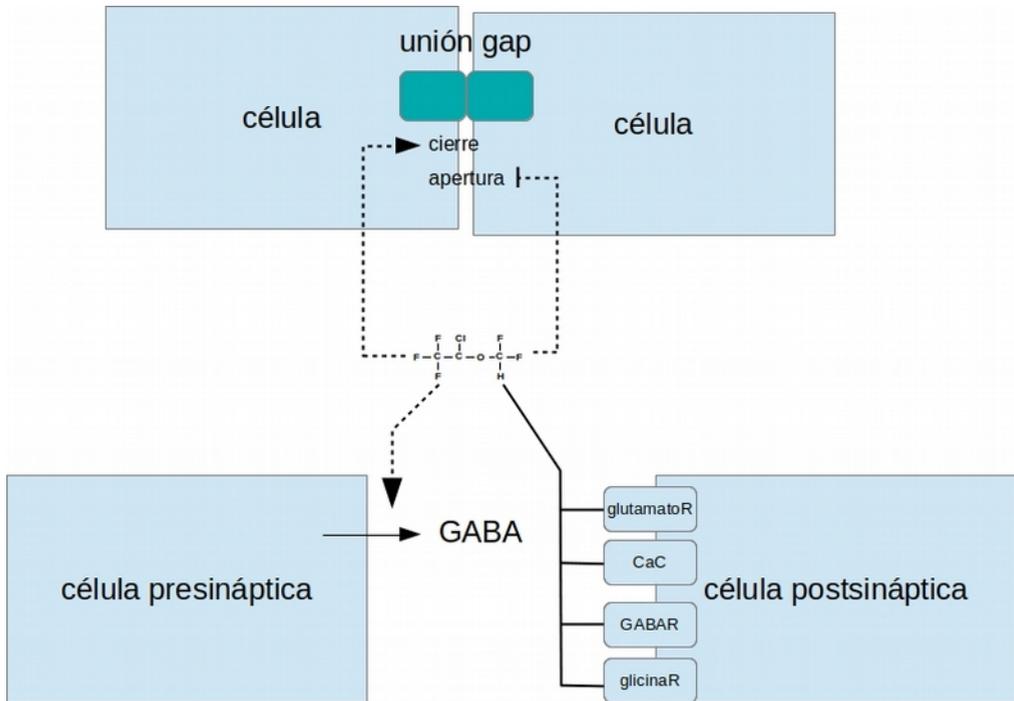


Figura 11.2

No se metaboliza de forma apreciable y carece de las características de índole pro convulsivas de otros anestésicos inhalatorios. Puede producir hipotensión y debido a su potente efecto vasodilatador coronario en oportunidades puede exacerbar la isquemia cardiaca en pacientes afectados de enfermedad coronaria. En el período post anestesia, solo el 0,17% del isoflurano absorbido puede recuperarse como metabolitos urinarios.

### 11.4.2 Propofol

El propofol o 2,6-bis(1-metiletil)fenol (Figura 11.3), es un agente anestésico de vía parenteral.

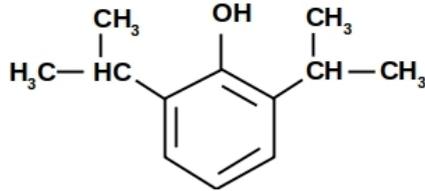


Figura 11.3

Tiene baja solubilidad en agua (0,16 g/litro) y como lo indica su logP de 4, una alta liposolubilidad. Es mayormente utilizado para cirugías e intervenciones menores. También en unidades de terapia intensiva para mantenimiento de pacientes en coma. Es muy utilizado debido a que tiene un rápido inicio de acción y una reversión efectivamente rápida.

Su efecto es mediado principalmente por la modulación positiva del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico mediante el receptor GABA(A) generando de esta manera una respuesta inhibitoria, Figura 11.4.

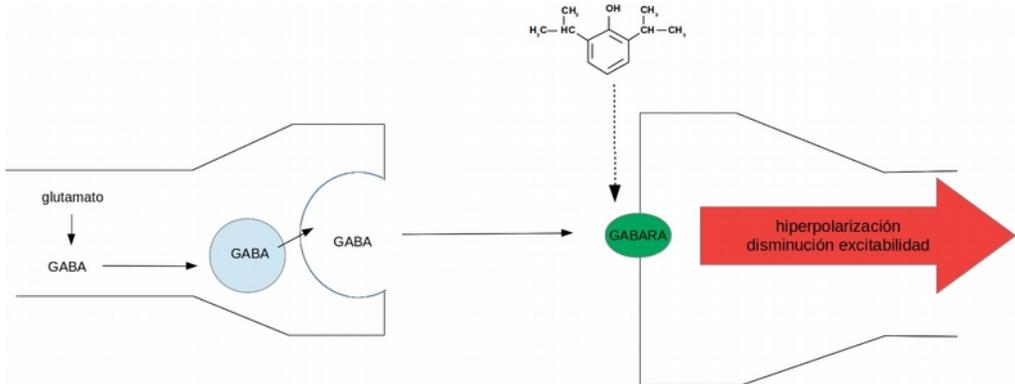


Figura 11.4. GABARA: receptor de GABA tipo A. GABA: ácido gama amino butírico

Se absorbe en un tiempo de 15 a 30 segundos y debido a su distribución extremadamente rápida es difícil medir su concentración plasmática máxima. En cuanto a la duración de su efecto que si es posible medir más fácilmente podemos observar que se encuentra en un período de 5 a 10 minutos.

Se metaboliza por vía hepática principalmente por glucuronidación en el hidroxilo C1. La hidroxilación del anillo de benceno a 4-hidroxi propofol también puede ocurrir a través de CYP2B6 y CYP2C9 con la consecuente conjugación con ácido sulfúrico y/o glucurónico. El hidroxi propofol tiene aproximadamente un tercio de la actividad hipnótica del propofol, Figura 11.5.

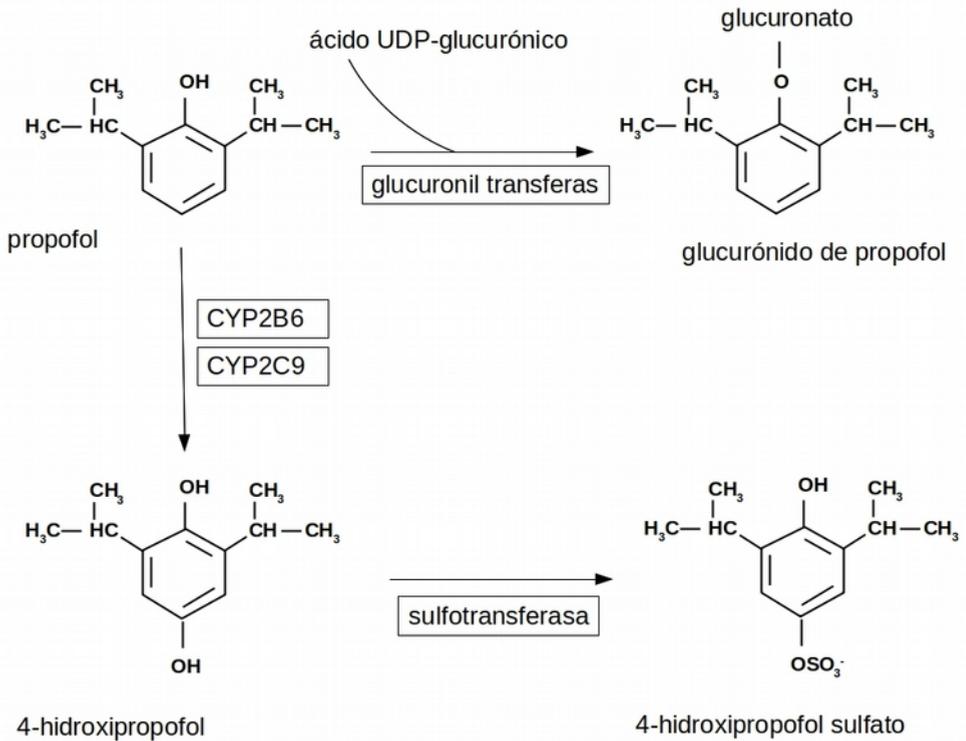


Figura 11.5

Se elimina principalmente por conjugación hepática con metabolitos inactivos que son excretados por el riñón.

## 11.5. Analgésicos

En este grupo de fármacos encontramos a todos aquellos relacionados a disminuir o atenuar el dolor a través de diferentes mecanismos que serán descritos a continuación.

### 11.5.1 Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén (Figura 11.6) es el analgésico más consumido en todo el mundo. Se utiliza para el tratamiento del dolor leve a moderado y también como antipirético debido a su acción central. Cabe destacar que como consecuencia de su escasa acción periférica no posee efectos antiinflamatorios apreciables.

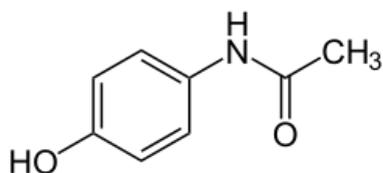


Figura 11.6

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, y aunque a menudo se lo asocia a los AINES (antinflamatorios no esteroideos) debido a su capacidad de inhibir la vía de las ciclooxigenasas se sabe que no inhibe la ciclooxigenasa en los tejidos periféricos y es por este motivo que no presenta efectos antiinflamatorios ni tampoco muchos de los efectos adversos que suelen presentar los fármacos de la familia de los AINES (por ejemplo aumento de presión arterial, gastrolesividad, etc). Es un inhibidor de la isoenzima prostaglandin endoperóxido sintetasa-1 también conocida como ciclooxigenasas 1 o COX1, que tiene expresión en diversos tejidos y también en células de la glía, con baja expresión en neuronas y en endotelio vascular. Cataliza la reacción de transformación del ácido-5,8,11,14-eiconotetraenoico a prostaglandina H<sub>2</sub>, Figura 11.7.

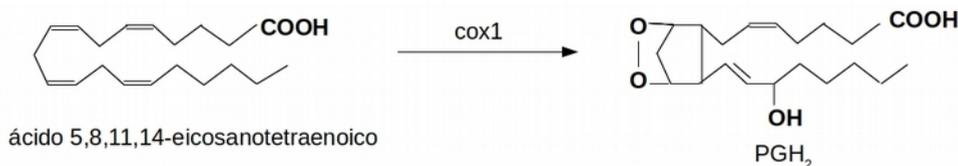


Figura 11.7

Algunos estudios sugieren la acción sobre una variante de la COX, conocida como COX3.

Se cree que sus acciones sobre la COX a nivel central son las que conducirían al alivio de los síntomas del dolor a su vez que puede inhibir la vía [del óxido nítrico](#) (NO) mediada por una variedad de receptores de neurotransmisores, incluidos el [N-metil-D-aspartato \(NMDA\)](#) y la [sustancia P](#), lo que resulta en una elevación del umbral del dolor y por otra parte su efecto antipirético también estaría relacionado a la inhibición de la COX infiriendo sobre los centros hipotalámicos que regulan la temperatura a nivel central.

El paracetamol tiene un 88% de biodisponibilidad oral y alcanza su concentración plasmática más alta 90 minutos después de la ingestión.

Se metaboliza principalmente en el hígado por cinética de primer orden y su metabolismo consta de 3 vías: conjugación con glucurónido, conjugación con sulfato y oxidación a través de la vía enzimática del citocromo P450, principalmente CYP2E1, para producir un metabolito reactivo (N-acetil-p-benzoquinona imina o NAPQI), Figura 11.8. A dosis terapéuticas normales,

NAPQI experimenta una rápida conjugación con glutatión y posteriormente se metaboliza para producir conjugados de cisteína y ácido mercaptúrico.

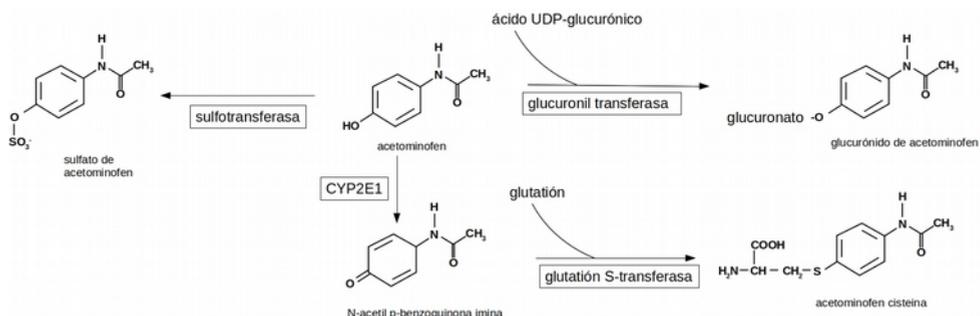


Figura 11.8

Las dosis altas de paracetamol (sobredosis) pueden provocar necrosis hepática debido al agotamiento del glutatión y a la unión de niveles elevados de metabolitos reactivos tóxicos resultantes (NAPQI o N-acetil-p-benzoquinona imina) a las células hepáticas. Para evitar esta toxicidad no se deben administrar dosis mayores a 3000 mg/día y a mayores cantidades podría acercarse a dosis letales sobre todo si se superan los 7000 mg al día, incluso hay un alto riesgo de falla hepática total y muerte.

Los metabolitos del paracetamol se excretan principalmente en la orina. Menos del 5% se excreta en la orina como paracetamol libre o no conjugado y al menos el 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas.

### 11.6. Morfina

La morfina, Figura 11.9, el principal alcaloide del opio, es un analgésico potente, aunque su uso es limitado debido a la tolerancia, la abstinencia y el riesgo de abuso.

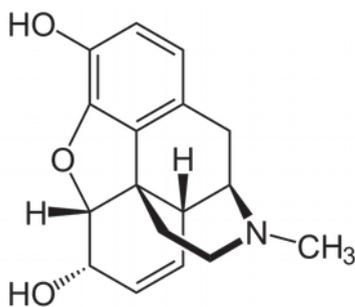


Figura 11.9

Se utiliza para el tratamiento del dolor crónico, de moderado a intenso. Los opiáceos, incluida la morfina, son eficaces para el tratamiento del dolor a corto plazo. Es posible que los pacientes que toman opioides a largo plazo deban ser

monitoreados para detectar el desarrollo de dependencia física, trastorno de adicción y abuso de drogas.

La unión de la morfina a los receptores opioides bloquea la transmisión de señales nociceptivas, señales a las neuronas moduladoras del dolor en la médula espinal e inhibe los nociceptores aferentes primarios a las células de proyección sensorial del asta dorsal.

Los efectos aparecen luego de la administración en unos 6 a 30 minutos. El consumo excesivo de morfina y otros opioides puede provocar cambios en la neuroplasticidad sináptica, incluidos cambios en la densidad neuronal, cambios en los sitios post sinápticos y cambios en las terminales dendríticas.

La morfina-6-glucurónido es responsable de aproximadamente el 85% de la respuesta observada por la administración de morfina. La morfina y sus metabolitos actúan como agonistas de los receptores opioides mu y kappa, Figura 11.10. Al unirse a los receptores kappa, asociados a Gi, disminuye la actividad de adenilil ciclasa (AC), baja la producción de AMPc y la actividad de PKA. Como ésta última activa la entrada de calcio y la liberación de neurotransmisores (NT). En presencia de morfina, disminuye la liberación de NT y el impulso nervioso. Los receptores kappa se expresan en neuronas de diferentes partes del cerebro. El receptor de opioides mu es parte integral de los efectos de la morfina en el área tegmental ventral del cerebro. La activación de la vía de recompensa por la morfina está mediada por el agonismo del receptor opioide delta en el núcleo accumbens, mientras que la modificación del sistema respiratorio y el trastorno de adicción están mediados por el agonismo del receptor opioide mu.

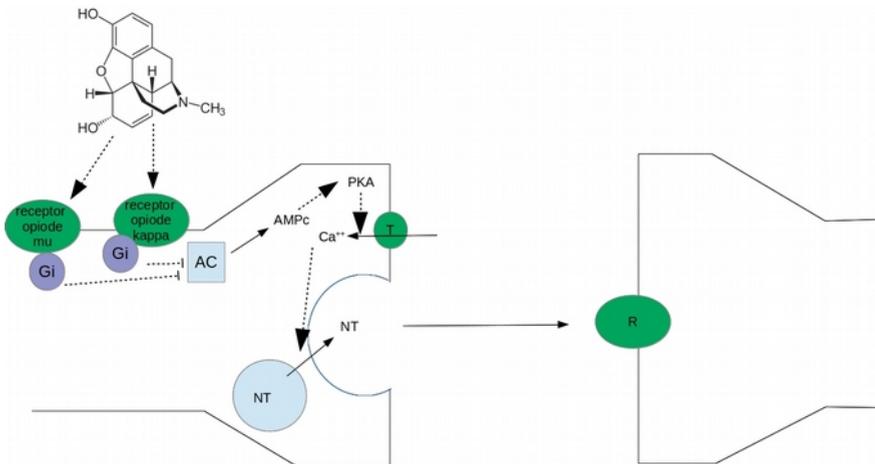


Figura 11.10

La morfina se absorbe en los ambientes alcalinos del intestino superior y la mucosa rectal. La biodisponibilidad de la morfina es del 80 al 100%. Existe un

importante metabolismo de primer paso, por lo que las dosis orales son 6 veces mayores que las dosis parenterales para lograr el mismo efecto. Alcanza concentraciones en estado estacionario después de 24 a 48 horas. Se une a las proteínas en un 35%, el metabolito morfina-3-glucurónido se une a las proteínas en un 10% y la morfina-6-glucurónido se une a las proteínas en un 15%. La morfina se metaboliza en un 90% por glucuronidación por UGT2B7 y sulfatación en las posiciones 3 y 6. También puede metabolizarse a codeína, normorfina y sulfato etéreo de morfina.

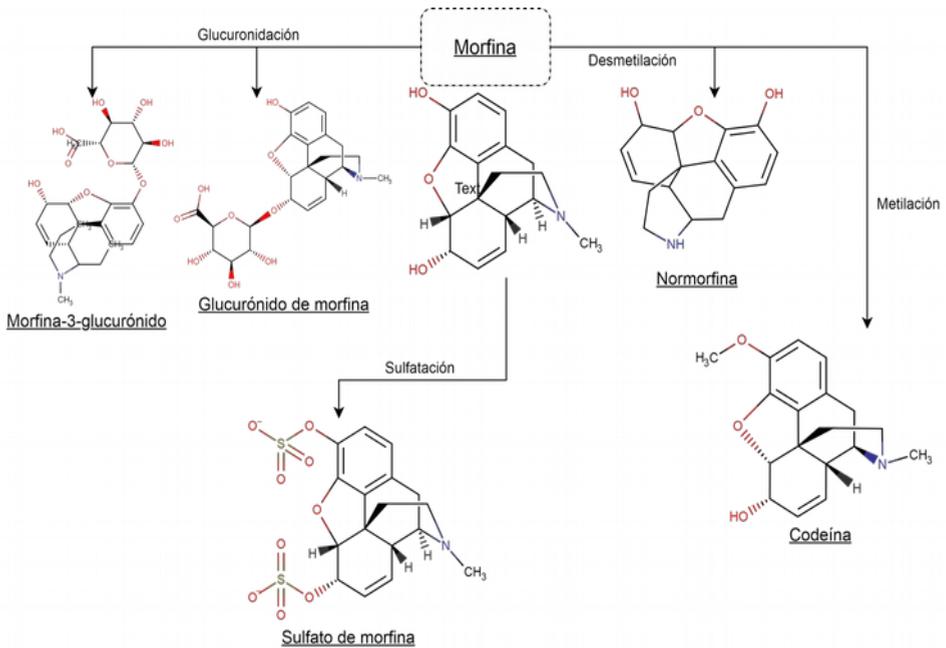


Figura 11.11

Tiene una vida media de 2 a 3 horas. El 70-80% de la dosis administrada se excreta en 48 horas. Se elimina predominantemente en la orina con un 2-10% de la dosis recuperada como fármaco original inalterado. El 7-10% de una dosis de morfina se elimina en las heces.

En el caso de presentarse sobredosis pueden aparecer depresión respiratoria, somnolencia, flacidez del músculo esquelético, piel fría y húmeda, miosis y midriasis. Los síntomas de sobredosis pueden progresar a edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, paro cardíaco y muerte. Para tratarla se suelen utilizar combinaciones de vasopresores, oxígeno y naloxona.

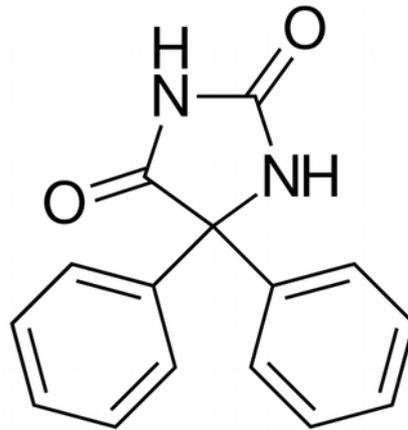
## 11.7. Antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos, también conocidos como anticonvulsivantes, se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y para los trastornos convulsivos no epilépticos.

Los pacientes epilépticos por lo general necesitan de tratamiento farmacológico durante años por lo cual es de suma importancia tratar de evitar al máximo los efectos secundarios.

Este grupo de fármacos se plantean como objetivo disminuir las descargas neuronales anómalas y para eso tienen como mecanismo de acción fundamentalmente: la potenciación del neurotransmisor GABA, y la inhibición de los canales de sodio y calcio. Veremos a continuación algunos de los que se utilizan hoy en día:

### 11.7.1 Fenitoína



Estructura química de la fenitoína.

La fenitoína es una hidantoína que se utiliza por vía oral y parenteral como anticonvulsivo. Se prescribe en el tratamiento profiláctico de las convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y crisis parciales con sintomatología compleja (crisis psicomotoras). La fenitoína se puede utilizar como monofármaco o en combinación con otros fármacos anticonvulsivantes como el fenobarbital por ejemplo. También se puede utilizar para prevenir las convulsiones que se presentan durante la cirugía pero no se utiliza en las ausencias (pequeño mal). Es un anticonvulsivo con un índice terapéutico estrecho, por lo tanto se recomienda la monitorización terapéutica del fármaco para ayudar a guiar la dosificación.

La fenitoína se describe a menudo como un bloqueador de los canales de sodio inespecífico y se dirige a casi todos los subtipos de canales de sodio dependientes de voltaje. Más específicamente, la fenitoína previene las convulsiones al inhibir el circuito de retroalimentación positiva que da como resultado la propagación neuronal de potenciales de acción de alta frecuencia.

Se absorbe por completo. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente entre 1,5 y 3 horas y entre 4 y 12 horas después de la administración de la formulación de liberación inmediata y la formulación de liberación prolongada, respectivamente. Se une a proteínas aproximadamente en un 90%.

La fenitoína se metaboliza ampliamente en el hígado, primero se transforma en un intermedio reactivo de óxido de areno. Se cree que este intermedio reactivo es responsable de muchos efectos adversos indeseables de la fenitoína como por ejemplo la hepatotoxicidad. El óxido de areno se metaboliza a hidroxifenitoína o fenitoína dihidrodiol, aunque el primero representa aproximadamente el 90% del metabolismo de este fármaco. EPHX1 y una serie de enzimas pertenecientes al CYP450 son las responsables de producir el metabolito fenitoína dihidrodiol.

La hidroxifenitoína puede ser metabolizada por CYP2C19, CYP3A5, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A7, CYP2B6 y CYP2D6 a un metabolito de fenitoína catecol o someterse a glucuronidación y excretarse en la orina. Por otro lado, la fenitoína dihidrodiol solo se transforma en el metabolito catecol. El metabolito catecol puede sufrir metilación por COMT (catecol o-metiltransferasa) y posteriormente ser eliminado en la orina, o puede oxidarse espontáneamente a una fenitoína quinona.

Debido a que su metabolismo es sensible de saturación, otros fármacos que se metabolizan mediante estas enzimas pueden inhibir el metabolismo de la fenitoína e incrementar su concentración. Por el contrario, la fenitoína puede bloquear la velocidad de desintegración de otros compuestos que son sustratos para estas enzimas; como por ejemplo ciertos anticoagulantes con lo cual la adición de fenitoína en un paciente que esté recibiendo tratamiento con dichos fármacos puede ocasionar trastornos hemorrágicos.

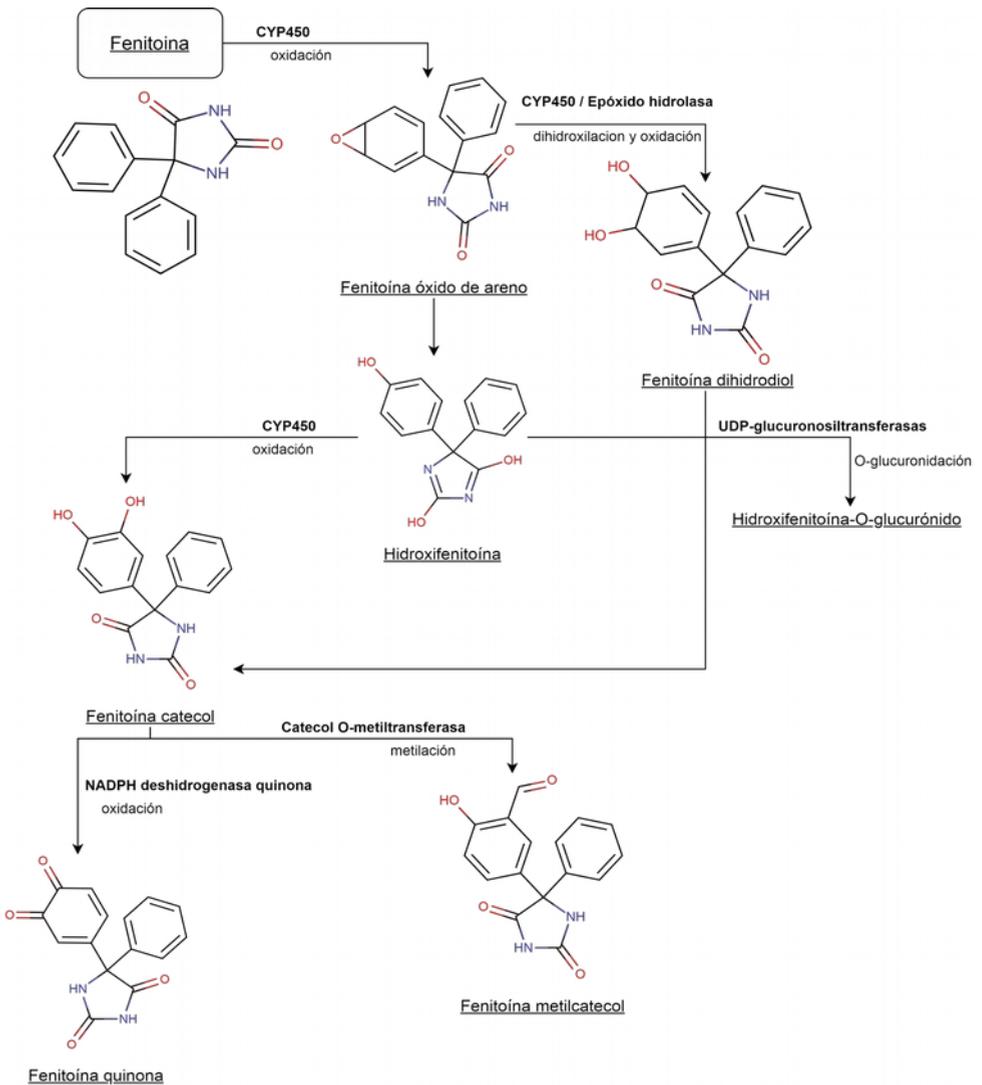


Figura 11.12

Surge otro mecanismo de interacción farmacológica de interés a partir de la capacidad de la fenitoína para inducir diversos CYP. La administración simultánea de esta sustancia y medicamentos metabolizados por estas enzimas puede conducir al incremento de la desintegración de esos fármacos. Es importante mencionar como ejemplo el caso de los fármacos anticonceptivos orales que se metabolizan mediante CYP3A4, por lo que un tratamiento con fenitoína en pacientes que utilicen anticoncepción oral puede llevar a embarazos no deseados.

Por vía oral la vida media de la fenitoína varía de 7 a 42 horas y es de 22 horas en promedio. En cambio mediante administración parenteral la vida media de la fenitoína varía de 10 a 15 horas.

La mayor parte de la fenitoína se excreta como metabolitos inactivos en la bilis. Se estima que entre el 1% y el 5% se elimina sin cambios en la orina.

### 11.7.2 Topiramato

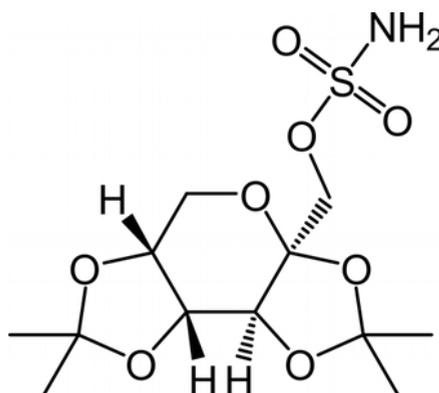


Figura 11.13 Estructura química del topiramato.

El topiramato es un fármaco antiepiléptico que se utiliza para controlar las convulsiones y también es útil para prevenir las migrañas. Las características que lo distinguen de otros fármacos antiepilépticos es que posee una estructura química de monosacárido que contiene un sulfamato, y el 40% de su masa corresponde al oxígeno.

Está indicado tanto como monoterapia para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias o de inicio parcial en pacientes de 2 años de edad y mayores, como terapia complementaria para las convulsiones de inicio parcial o convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias tanto para pacientes adultos como pediátricos mayores de 2 años. También como terapia complementaria para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes mayores de 2 años y en la profilaxis de la migraña en niños de 12 años y adultos.

El topiramato previene la aparición de convulsiones y previene los síntomas de la migraña al reducir la excitabilidad de la vía neural. Es importante tener en cuenta que este medicamento puede causar acidosis metabólica, cambios de humor, pensamientos e intentos suicidas, así como cálculos renales. Y cuando es combinado con ácido valproico (otro fármaco antiepiléptico) podría causar hipotermia.

Los mecanismos exactos por los que el topiramato ejerce acciones farmacológicas sobre las convulsiones y las migrañas aun no son conocidos con exactitud, aunque

varias propiedades de este medicamento contribuyen a sus efectos terapéuticos. Se ha observado que ejerce acciones sobre los canales de sodio dependientes del voltaje, los receptores GABA y los receptores de glutamato.

Encontramos que estimula la actividad del receptor GABA-A en los sitios del receptor no benzodiazepínico del cerebro y reduce la actividad del glutamato en los receptores AMPA y kainato. Normalmente, los receptores GABA-A son inhibidores y los receptores glutaminérgicos estimulan la actividad neuronal. Al aumentar la actividad del GABA e inhibir la actividad del glutamato, el fármaco bloquea la excitabilidad neuronal, previniendo convulsiones y migrañas. Además bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje, bloqueando aún más la actividad convulsiva.

Después de una dosis de 400 mg en un ensayo clínico, el topiramato alcanzó concentraciones máximas en 1.8-4.3 horas. Los alimentos no afectaron significativamente el grado de absorción, a pesar de retrasar el tiempo hasta la concentración máxima. En pacientes con clearance de creatina normal, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en 4 días. La biodisponibilidad en forma de comprimidos es de aproximadamente el 80%. No se une en gran medida a las proteínas plasmáticas, con una unión a las proteínas plasmáticas estimada del 9% al 17% según algunos estudios.

No hay evidencia de que los metabolitos del topiramato sean activos. El metabolismo del topiramato se caracteriza por reacciones de glucuronidación, hidroxilación e hidrólisis que conducen a la producción de seis metabolitos menores. Algunos de los metabolitos incluyen 2,3-desisopropilideno topiramato, 4,5-desisopropilideno topiramato, 9-hidroxi topiramato y 10-hidroxi topiramato.

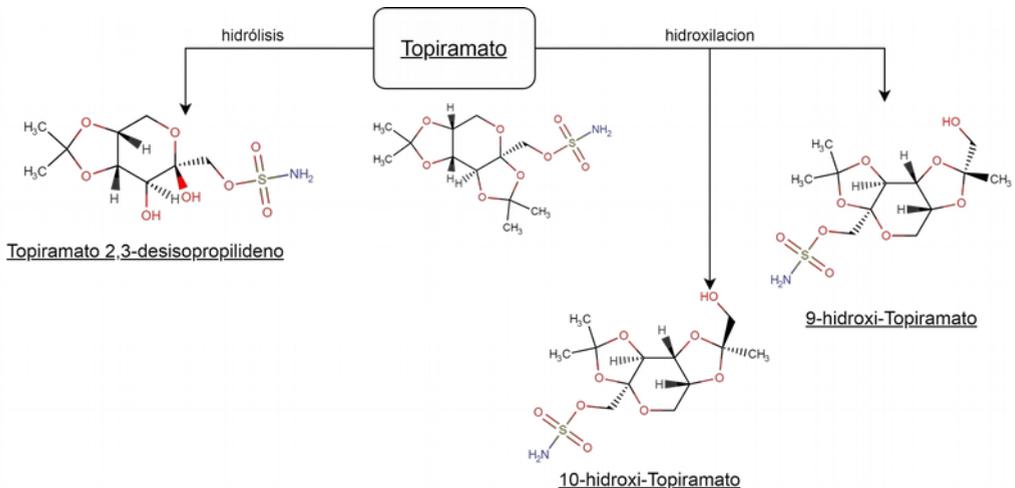


Figura 11.14

Se informa que la vida media de eliminación está en el rango de 19 a 23 horas. Y se elimina principalmente a través de los riñones. Aproximadamente el 70-80% de la dosis eliminada se encuentra inalterada en orina.

Una sobredosis puede causar hipotensión, acidosis metabólica severa, coma, dolor abdominal, alteraciones visuales, convulsiones, somnolencia, alteraciones del habla, alteración de la capacidad mental y coordinación, estupor, agitación, mareos y depresión.

En caso de una ingestión reciente excesiva de topiramato, el contenido gástrico debe vaciarse mediante la inducción de émesis o lavado gástrico. A su vez un tratamiento de apoyo que incluya carbón activado y hemodiálisis.

### **11.8. Benzodiacepinas**

Son un grupo de drogas que comparten sus propiedades (efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes). Varían de unas a otras en cuanto a su perfil farmacocinético fundamentalmente y esto hace que las indicaciones principales también varíen entre ellas. Dentro de este grupo encontramos fármacos como el alprazolam, clonazepam, lorazepam, diazepam, midazolam, entre otros muchos, por este motivo vamos a ver algunos de los más utilizados en la práctica médica.

Son fármacos que se utilizan a corto plazo y su indicación prolongada está contraindicada siendo un mes el plazo máximo recomendado generalmente. Fueron los reemplazantes de los barbitúricos debido a que presentan menos efectos secundarios que afectaban bastante a los usuarios de dichos fármacos (como por ejemplo depresión respiratoria a umbrales más bajos). De igual manera siguen siendo fármacos que deben ser estrictamente controlados por un profesional porque generan dependencia y tolerancia, es por este motivo que su uso es principalmente a corto plazo.

#### **11.8.1 Alprazolam**

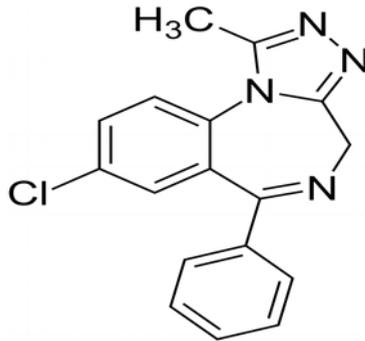


Figura 11.15. Estructura química del alprazolam.

El alprazolam está indicado para el tratamiento del trastorno de ansiedad, la ansiedad asociada con la depresión, el trastorno de pánico y el trastorno de pánico con agorafobia. También se puede recetar off-label para el insomnio, el síndrome premenstrual y la depresión

Este ejerce sus efectos a través de la interacción con los receptores BNZ-1, BNZ-2 y GABA-A. Se cree que la unión de alprazolam a BNZ-1 influye en la sedación y la ansiedad, el BNZ-2 puede influir en la memoria, la coordinación, la relajación muscular y la actividad anticonvulsiva, y el GABA-A puede calmar a los pacientes al aumentar la afinidad de GABA-A receptores para GABA, este último responsable de efectos calmantes del fármaco. Los metabolitos activos 4-hidroxi-alprazolam actúan sobre los receptores BNZ-1 y BNZ-2 con 0,20 veces la potencia del alprazolam y el alfa-hidroxi-alprazolam actúa sobre estos receptores con 0,66 veces la potencia.

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral de un comprimido de alprazolam es 84-91% y se logra la concentración máxima en poco menos de 2 horas. Se une en un 80% a proteínas, principalmente albúmina.

El metabolismo de alprazolam está mediado en gran parte por la acción de CYP3A, por lo que el alprazolam está contraindicado con inhibidores de CYP3A como ketoconazol o itraconazol.

El alprazolam se metaboliza a metabolitos menos efectivos por varios CYP, incluidos CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 y CYP2C9. La mayor parte del metabolismo está mediado por la hidroxilación a través de CYP3A. 4-hidroxi-alprazolam tiene 20% de afinidad de unión del fármaco original, alfa-hidroxi-alprazolam tiene 66% de afinidad y el metabolito benzofenona tiene menos de 1% de afinidad.

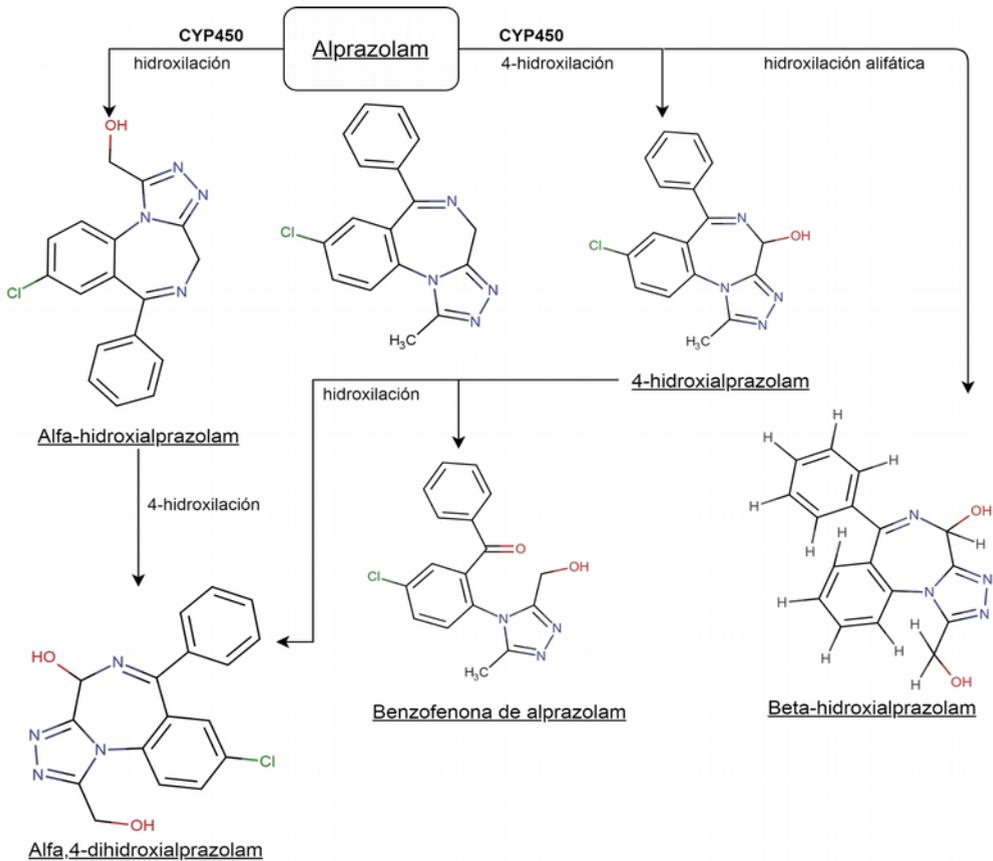


Figura 11.16

El alprazolam se elimina principalmente por orina. Una gran parte se elimina como alprazolam no metabolizado. Y una fracción menor al 10% de la dosis se elimina como alfa-hidroxi-alprazolam y 4-hidroxi-alprazolam.

La vida media es de aproximadamente 12 horas. La sobredosis puede presentarse con somnolencia, confusión, mala coordinación, reflejos lentos, coma y muerte. El fármaco es un teratógeno de categoría D del embarazo, lo que significa que existe evidencia de riesgo para el feto de una madre que toma alprazolam. Las benzodiazepinas se excretan en la leche materna humana, por lo que generalmente no se recomienda amamantar a las madres que toman alprazolam.

### 11.8.2 Clonazepam

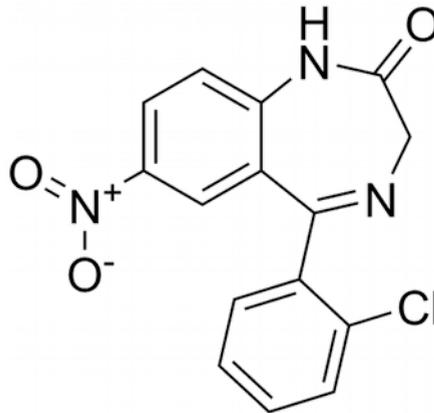


Figura 11.17. Estructura química del clonazepam

Es una benzodiazepina utilizada para el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad, fobias y trastornos de pánicos con o sin agorafobia, también es indicada para tratar diversas convulsiones, incluidas las convulsiones miotónicas o atónicas, la epilepsia fotosensible y las convulsiones de ausencia, aunque se puede desarrollar tolerancia.

Las propiedades farmacodinámicas del clonazepam son comunes entre las benzodiazepinas e incluyen efectos anticonvulsivos, sedantes, relajantes musculares y ansiolíticos. Los datos en animales y las investigaciones electroencefalográficas en el hombre han demostrado que el clonazepam suprime rápidamente muchos tipos de actividad paroxística, incluida la descarga de picos y ondas en las crisis de ausencia (pequeño mal), picos de ondas lentas, picos de ondas generalizados, picos con localizaciones temporales u otras, así como picos y ondas irregulares. También puede disminuir la frecuencia, amplitud, duración y propagación de descargas en convulsiones motoras.

Las benzodiazepinas como en este caso el clonazepam pueden unirse a los receptores de benzodiazepinas que son componentes de diversas variedades de receptores GABA(A), esta unión actúa para mejorar los efectos de GABA al aumentar la afinidad de GABA por el receptor GABA(A) dicha unión mejorada del ligando del neurotransmisor inhibitor GABA a los receptores aumenta la conducción de iones cloruro lo que da como resultado una hiperpolarización de la célula y esto como consecuencia hace que sea menor la excitación neuronal.

El clonazepam se absorbe rápido y casi por completo después de la administración oral en forma de comprimidos. Las concentraciones plasmáticas máximas cuando es administrado por vía oral se alcanzan en 1-4 horas. La biodisponibilidad

absoluta es de aproximadamente el 90%. La vida media es de aproximadamente de 30 a 40 horas y la unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 82 y el 86%. El fármaco se metaboliza principalmente por vía hepática. Las vías metabólicas incluyen la hidroxilación, la reducción de los grupos nitro a grupos amina y la adición de acetato al grupo amino. En particular, el clonazepam se metaboliza extensamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7-acetamido-clonazepam. El citocromo P450 3A4 hepático está implicado en la nitrorreducción de clonazepam a metabolitos farmacológicamente inactivos.

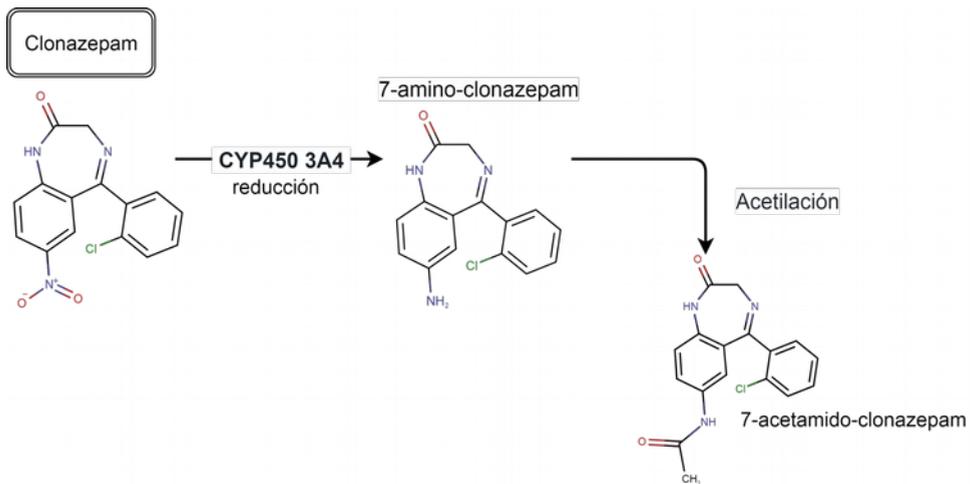


Figura 11.18

Aproximadamente entre el 50% y 70% de una dosis se excretan en la orina y del 10% al 30% se excreta en las heces como metabolitos. El fármaco inalterado se excreta en orina en aproximadamente una proporción del 2%. Los metabolitos del clonazepam están presentes en la orina como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

Las benzodiazepinas como el clonazepam suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo.

La sobredosis generalmente no pone en peligro la vida si el fármaco se toma solo, pero puede provocar desaparición de reflejos, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. El coma, si ocurre, suele durar unas pocas horas, pero puede volverse más prolongado, especialmente en pacientes de edad avanzada.

### 11.8.3 Midazolam

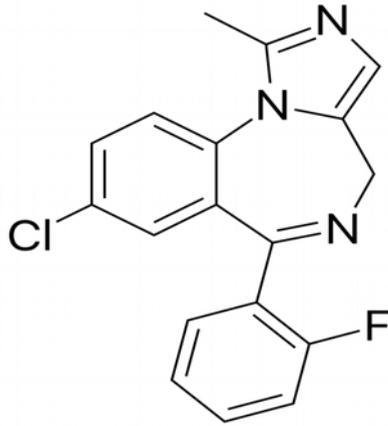


Figura 11.19. Estructura química del midazolam.

El midazolam es un fármaco hipnótico-sedante de acción corta con propiedades ansiolíticas, relajantes musculares, anticonvulsivas, sedantes, hipnóticas y amnésicas. También perteneciente a las benzodiazepinas aunque es único de otros de esta clase debido a su rápido inicio de efectos y su corta duración de acción. Está disponible por vía oral, rectal, intranasal, intramuscular e intravenosa y se ha utilizado en diversas aplicaciones biomédicas, incluida la odontología, distintos tipos de cirugías y procedimientos endoscópicos como medicación pre anestésica y como complemento a la anestesia local.

Sus indicaciones varían según la vía de administración siendo por ejemplo, por vía parenteral para favorecer la sedación preoperatoria, ansiolisis, inducción anestésica o amnesia. Por vía intramuscular para el tratamiento del estado epiléptico en adultos y por vía nasal para el tratamiento agudo de episodios estereotipados intermitentes de actividad convulsiva frecuente (es decir, grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintos del patrón de convulsiones habituales en pacientes con epilepsia de 12 años en adelante.

El midazolam es un depresor del sistema nervioso central benzodiazepínico de acción corta. Como todas las benzodiazepinas incluye actividades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, relajantes musculares e hipnóticas. Como los demás fármacos de esta familia también actúa potenciando la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA).

El inicio de la sedación después de la administración intramuscular (IM) en adultos es de 15 minutos y la sedación máxima ocurre entre 30 y 60 minutos

después de la inyección. La sedación tanto en pacientes adultos como pediátricos se alcanza dentro de los 3 a 5 minutos posteriores a la inyección intravenosa (IV). El tiempo de aparición se ve afectado por la dosis administrada y la administración simultánea de pre medicación narcótica.

Cuando se lo administra por vía intravenosa (IV) para inducción anestésica, dicha inducción ocurre en aproximadamente 1,5 minutos cuando se administra alguna pre medicación narcótica y en 2 a 2,5 minutos cuando no se administró pre medicación narcótica u otra pre medicación sedante. Se observó deterioro en una prueba de memoria en el 90% de los pacientes.

Si se administra por vía intramuscular (IM), la biodisponibilidad es superior al 90%. Se absorbe rápidamente después de la administración oral, debido al metabolismo de primer paso, solo el 40% a 50% de la dosis oral administrada llega a la circulación.

Por vía intranasal se absorbe rápidamente después de la administración. Las concentraciones plasmáticas máximas medias se alcanzan en 10,2 a 12,6 minutos. La biodisponibilidad está entre el 55% y el 57%.

El fármaco se une aproximadamente en un 97% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Aproximadamente el 89% del metabolito 1-hidroxi se une a las proteínas plasmáticas.

El midazolam se metaboliza principalmente en el hígado y el intestino por la CYP3A4 a su metabolito farmacológico activo, alfa-hidroximidazolam (también conocido como 1-hidroximidazolam) y 4-hidroximidazolam (que constituye el 5% o menos de los productos de biotransformación). Es probable que este metabolito contribuya a los efectos farmacológicos del midazolam. El midazolam también sufre una N-glucuronidación a través de UGT1A4 después del proceso de oxidación hepática por las enzimas del citocromo.

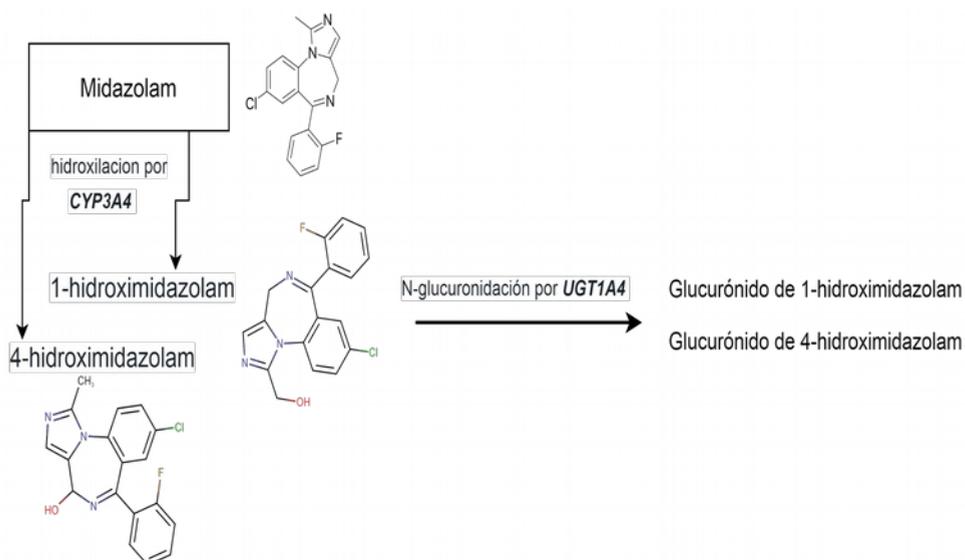


Figura 11.20

El conjugado de  $\alpha$ -hidroximidazolam glucurónido de midazolam se excreta en la orina. No se encuentra una cantidad significativa de fármaco original o metabolitos en la orina antes de la desconjugación de beta-glucuronidasa y sulfatasa, lo que sugiere que los metabolitos urinarios se excretan principalmente como conjugados. La cantidad de midazolam que se excreta sin cambios en la orina cuando se administra por vía intravenosa es inferior al 0,5%. Del 45% al 57% de la dosis se excretó en la orina como conjugado de 1-hidroximetilimidazolam.

Los signos de sobredosis incluyen sedación, somnolencia, confusión, alteración de la coordinación, disminución de los reflejos, coma y efectos nocivos sobre los signos vitales. Se han producido reacciones adversas cardiorrespiratorias graves, que a veces terminan en muerte o efectos neurológicos permanentes, después de la administración de midazolam.

Es recomendable cuando va a administrarse midazolam a un paciente la monitorización continua de la función respiratoria y cardíaca hasta que dicho paciente se encuentre estable. Se han informado reacciones adversas cardiorrespiratorias graves y potencialmente mortales, que incluyen hipoventilación, obstrucción de las vías respiratorias, apnea e hipotensión con el uso de midazolam. Los pacientes deben ser monitoreados en un entorno con acceso inmediato a medicamentos de reanimación si es necesario. El equipo de reanimación y el personal capacitado en su uso y capacitado en el manejo de las

vías respiratorias deben estar rápidamente disponibles cuando se administra este fármaco.

### **11.9. Antidepresivos**

Son fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos depresivos mayores, distintos trastornos de ansiedad, ciertos desórdenes de la conducta alimentaria y también alteraciones del control de los impulsos, aunque podemos encontrar aún más indicaciones. Dentro de este grupo existen gran variedad de fármacos, con diferencias en sus mecanismos de acción, por lo que vamos a describir solo algunos de los que se utilizan hoy en día.

Entre los fármacos que se utilizan para este tipo de trastornos encontramos varios grupos, tenemos a los IMAO (o inhibidores de la monoaminoxidasa) estos fueron de los primeros fármacos utilizados pero tienen muchos efectos secundarios y demasiadas interacciones, no solo con otros fármacos sino también con una variada cantidad de alimentos y dicha interacción sería de gran riesgo para el organismo (esto explicado por su mecanismo de acción al inhibir las enzimas monoamino oxidasas). Por otro lado encontramos los antidepresivos cíclicos (tricíclicos y tetracíclicos, en función del número de anillos en su estructura química) y dentro del cual se ubican por ejemplo la imipramina, la amitriptilina, la desipramina, la maprotilina, la mianserina y la amoxapina entre otros. Luego fármacos más nuevos son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o ISRS (fluoxetina, escitalopram, sertralina, citalopram, etc) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina o ISRSN (duloxetina, venlafaxina, etc), estos últimos dos grupos han logrado reducir significativamente los efectos secundarios causados por los clásicos antidepresivos y al ser los más utilizados hoy en día haremos hincapié en algunos de ellos.

#### **11.9.1 Escitalopram**

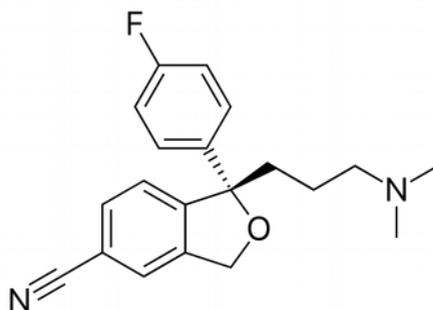


Figura 11.21. Estructura química del escitalopram.

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y el enantiómero S del citalopram racémico. Se utiliza para restaurar la función serotoninérgica en el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Escitalopram es aproximadamente 150 veces más potente que el enantiómero R del citalopram y es responsable de la gran mayoría de la actividad clínica del citalopram, con alguna evidencia que sugiere que el enantiómero R del citalopram racémico amortigua activamente la actividad del escitalopram en lugar de existir simplemente como un enantiómero inactivo. Entre los ISRS, este fármaco ejerce el mayor grado de selectividad por el transportador de serotonina (SERT) en relación con otros, lo que podría explicar sus tasas más bajas de efectos adversos en comparación con otros agentes de esta clase. También se diferencia de otros ISRS a través de la acción alostérica que ejerce sobre su objetivo; este puede ser el mecanismo responsable de su eficacia superior observada y su inicio más rápido en comparación con otros ISRS.

Está indicado para el tratamiento de la depresión y trastornos del espectro ansioso, tales como el trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, los ataques de angustia y la fobia social. También puede utilizarse para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo, el síndrome disfórico premenstrual y el trastorno por estrés posttraumático.

Pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Estos agentes provocan un aumento de los niveles de serotonina en las sinapsis neuronales al evitar la recaptación de serotonina (5-HT) en las terminales presinápticas de las neuronas serotoninérgicas. En comparación con otros ISRS, parece tener un inicio de efecto relativamente rápido debido a su potencia.

Al igual que otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, mejora la actividad serotoninérgica al unirse al sitio de unión ortostérico (es decir, primario) en el transportador de serotonina (SERT), el mismo sitio al que se une la 5-HT

endógena y, por lo tanto, previene la reabsorción y captación de serotonina en la neurona presináptica. Además este fármaco junto con la paroxetina, otro de los ISRS que ya mencionamos anteriormente, también se considera un inhibidor alostérico de la recaptación de la serotonina: se une a un sitio alostérico secundario en la molécula SERT para inhibir más fuertemente la recaptación de 5-HT. Su combinación de actividad ortostérica y alostérica en SERT permite mayores niveles extracelulares de 5-HT, un inicio de acción más rápido y una mayor eficacia en comparación con otros ISRS.

La elevación sostenida de 5-HT sináptica eventualmente causa la desensibilización de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> (regulación a la baja o down regulation), que normalmente interrumpen la liberación endógena de 5-HT en presencia de exceso de 5-HT; esta desensibilización puede ser necesaria para el efecto clínico completo de ISRS y pueden ser responsables de su inicio de acción típicamente prolongado (como así también de la desaparición de algunos efectos indeseables que podrían aparecer al comienzo del tratamiento).

Además el escitalopram ha mostrado poca o nula afinidad a otros tipos de receptores como los muscarínicos o los de histamina, esto explica porque a diferencia de otros antidepresivos (incluidos otros del tipo ISRS) tiene una cantidad considerablemente menor de efectos no deseados.

Se espera que la absorción tras la administración oral sea casi completa, con una biodisponibilidad absoluta estimada de aproximadamente el 80%. Por otro lado presenta una unión a proteínas relativamente baja, aproximadamente del 55% al 56%.

El metabolismo es principalmente hepático, mediado principalmente por CYP2C19 y CYP3A4 y en menor grado CYP2D6. La N-desmetilación oxidativa por el sistema enzimático CYP da como resultado S-desmetilcitalopram (S-DCT) y S-didesmetilcitalopram (S-DDCT), estos metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica del escitalopram y existen en el plasma en pequeñas cantidades relativas al compuesto original (28%-31% y <5%, respectivamente).

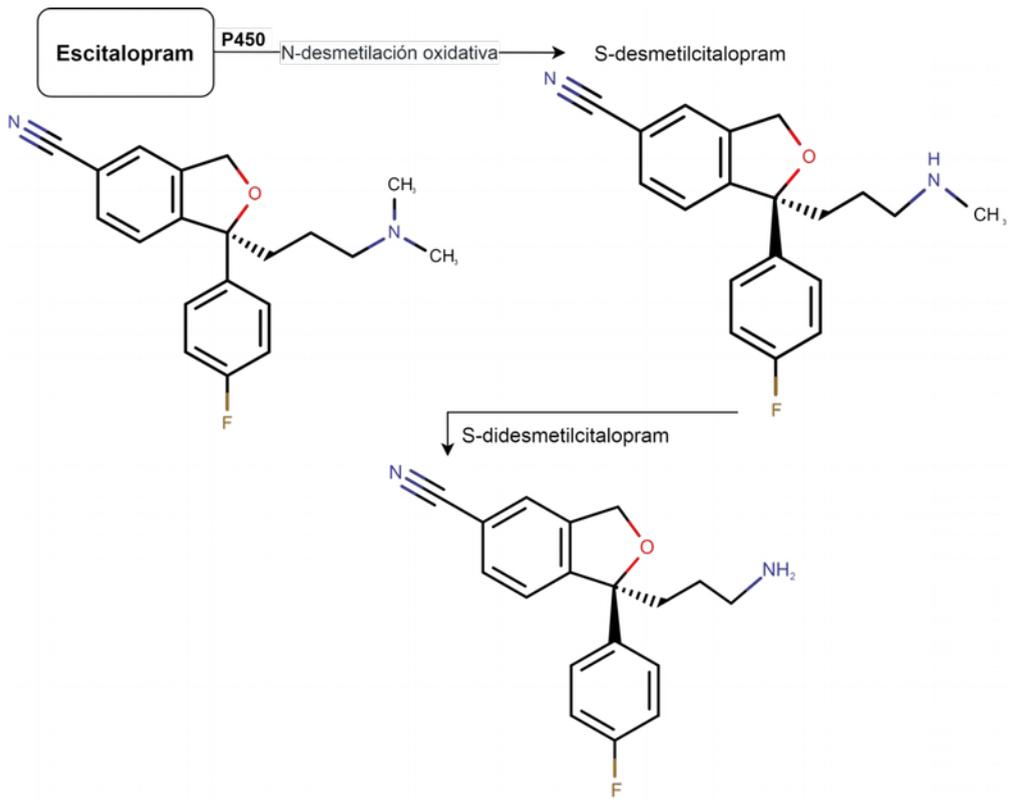


Figura 11.22

Hay alguna evidencia, aunque esto sigue en estudio, de que el escitalopram es metabolizado a un metabolito del ácido propiónico por la monoaminoxidasa A y B en el cerebro, y que estas enzimas constituyen la ruta principal del metabolismo del escitalopram en el cerebro.

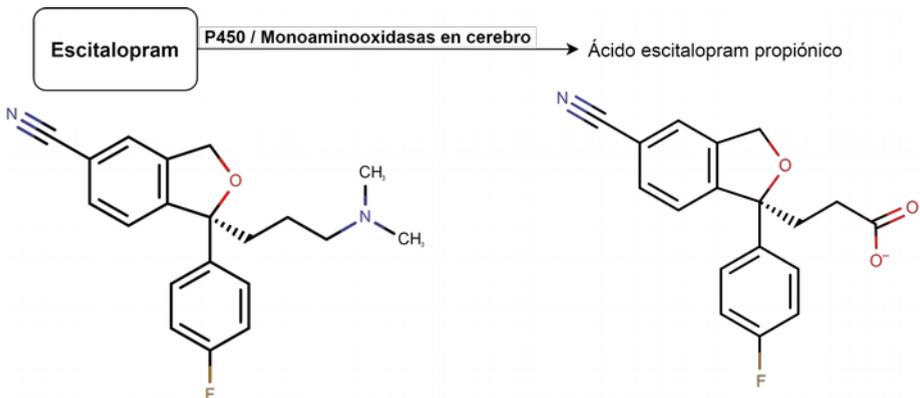


Figura 11.23

Después de la administración oral, aproximadamente el 8% de la dosis total se elimina en la orina como escitalopram inalterado y el 10% se elimina en la orina como S-desmetilcitalopram.

La vida media del escitalopram es de 27 a 32 horas, aunque aumenta aproximadamente un 50% en los ancianos. La semivida de eliminación del metabolito primario de escitalopram, S-desmetilcitalopram, es de aproximadamente 54 horas en estado estacionario del fármaco.

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir efectos sobre el sistema nervioso central (mareos, convulsiones, coma, somnolencia), malestar gastrointestinal (náuseas, vómitos) y/o anomalías cardíacas (hipotensión, taquicardia, cambios en el ECG). No existe un antídoto específico para la sobredosis. El tratamiento de la sobredosis debe centrarse en la monitorización de anomalías cardíacas y cambios en los signos vitales, así como en el tratamiento con medidas de apoyo según se indique. Dado que el fármaco se distribuye en gran medida en los tejidos después de la administración oral, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis y otros métodos para extraerlo del plasma sean beneficiosos.

### 11.9.2 Venlafaxina

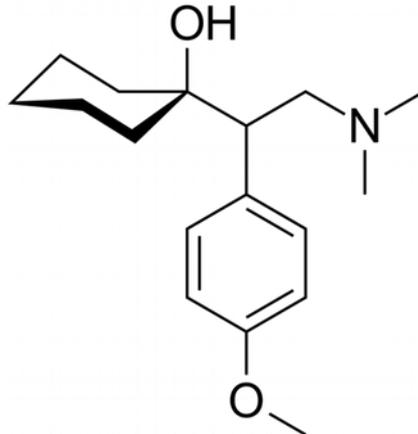


Figura 11.24. Estructura química de la venlafaxina.

La venlafaxina está oficialmente aprobada para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de ansiedad social y el trastorno de pánico. Está catalogada como

fármaco de segunda línea en el tratamiento de los trastornos obsesivos compulsivos (TOC).

También se utiliza off-label para la profilaxis de las migrañas, para la reducción de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia y para el tratamiento del dolor neuropático (aunque hoy en día solo hay evidencia mínima de eficacia para esta condición).

Se desconoce el mecanismo de acción exacto de la venlafaxina, pero parece estar asociado con la potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el SNC. La venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), inhiben la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina, pero con una potencia mayor para el proceso de recaptación de 5-HT que para el proceso de recaptación de NE (norepinefrina). Tanto la venlafaxina como su metabolito activo ODV tienen efectos inhibidores débiles sobre la recaptación de dopamina, pero, a diferencia de los tricíclicos y similares a los ISRS, no son activos en los receptores histaminérgicos, muscarínicos o alfa1-adrenérgicos.

Se absorbe bien, con al menos el 92% de una dosis única. Los alimentos no afectan la absorción de venlafaxina ni su posterior metabolismo en ODV. La biodisponibilidad es del 45% después de la administración oral. El tiempo hasta que alcanza su estado estacionario en el organismo es de aproximadamente 3 días. El grado de unión de venlafaxina al plasma humano es del  $27\% \pm 2\%$  a concentraciones que oscilan entre 2,5 y 2215 ng / ml. Mientras que el de su metabolito ODV al plasma humano es del  $30\% \pm 12\%$  a concentraciones que oscilan entre 100 y 500 ng / ml. No se esperan interacciones farmacológicas inducidas por la unión a proteínas con este fármaco.

Sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado a su principal metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina ODV, y dos metabolitos menores menos activos, N-desmetilvenlafaxina y N,O-didesmetilvenlafaxina. La formación de ODV es catalizada por el citocromo P450 (CYP) 2D6, mientras que la N-desmetilación es catalizada por CYP3A4, 2C19 y 2C9. ODV posee una actividad antidepresiva comparable a la de venlafaxina.

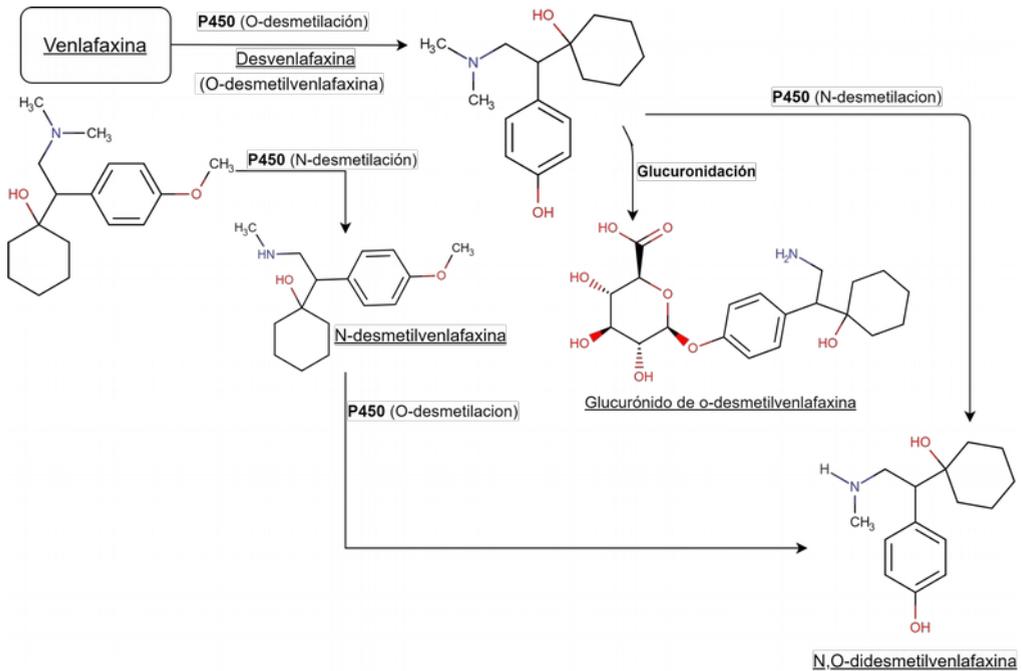


Figura 11.25

Presenta una vida media de 5 horas aproximadamente. La eliminación renal de venlafaxina y sus metabolitos es la ruta principal de excreción. Aproximadamente el 87% de una dosis de venlafaxina se recupera en la orina en 48 horas como venlafaxina inalterada (5%), ODV no conjugada (29%), ODV conjugada (26%) u otros metabolitos inactivos menores (27%).

La sobredosis generalmente se asocia con síntomas leves. Sin embargo, se informa de toxicidad grave y los síntomas más comunes son depresión del SNC, toxicidad por serotonina, convulsiones o anomalías en la conducción cardíaca. La toxicidad de este fármaco parece ser más alta que la de otros ISRS, con una dosis tóxica fatal más cercana a la de los antidepresivos tricíclicos que a la de los ISRS. Es probable que las dosis de 900 mg o más causen una toxicidad moderada. Se han informado muertes después de grandes dosis.

### 11.10. Antipsicóticos

Los antipsicóticos se utilizan para tratar muchas condiciones y síntomas de salud mental. Están indicados en casos de esquizofrenia para, por ejemplo, hacer desaparecer las alucinaciones y en trastornos bipolares para tratar episodios maníacos, con o sin síntomas psicóticos. También se utilizan en el tratamiento de la psicosis inducida por el uso de drogas. Actúan mediante

la modificación del efecto que tienen ciertas sustancias en el cerebro. Los medicamentos antipsicóticos no curan las enfermedades mentales para las cuales se los indican, sino que más bien se utilizan para ayudar a aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

Los medicamentos antipsicóticos se dividen en dos generaciones. Por un lado encontramos los llamados antipsicóticos típicos (son los más antiguos) como por ejemplo el haloperidol, la clorpromazina y la levomepromazina entre otros, y los antipsicóticos más nuevos son los llamados atípicos dentro de este grupo encontramos fármacos como la olanzapina, la quetiapina y la risperidona entre otros.

### 11.10.1 Haloperidol

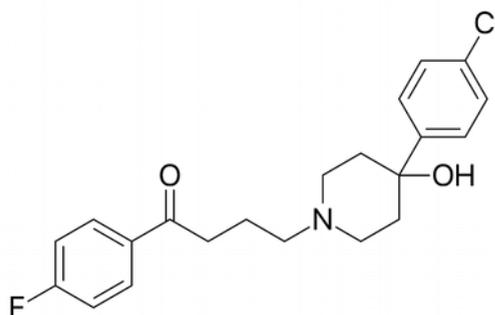


Figura 11.26. Estructura química del haloperidol.

El haloperidol es un antipsicótico de primera generación (típico) de alta potencia y uno de los medicamentos antipsicóticos más utilizados en todo el mundo. Si bien ha demostrado actividad farmacológica en varios receptores en el cerebro, ejerce su principal efecto antipsicótico a través de su fuerte antagonismo del receptor de dopamina (principalmente D2), particularmente dentro de los sistemas mesolímbico y mesocortical del cerebro.

Está indicado para el tratamiento de las manifestaciones de varios trastornos psicóticos que incluyen esquizofrenia, psicosis aguda, síndrome de Tourette y otros estados conductuales graves.

El uso de antipsicóticos de primera generación (como es el caso del haloperidol) se considera muy eficaz para el tratamiento de los síntomas "positivos" de la esquizofrenia, que incluyen alucinaciones, oír voces, agresión u hostilidad, habla desorganizada y agitación psicomotora. Sin embargo, esta clase de fármacos también está limitada por el desarrollo de trastornos del movimiento inducidos por

el bloqueo de la dopamina, como parkinsonismo inducido por fármacos, acatisia, distonía, discinesia tardía, así como otros efectos secundarios que incluyen sedación, aumento de peso y cambios de prolactina. Si bien hay estudios limitados de alta calidad que comparan el haloperidol con los antipsicóticos de primera generación de menor potencia, como la clorpromazina, el haloperidol generalmente muestra la menor cantidad de efectos secundarios dentro de esta clase, pero muestra una mayor disposición a causar síntomas extrapiramidales (EPS). Estos otros antipsicóticos de baja potencia (como la clorpromazina) están limitados por su menor afinidad hacia los receptores de dopamina, lo que requiere una dosis más alta para tratar eficazmente los síntomas de la esquizofrenia. Y por otra parte bloquean muchos receptores distintos al del objetivo principal (que son los dopaminérgicos), como los receptores colinérgicos o histaminérgicos, lo que genera una mayor incidencia de efectos secundarios como sedación, aumento de peso e hipotensión.

El equilibrio entre los efectos deseados del fármaco sobre los síntomas psicóticos y los efectos secundarios no deseados está en gran parte en juego dentro de las vías cerebrales dopaminérgicas afectadas por el haloperidol. Las vías corticales de la dopamina D2 juegan un papel importante en la regulación de estos efectos e incluyen la vía nigroestriatal, responsable de causar síntomas extrapiramidales (SEP), las vías mesolímbica y mesocortical, responsables de la mejora de los síntomas esquizofrénicos positivos, y vía dopaminérgica tuberoinfundibular, responsable de la hiperprolactinemia.

Se cree que bloquea competitivamente los receptores de dopamina postsinápticos (D2) en el cerebro, eliminando la neurotransmisión de dopamina y produciendo el alivio de los delirios y alucinaciones que comúnmente se asocian con la psicosis. Actúa principalmente sobre los receptores D2 y tiene algún efecto sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> y  $\alpha$ <sub>1</sub>, con efectos insignificantes sobre los receptores D1 de dopamina. El fármaco también ejerce cierto bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos del sistema autónomo. La actividad antagonista regulada a través de los receptores de dopamina D2 en la zona de activación quimiorreceptiva (CTZ) del cerebro produce la actividad antiemética que posee el haloperidol.

Debido al riesgo de síntomas extrapiramidales desagradables y a veces de por vida, se han descubierto y formulado medicamentos antipsicóticos más nuevos que el haloperidol. La rápida disociación de los fármacos de los receptores de dopamina D2 es una explicación plausible del perfil mejorado de SEP de los antipsicóticos atípicos como la risperidona. Esto también es coherente con la teoría de una menor afinidad por los receptores D2 de estos fármacos. Como se mencionó anteriormente, el haloperidol se une estrechamente al receptor de dopamina, lo que potencia el riesgo de síntomas extrapiramidales y, por lo tanto, solo debe usarse cuando sea necesario.

El haloperidol es un compuesto altamente lipofílico y se metaboliza ampliamente en humanos, lo que puede causar una gran variabilidad interindividual en su farmacocinética. Los estudios han encontrado una amplia variación en los valores farmacocinéticos para el haloperidol administrado por vía oral con 1,7 a 6,1 horas informadas hasta la concentración plasmática máxima del fármaco, 14,5 a 36,7 horas informadas para la vida media.

Se absorbe bien en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral; sin embargo, el metabolismo hepático de primer paso disminuye su biodisponibilidad oral a un 40% a 75%.

Después de la administración intramuscular, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es de 20 minutos en individuos sanos o de 33,8 minutos en pacientes con esquizofrenia, con una vida media de 20,7 horas. La biodisponibilidad tras la administración intramuscular es mayor que la de la administración oral.

Los estudios han encontrado que la fracción libre de haloperidol en plasma humano es 7.5% a 11.6%.

El fármaco se metaboliza ampliamente en el hígado y solo alrededor del 1% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina.

El haloperidol se biotransforma en varios metabolitos, incluido el ácido p-fluorobenzoilpropiónico, 4- (4-clorofenil) -4-hidroxipiperidina, haloperidol reducido, metabolitos de piridinio y glucurónido de haloperidol. En pacientes psiquiátricos tratados regularmente con haloperidol, la concentración de glucurónido de haloperidol en plasma es la más alta entre los metabolitos, seguida, en orden de clasificación, por haloperidol inalterado, haloperidol reducido y glucurónido de haloperidol reducido.

Se cree que el fármaco se metaboliza principalmente por N-desalquilación oxidativa del nitrógeno de la piperidina para formar ácidos fluorofenilcarbónicos y metabolitos de piperidina (que parecen estar inactivos) y por reducción del carbonilo de butirofenona a carbinol, formando hidroxihaloperidol.

Las enzimas involucradas en la biotransformación del haloperidol incluyen el citocromo P450 (CYP), incluidas las enzimas CYP3A4 y CYP2D6, carbonil reductasa y uridina difosfoglucosa glucuronosiltransferasa. La mayor proporción del aclaramiento hepático intrínseco de haloperidol se realiza por glucuronidación y seguida por la reducción de haloperidol a haloperidol reducido y por oxidación mediada por CYP.

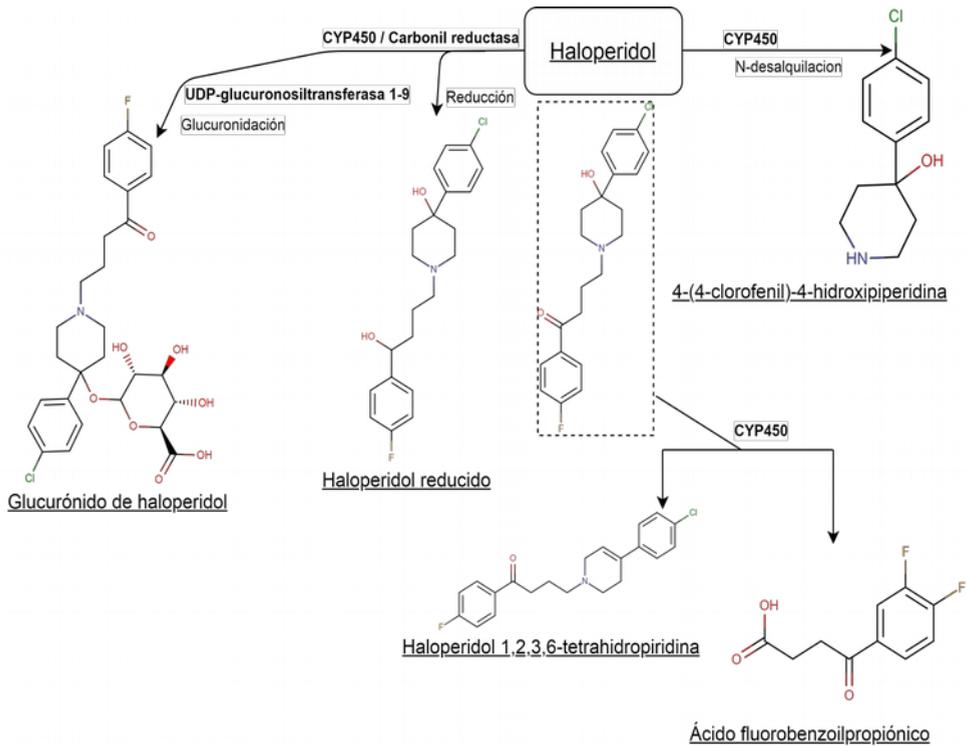


Figura 11.27

Después de la administración oral, se encontró que la vida media era de 14,5 a 36,7 horas. Después de la inyección intramuscular, la semivida media fue de 20,7 horas.

En los estudios de radiomarcaje, aproximadamente el 30% de la radiactividad se excreta en la orina después de una única administración oral de haloperidol marcado con  $^{14}\text{C}$ , mientras que el 18% se excreta en la orina como glucurónico de haloperidol, lo que demuestra que el glucurónico de haloperidol es un metabolito principal en la orina como así como en plasma en humanos.

### 11.10.2 Risperidona

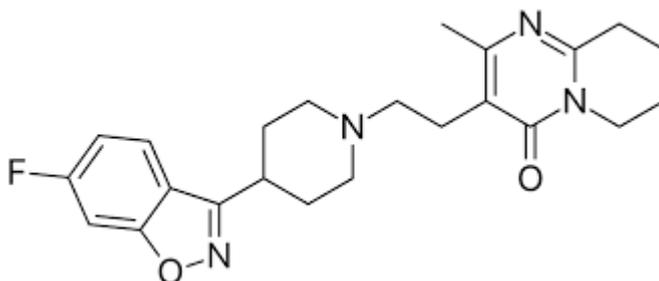


Figura 11.28. Estructura química de la risperidona.

La risperidona es un medicamento antipsicótico de segunda generación (atípico) que se utiliza en el tratamiento de diversas afecciones del estado de ánimo y la salud mental.

Está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia y la irritabilidad asociadas con el trastorno autista. También está indicado como monoterapia, o conjuntamente con litio o ácido valproico, para el tratamiento de la manía aguda o episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar.

La acción principal de la risperidona es disminuir la actividad de las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas en el cerebro, disminuyendo así los síntomas de la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo. 3 , 4

Tiene una alta afinidad de unión por los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> en comparación con los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> en el cerebro. Se une a los receptores D<sub>2</sub> con una afinidad menor que los fármacos antipsicóticos de primera generación, que poseen una afinidad muy alta, en consecuencia presenta una reducción de los síntomas extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos y esto se atribuye a su afinidad moderada por los receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos.

El aumento de la actividad mesocortical serotoninérgica en la esquizofrenia da como resultado síntomas negativos, como depresión y disminución de la motivación. La unión de alta afinidad de risperidona a los receptores 5-HT<sub>2A</sub> conduce a una disminución de la actividad serotoninérgica. Además, el bloqueo del receptor 5-HT<sub>2A</sub> da como resultado una disminución del riesgo de síntomas extrapiramidales, probablemente al aumentar la liberación de dopamina de la corteza frontal y no del tracto nigroestriatal. Por tanto, el nivel de dopamina no se inhibe por completo.

La biodisponibilidad oral absoluta es del 70%. La risperidona y su metabolito activo, la 9-hidroxisperidona, se unen a proteínas en el plasma humano en aprox 88% y 77%, respectivamente. Cada uno de ellos se une tanto a la albúmina sérica como a la glicoproteína ácida alfa-1.

Se metaboliza extensamente por la isoenzima 2D6 del citocromo P450 hepático a 9-hidroxisperidona (es decir, paliperidona), que tiene aproximadamente la misma afinidad de unión al receptor que la risperidona. La hidroxilación depende de la debrisoquina 4-hidroxilasa y el metabolismo es sensible a los polimorfismos genéticos en la debrisoquina 4-hidroxilasa. La risperidona también sufre N-desalquilación en menor grado.

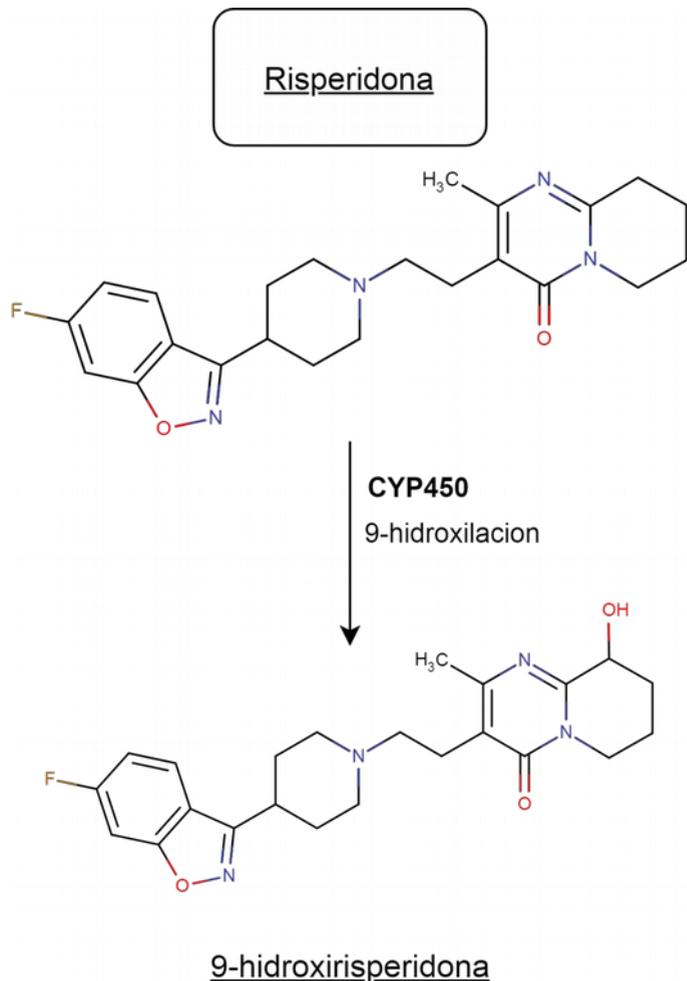


Figura 11.29

**11.11. Bibliografía:**

Goodman Gilman, A., & Gilman, L. S. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica (12ª ed.). México, D.F.: McGraw-Hill.

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). Rang y Dale farmacología (8ª ed.). Barcelona: Elsevier España.

Martín-Calderón J.L. & Varona J. & Espina L.M.. (2001). Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. 2021, 26 de marzo, de Scielo Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-79732001000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es).

Pradilla Vesga O E, MD. (2004). Ciclooxygenasa 3: La nueva iso-enzima en la familia. 2021, 26 de marzo, de MedUNAB. Recuperado de <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/download/216/199/>

Benedi J & Romero C. (2005). Antidepresivos. 2021, 26 de marzo, de Elsevier Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antidepresivos-13081504>

Travé Rodríguez A L & Reneses Sacristán A. (2002). Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. 2021, 26 de marzo, de Mscbs Recuperado de [https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26\\_1\\_d\\_eprasion.pdf](https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26_1_d_eprasion.pdf)

Rosenboom P H & Kalin N H. (2002). Neurofarmacología de venlafaxina. 2021, 26 de marzo, de RET: revista de toxicomanías Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5514064>

Eisenberg J M. (2006). Medicamentos antipsicóticos para tratar la esquizofrenia y el trastorno bipolar: Revisión de las investigaciones para adultos y personas que ayudan al cuidado. 2021, 26 de marzo, de NCBI Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206960/>

Reinares, M & Martínez Arán, A & Colom, F & Salamero, M & Benabarre, A & Vieta, E. . (2000). Efectos a largo plazo del tratamiento con risperidona versus neurolépticos convencionales en el rendimiento neuropsicológico de pacientes bipolares eutímicos. 2021, 26 de marzo, de Portal Regional de la BVS Recuperado de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-1829?lang=es>

Leonard B & Taylor D. (2010). Escitalopram—translating molecular properties into clinical benefit: reviewing the evidence in major depression. 2021, 26 de marzo, de NCBI Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923415/>

Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N,

Wilson A, Chin L , Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M. DrugBank 5.0: una actualización importante de la base de datos de DrugBank para 2018. *Nucleic Acids Res.* 2021, 26 de marzo. Doi: <https://10.1093/nar/gkx1037>

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, BA, Thiessen, PA, Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J. y Bolton, EE (2019). PubChem en 2021: nuevo contenido de datos e interfaces web mejoradas. *Investigación de ácidos nucleicos* , 49 (D1), D1388 – D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>

## 12. FÁRMACOS DE USO COMÚN Y SISTEMA NERVIOSO

Nicolás Mendes

Hay fármacos de uso muy frecuente, como lo son los esteroides y los AINES (Antiinflamatorios no esteroideos), que realizan diversas funciones una vez en el organismo, de los cuales muchos de ellos son favorables y a la vez cuenta con diferentes efectos no deseados.

Se ha visto que estos ejemplos citados, pueden tener varias repercusiones en el sistema nervioso y mediante su mecanismo de acción pueden producir diversos efectos en el mismo.

Primero, es fundamental hablar del proceso donde afectan los AINES y los corticoides, el cual es la síntesis de eicosanoides.

Los eicosanoides se forman a partir de ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos, principalmente el ácido araquidónico o ácido-5,8,11,14-eicosanotetraenoico, por 2 vías principales enzimáticas diferentes: La vía de las ciclooxigenasas (COX) y la vía de las lipooxigenasas (LOX).

El ácido araquidónico se encuentra comúnmente en las membranas celulares formando parte de fosfolípidos. Mediante la acción de enzimas de la familia de las fosfolipasas (principalmente la fosfolipasa A2: FLA2), el ácido araquidónico es liberado para posteriormente ser utilizados como sustrato por dos enzimas: la ciclooxigenasa (COX) o la lipooxigenasa (LOX).

Las ciclooxigenasas se pueden encontrar en 2 isoformas: COX-1 y COX-2. La isoforma COX-1 es una enzima constitutiva, que está presente en numerosos tejidos. Por su parte la COX2, es una enzima inducible, no se encuentra siempre en los tejidos, sino que es producto de una respuesta de rápida expresión genómica que ocurre en células del sistema inmunológico y procesos inflamatorios, la cual es inducida por múltiples estímulos como interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, entre otros mediadores. Hay otros órganos donde la COX-2 se expresa de forma constitutiva como el cerebro, el riñón y el hueso. Las enzimas COX son enzimas bifuncionales con una unidad con actividad ciclooxigenasa y otra con actividad peroxidasa. Los aines se unen a la primer subunidad inhibiendo su acción. La subunidad peroxidasa contiene grupo hemo como grupo prostético, Figura 12.1.

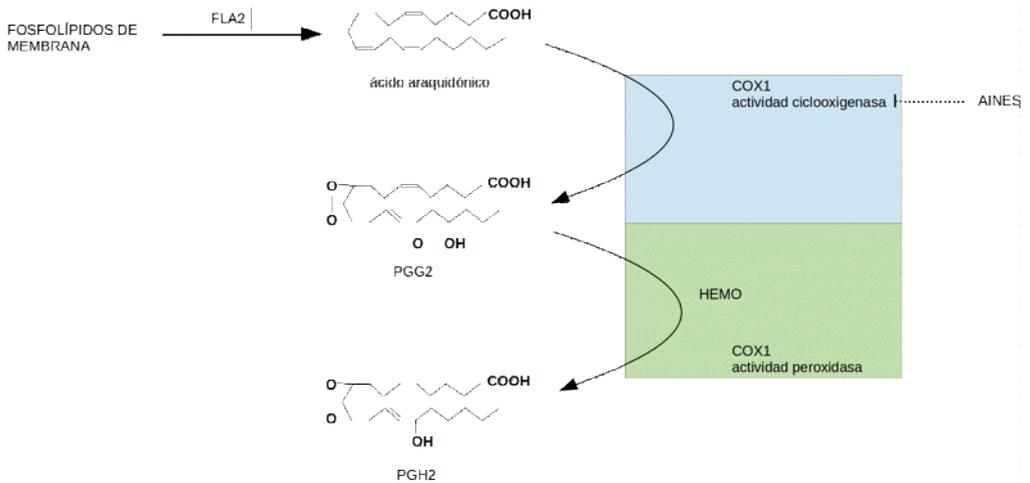


Figura 12.1

Su síntesis de prostaglandinas comienza con la conversión del ácido araquidónico en PGG<sub>2</sub> y posteriormente en PGH<sub>2</sub>, el cual es la primera prostaglandina, la cual a partir de esta se llevan diferentes modificaciones químicas que llevan a la formación de PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, Tromboxano (TXA) y prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), Figura 12.2.

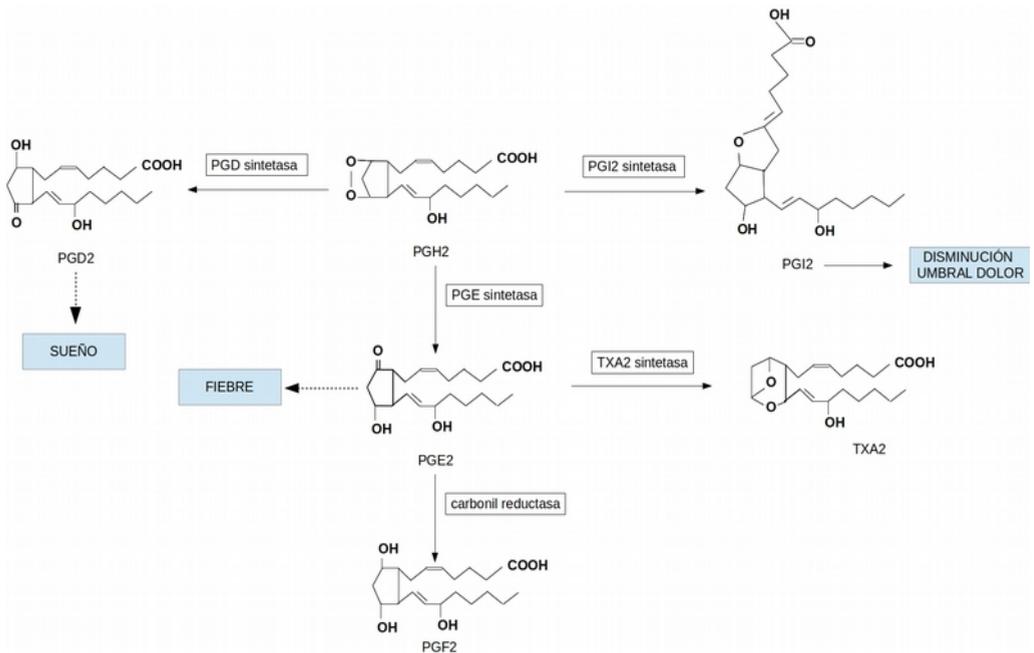


Figura 12.2

### **12.1. Funciones de los eicosanoides en el sistema nervioso**

Los eicosanoides cumplen diversas funciones en el organismo, pero nos centraremos en las que ocurren en el sistema nervioso.

La fiebre se acompaña de liberación de pirógenos como interleucina-1 que a su vez promueve la síntesis y liberación de PGE<sub>2</sub>, que actúa como mediador en este proceso, Figura 12.2.

La PGE<sub>2</sub> tiene un importante papel en la regulación del sueño, produce la inducción del mismo.

La PGE<sub>2</sub>, a través de su capacidad de inhibir la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas posganglionares del sistema simpático, desempeña un importante papel en la neurotransmisión.

La PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> son importantes mediadores del dolor, provocando disminución del umbral en las terminaciones nerviosas nociceptivas a estímulos físicos y hormonales.

Como mencionamos los AINES y los corticoides actúan inhibiendo la síntesis de eicosanoides. Los AINES inhiben la ciclo-oxigenasa provocando disminución de la producción de prostaglandinas y tromboxanos. En cambio, los corticoides inducen la inhibición de la síntesis de enzimas COX además de la producción de Lipocortina la cual inhibe la Fosfolipasa A<sub>2</sub> y produce una disminución de la formación de todos los eicosanoides.

Por lo tanto, podemos deducir de esta manera, los efectos que podrían provocar en el sistema nervioso estos fármacos.

Debido a la disminución de prostaglandinas, en situaciones febriles se producirá un descenso de la temperatura corporal y habrá menor sensibilidad al dolor.

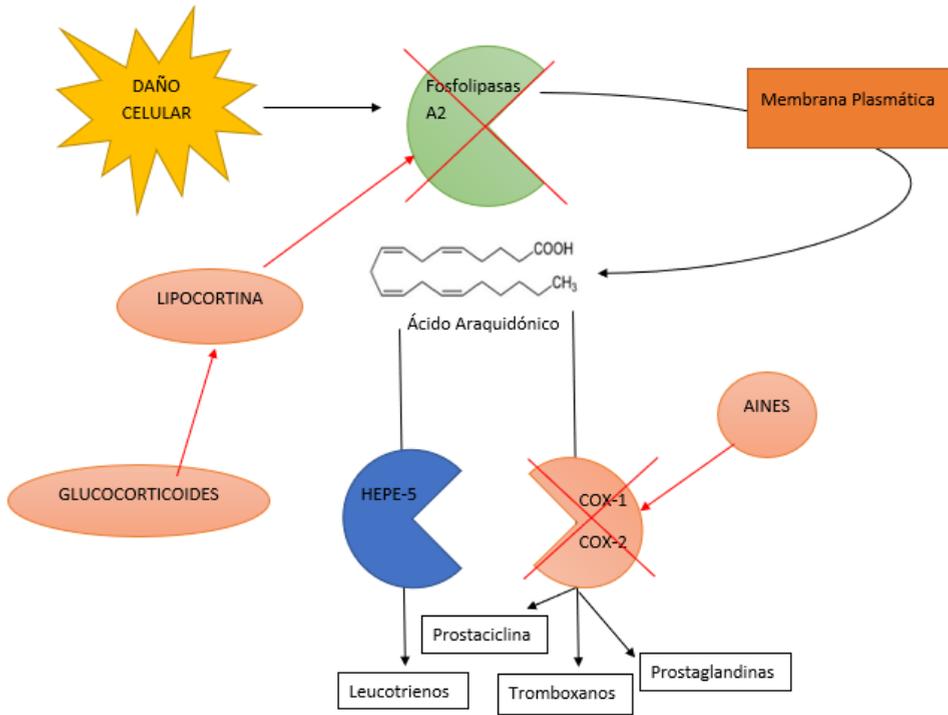


Figura 12.3

Producirá también alteraciones del sueño debido a la disminución de la  $\text{PGD}_2$ , acompañado de la disminución de la neurotransmisión.

## 12.2. Fármacos utilizados en el Sistema Nervioso Autónomo

El Sistema Nervioso Autónomo, puede dividirse en 2 grandes sistemas. El sistema Simpático y el sistema Parasimpático, cada uno de estos tienen sus propias propiedades funcionales y morfológicas que fueron tratadas en capítulos anteriores, pero lo más importante para entender la farmacología son los neurotransmisores utilizados en cada uno y a que receptores se unirán.

### 12.2.1 Fármacos del sistema nervioso Parasimpático

El sistema nervioso parasimpático utiliza principalmente el neurotransmisor acetilcolina que es sintetizada en el citoplasma neuronal a partir de colina y acetil coenzima A por la enzima colina acetiltransferasa, Figura 12.4. El acetil CoA se

sintetiza en la mitocondria a partir de un grupo acetilo proveniente del piruvato. La colina que está presente en el espacio sináptico, se transporta a la terminación nerviosa colinérgica por un transporte dependiente de sodio (ChT). La colina proviene del metabolismo de la fosfatidilcolina de la membrana y, hasta un 50% de la hidrólisis de la acetilcolina liberada.

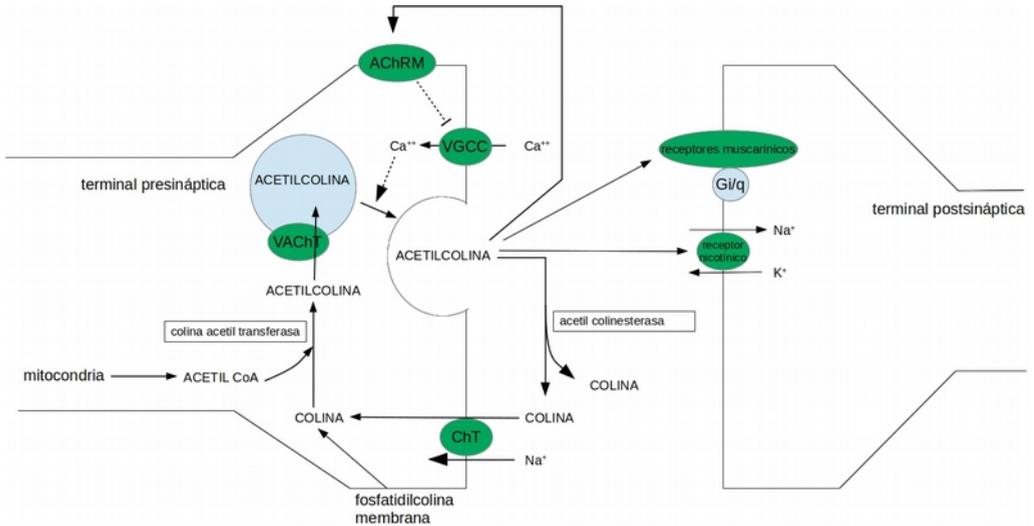


Figura 12.4

Los fármacos pueden clasificarse en base su mecanismo de acción, su composición y si simulan o antagonizan los efectos del compuesto endógeno principal.

1. Fármacos colinomiméticos: Son aquellos que reproducen los efectos de la acetilcolina. Se pueden clasificar en fármacos de acción directa o indirecta, Figura 12.5.

- Acción directa: se unen y activan los receptores colinérgicos. Estos pueden clasificarse según el receptor sobre el que actúa o su estructura química
  - Según receptor
    - Muscarínicos
    - Nicotínicos
  - según su estructura química
    - Esteres de colina: Un grupo éster es aquel conformado por la unión de un grupo alcohol y un grupo carboxilo con pérdida de una molécula de agua. Son compuestos hidrofílicos, cargados positivamente. Apenas se absorben en el aparato digestivo y no

atraviesan la barrera hemato-encefálica. Se puede subdividir según su composición en 2 grupos:

- Esteres de colina y ácido acético: Acetilcolina y Metalcolina.
- Esteres de colina y ácido carbámico: Carbacol y Betanecol
- Alcaloides Naturales y derivados sintéticos: Algunos como la Pilocarpina, se absorben mejor en el aparato digestivo a diferencia de otros como la Muscarina, y se distribuyen ampliamente en el organismo. Otros ejemplos: Arecolina – Oxometremorina. Se comportan como agonistas de los receptores muscarínicos y nicotínicos colinérgicos.
- Acción indirecta: actúan por inhibición de la acetilcolinesterasa, a los que se los conoce también como fármacos anticolinesterásicos. Se clasifican en 4 grupos según su estructura química:
  - Alcoholes simples con nitrógeno cuaternario: Edrofonio.
  - Derivados carbónicos constituidos por esterres del ácido carbámico y alcoholes con nitrógeno terciario o cuaternario: Fisostigmina o eserina – Neostigmina o Prostigmina – Piridostigmina – Ambenonio – Demecario.
  - Derivados orgánicos del ácido fosfórico: Ecotiopato – Isoflurato o diisopropilfluorofosfato (DFP)
  - Otros, de estructuras muy diversas como: -Derivados de la acridina: Tacrina – Derivados piperidínicos: Donepecilo

Los fármacos de acción indirecta o anticolinesterásicos, evitan la hidrólisis de la acetilcolina mediante la unión a la acetilcolinesterasa e inhibiéndola, facilitando la acumulación de este neurotransmisor en las sinapsis y en las uniones neuromusculares colinérgicas.

Cada uno de estos compuestos puede inhibirla de distintas formas depende como se unan a la enzima, lo cual es totalmente atribuible a la estructura química de la molécula.

Algunos fármacos se unen de manera reversible y como su enlace es débil, rápidamente pierde su función inhibidora (2-10 minutos): Alcoholes simples como edrofinio

Otros fármacos como los derivados carbónicos se unen de manera reversible pero su función inhibidora es mayor (30 minutos – 6 horas)

Los compuestos organofosforados forman complejos con la enzima extremadamente estables. En algunos como el ecotiopato la regeneración se produce muy lentamente (100 horas) mientras que en otros no se produce (DFP), por lo cual su regeneración depende de síntesis de nuevas moléculas.

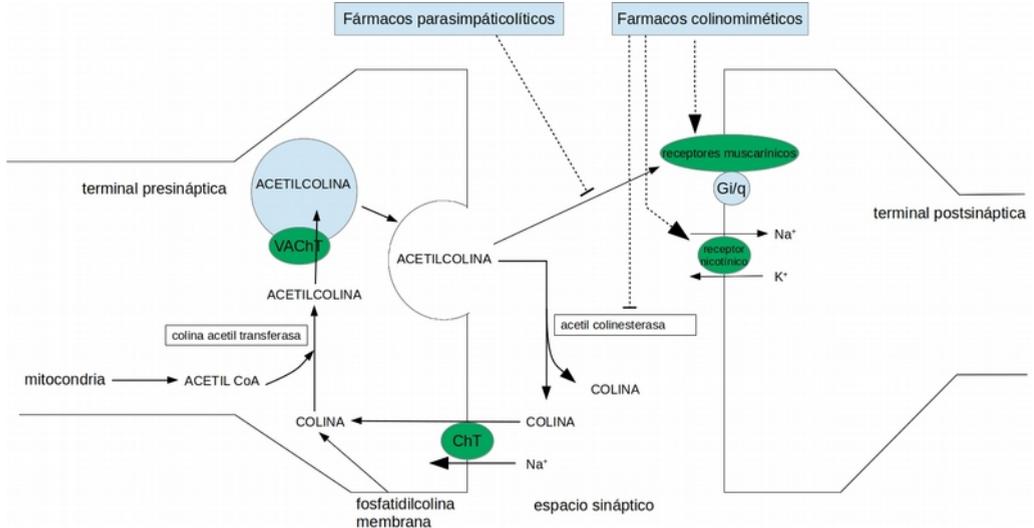


Figura 12.5

2. Fármacos Parasimpaticolíticos. Estos compuestos impiden la unión de la acetilcolina mediante el antagonismo de los receptores colinérgicos muscarínicos tanto en las uniones neuroefectoras del sistema nervioso parasimpático como en los ganglios autónomos y el sistema nervioso central, Figura 12.5. La mayoría de estos fármacos posee selectividad moderada por los distintos subtipos de receptores muscarínicos (M1-M5). Según su estructura química se clasifican en:

- Alcaloides Naturales: Estructura de ésteres orgánicos de un ácido aromático: Atropina - Escopolamina. La Atropina y escopolamina presentan similar afinidad por todos los subtipos. Se comportan como antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos.
- Derivados semisintéticos (Modificación de los anteriores): Homatropina y Acido mandélico
- Compuestos sintéticos: son producidos totalmente en el laboratorio. Con estructura terciaria: Pirencina, Diclomina, Tropicamida, benzatropina.

Derivados sintéticos y semisintéticos: Derivados de nitrógeno cuaternario: principalmente con acción selectiva sobre el tubo digestivo. Algunos compuestos

son derivados semisintéticos de los alcaloides como la metilscopolamina y la metilhomanotropina, pero otros como el otilonio, el ipratropio y el tiotropio son enteramente sintéticos.

Poseen una actividad antsecretora gástrica y duodenal inferior a comparación a los que presentan otros fármacos que actúan por mecanismos diferentes. Algunos se emplean como fines espasmolíticos, solos o asociados a analgésicos menores.

Derivados del nitrógeno terciario: Gran capacidad para acceder al SNC, por lo tanto, varios de este grupo (Benzatropina, y el trihexifenidilo) se emplean en el tratamiento de las enfermedades como Parkinson y para reducir los efectos extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos.

### 12.2.2 Fármacos del sistema nervioso Simpático

1. Fármacos Simpaticomiméticos: Un fármaco simpaticomimético induce las respuestas fisiológicas similares a las que se producen tras una estimulación de las fibras simpáticas posganglionares dependiendo del órgano de que se trate y del subtipo de receptor adrenérgico que domine en dicho órgano. Muchas de las acciones de los agonistas adrenérgicos o aminas simpaticomiméticas pueden equipararse a las acciones de las catecolaminas endógenas. Aunque a veces pueden emplearse la propia adrenalina con fines terapéuticos, la mayoría de los fármacos simpaticomiméticos disponibles son análogos estructurales de la adrenalina o la noradrenalina.

Las aminas simpaticomiméticas pueden clasificarse de la siguiente manera según su mecanismo de acción, Figura 12.6:

- Aminas de acción directa: Actúan directamente sobre receptores adrenérgicos. Pueden subclasificarse en:
  - Catecolaminas: Adrenalina – Noradrenalina – Dopamina – Isoproterenol
  - No catecolaminas: Dimetofrina – Orciprenalina – Fenilefrina – Amidefrina
- Aminas de acción indirecta: Aumentan la liberación del neurotransmisor pero lo hacen por mecanismos que no implican la activación directa de los receptores adrenérgicos. Ejemplo: Inhibiendo sistemas de recaptación, como la cocaína o incrementando liberación fisiológica del neurotransmisor, como la tiramina.

- Aminas de acción mixta: Actúan tanto sobre los receptores como sobre la terminación nerviosa adrenérgica, liberando noradrenalina endógena. Ejemplos de estos fármacos son la efedrina y las anfetaminas.

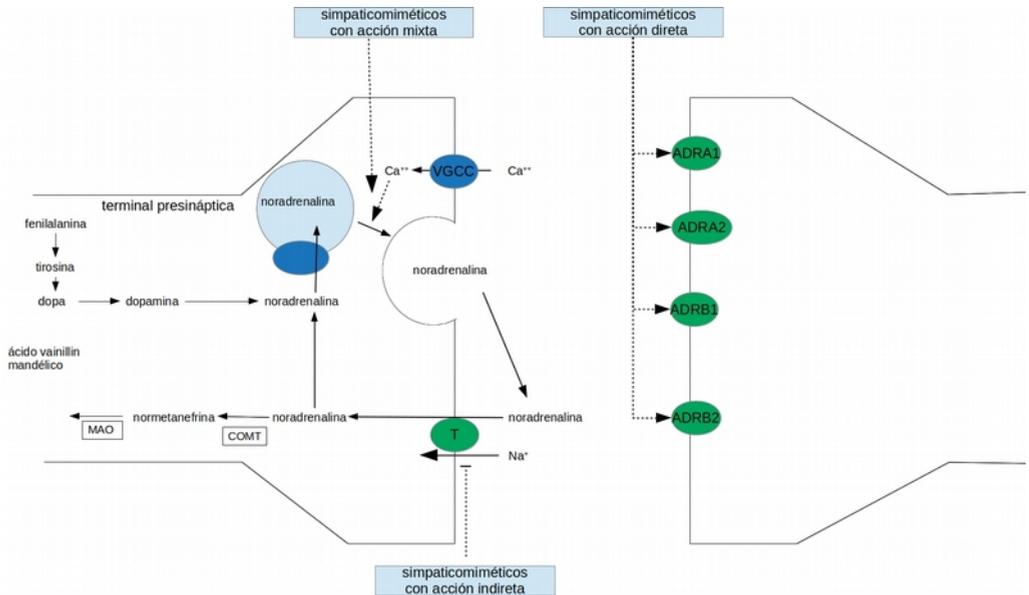


Figura 12.6

Las aminas simpaticomiméticas también pueden clasificarse según su afinidad por un determinado receptor adrenérgico:

- Agonistas selectivos de receptores alfa-1: Fenilenefrina – Mexotamina – Etilefrina – Propilhexedrina.
- Agonistas de receptores alfa-2: alfa-metilnoradrenalina – xilacina – clonidina – lofexidina.
- agonistas alfa 1 y 2: Dimetofrina, nafazolina, metoxamina, tetrahidrozolina.
- Agonistas de receptores B1: Dobutamina – Xametarol
- Agonistas de receptores B2: Terbutalina – Salmeterol - Butoxamina

1. Fármacos Simpaticolíticos: La actividad del sistema nervioso se puede suprimirse principalmente de dos maneras:

- Disminuyendo la síntesis o secreción de los neurotransmisores
- Antagonizando los receptores adrenérgicos

La mayoría de los antagonistas de los receptores adrenérgicos son antagonistas competitivos.

- Antagonistas receptores alfa-adrenergicos: o también conocidos como bloqueantes-alfa. Constituyen un grupo de fármacos muy heterogéneo que muestran diferente afinidad para los receptores alfa-1 (Como la prazosina) como alfa-2 (ejemplo la yohimbina). Algunos tienen la misma afinidad por ambos receptores: Como la fentolamina

También se pueden clasificar según el grado de unión que el que se ligan al receptor, si son reversibles (Antagonismo competitivo) o lo hacen de manera irreversible (Como en la fenoxibenzamina porque se une de forma covalente al receptor)

Antagonistas adrenérgicos No selectivos (Afinidad por Alfa-1 y Alfa-2):

- Irreversible: Fenoxibenzamina
- Reversible: Fentolamina; Tolazolina

Antagonistas alfa-1: Alfuzosina – Doxazosina – Prazosina – Urapidilo

Antagonistas alfa-2: Yohimbina - Mirtazapina

Antagonistas receptores B-adrenérgicos: O también conocidos como B-bloqueantes, son fármacos que se fijan a estos receptores con alta afinidad y especificidad, pero sin activarlos. Algunos como el propranolol y el tilolol se comportan como agonistas inversos produciendo inhibición de los receptores.

Se clasifican según la afinidad con la que se unan al receptor en:

Antagonistas B-Adrenérgicos no selectivos: Nadolol – Propranolol – Sotalol – Timolol

Antagonistas B1- Adrenérgicos: Acebutolol – Atenolol – betaxolol – Bisoprolol

Antagonistas B2-Adrenergicos: Bucindolol – Carvedilol – Labetalol

### Fármacos que modulan la transmisión noradrenérgica:

Fármacos que inhiben la síntesis de noradrenalina: Los fármacos capaces de inhibir la síntesis de noradrenalina son la alfa-metiltirosina o Metirosina, que inhibe la tirosina hidroxilasa. La carbidopa, la benseracida y la alfa-metildopa que inhiben la enzima que cataliza la conversión de l-dopa en dopamina (Dopa-decarboxilasa). También hay inhibidores para la dopamina-B-hidroxilasa como el ácido fusárico, la 3-fenilpropargilamina y el disulfiram, Figura 12.7.

Fármacos que inhiben almacenamiento de adrenalina: Principales compuestos: Reserpina y sus derivados (Como la guanetidina y la 6-hidroxiipamina). Actúan

por mecanismos de bloqueo del transporte de la adrenalina y otras aminas a las vesículas de las células secretoras.

Fármacos que inhiben la liberación de noradrenalina: Los principales compuestos guanetidina, guanadrel, debrisoquina, bretilio. Penetran en la terminación noradrenérgica y se acumulan en ella, sustituyendo a la noradrenalina. Su principal efecto es la inhibición de la liberación de noradrenalina inducida por potenciales de acción.

Fármacos que inhiben recaptación de la noradrenalina: Algunos fármacos inhiben la recaptación neuronal de la noradrenalina bloqueando el sistema de recaptación conocido como NET (Transportador de norepinefrina - sigla en inglés). Los antidepresivos cíclicos como la desipramina actúan por este mecanismo, otros compuestos como la amfetamina, la fenoxibenzamina y la guanetidina que actúan por otros procesos pero también pueden inhibir el mecanismo de recaptación

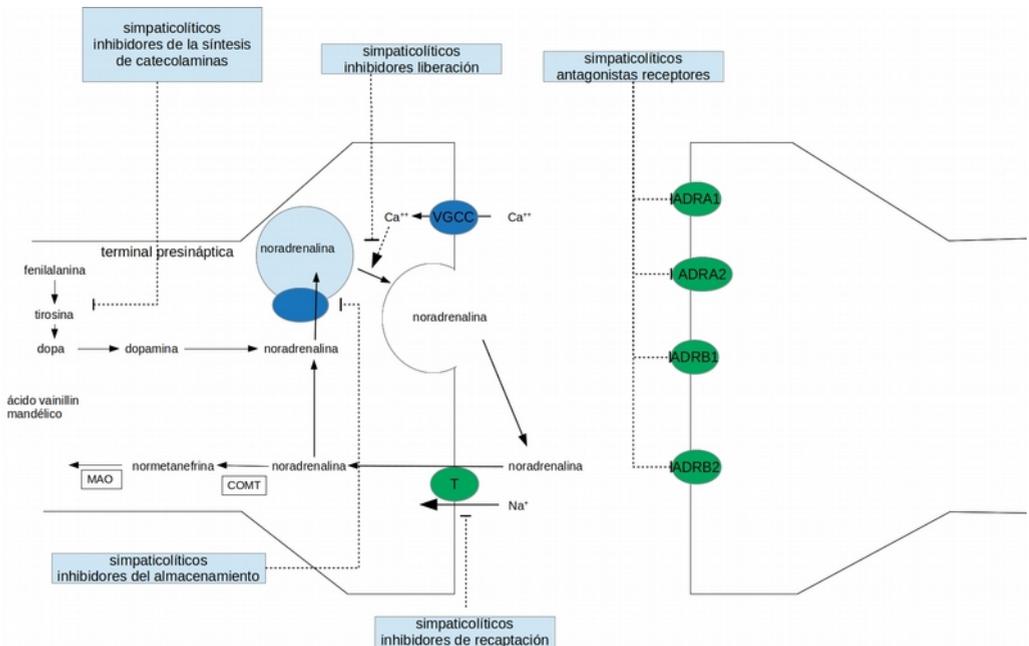


Figura 12.7

## 13. DROGAS DE ABUSO Y SISTEMA NERVIOSO

Florencia Ruiz Díaz

Los trastornos por consumo de sustancia son enfermedades de curso crónico cuyo origen se asienta en el sistema nervioso central. Desde hace un tiempo se los considera dentro de los trastornos cerebrales porque generan cambios funcionales en los circuitos del cerebro que participan en la recompensa, el estrés y el autocontrol. Esos cambios pueden persistir mucho tiempo después de que la persona haya dejado de consumir sustancias. Este trastorno es la consecuencia de cambios inicialmente agudos que se repiten con cada episodio de administración del agente y que finalmente conducen a las modificaciones que perduran en el tiempo. Actualmente se utiliza la expresión trastorno por consumo de sustancias para describir el amplio abanico de un trastorno, desde un estado leve a uno grave de consumo compulsivo y continuo. Antiguamente se utilizaba el término adicción para referirse a este tipo de cuadro, pero esta palabra se ha omitido de la terminología oficial del diagnóstico de consumo de sustancias a causa de su definición incierta y su posible connotación negativa.

En general, las personas con un trastorno por uso de sustancias progresan de la experimentación al consumo ocasional y luego al consumo intenso y a veces al trastorno por uso de sustancias, es decir que no todas las personas que consumen sustancias de abuso desarrollan un trastorno por consumo de sustancias. Esta progresión es compleja y sólo se comprende una parte. Por lo pronto podemos inferir que depende de la interacción entre la sustancia, el usuario y el ambiente.

Dentro de los factores que podrían predisponer a desarrollar este cuadro, inherentes a la sustancia, debemos tener en cuenta el tipo de sustancia, su disponibilidad, potencia, vía de administración, rapidez de inicio de los efectos y finalización de los mismos y su capacidad de inducir síntomas de tolerancia y abstinencia. Para un mejor entendimiento del cuadro que padecen los sujetos con este tipo de trastorno es importante manejar determinados conceptos como ser el de dependencia el cual entendemos como una adaptación farmacológica progresiva a la sustancia en cuestión, situación que da origen al desarrollo de tolerancia por parte del individuo, esto quiere decir que la misma dosis de la sustancia utilizada inicialmente no producirá los efectos que generaba al comienzo del consumo, el efecto será menor, por lo tanto es frecuente que se comience a incrementar la dosis para lograr los efectos deseados, lo cual pone en riesgo la vida del sujeto.

Cuando mencionamos factores relacionados al individuo debemos tener en cuenta la genética del paciente que lo hace más o menos predispuesto a desarrollar la tolerancia con rapidez, la tendencia del mismo a las conductas adictivas o de

riesgo y la presencia de otros trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad, entre otros.

Y por último debemos tener en cuenta los factores del ambiente que participan en el desarrollo de este trastorno como por ejemplo nivel socio económico, acceso a la educación y el entorno social.

Desde el punto de vista biológico sabemos que las drogas interfieren en la forma en que las neuronas envían, reciben y procesan las señales a partir de cambios metabólicos en los distintos sistemas de neurotransmisores. Si bien cada droga posee un mecanismo de acción peculiar, todas las sustancias de abuso afectan directa o indirectamente a una vía nerviosa presente en el cerebro que es el sistema de recompensa mesolímbico.

El sistema de recompensa está formado por un conjunto de estructuras cerebrales las cuales son las responsables de generar sensaciones de placer, anhelo y refuerzos positivos. Su función principal es lograr que el individuo desee repetir conductas o actividades que le produzcan placer.

El principal neurotransmisor que actúa en este sistema es la dopamina, aunque también participan otros como GABA y Glutamato. El sistema de recompensa también recibe el nombre de sistema mesolímbico dopaminérgico, ya que conecta el mesencéfalo con el sistema límbico, comenzando desde el área ventral tegmental y finalizando en el núcleo accumbens, conectándose con otras estructuras tales como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala.

Por tanto, el sistema de recompensa no se encuentra ubicado en una única zona cerebral, sino que está formado por un conjunto de estructuras situadas en diferentes zonas del cerebro e interconectadas entre sí. Las dos estructuras más importantes son el Área Ventral Tegmental y el Núcleo Accumbens pero participan otras como el hipotálamo, el hipocampo, la amígdala, la corteza prefrontal, el globo pálido y la glándula pituitaria.

Diversas drogas al ser consumidas, actúan sobre este sistema generando oleadas de estos neurotransmisores mucho más grandes que las que se producen naturalmente en conexión con recompensas sanas y llegado a cierto punto alteran estas de manera que el individuo ya no tiene la capacidad de sentir placer o bienestar en actividades que antes si lo generaban.

### **13.1. Alcohol**

El alcohol (etanol) es la droga más ampliamente utilizada para consumo recreativo y gastronómico en nuestro medio y por ende es una de las sustancias que más trastornos por consumo de sustancias genera. Es una molécula altamente hidrosoluble de peso molecular 60 y posee un grupo oxhidrilo en uno de sus extremos, Figura 13.1.



Figura 13.1

El etanol ejerce sus efectos sobre el SNC los cuales son fundamentalmente depresores. Si bien puede generar un incremento de la actividad neuronal debido al cuadro de desinhibición que provoca en algunas áreas del SNC como la vía mesolímbica dopaminérgica, el efecto del etanol sobre las células es de naturaleza depresora.

El etanol también incrementa de forma consistente la actividad de los receptores de glicina, actuando directamente sobre la subunidad  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ , Figura 13.2. Indirectamente actúa sobre el sistema por la activación de la protein quinasa C. A su vez puede potenciar la liberación de glicina en las terminaciones nerviosas. receptores de glicina: existen diversos tipos.

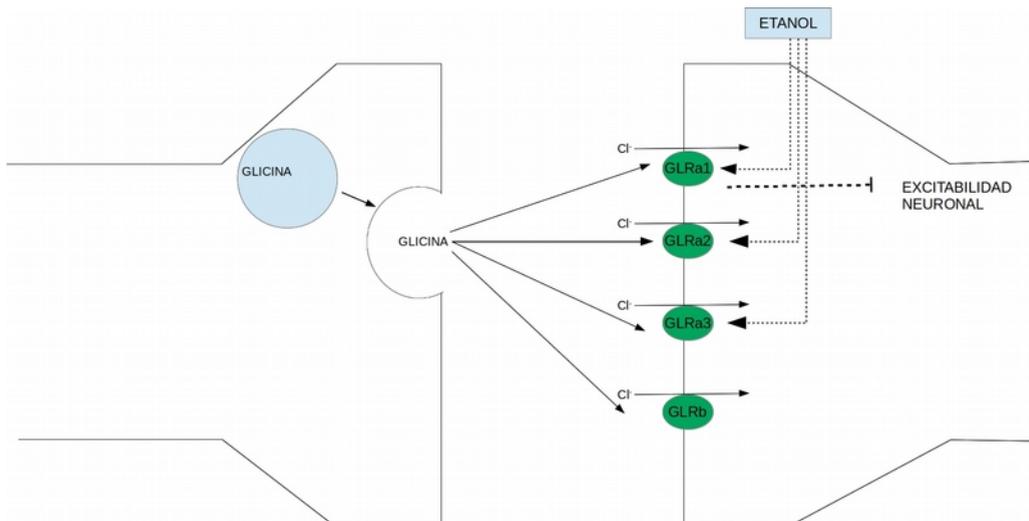


Figura 13.2

GLRA1: es un canal de cloruro activado por ligando que se expresa en membranas postsinápticas en casi todo el sistema nervioso. Es activado por la unión extracelular de glicina, pero también lo activan la taurina y la alanina. Juega un rol importante en la disminución de la excitabilidad neuronal. ES un receptor de múltiples pasos transmembrana. El etanol se une a este receptor aumentando el ingreso de cloruro y disminuyendo así la excitabilidad neuronal.

GLRA2: también es un canal de cloruro activado por la unión de glicina y tiene un rol importante en la acción del etanol. Une otros ligando como taurina y otros tóxicos. Forma pentámeros con GLRA1 y GLRB

GLRA3: de características similares a los dos primeros, tambien interactua con etanol .

GLRB: forma pentameros con las formas A del receptor de glicina. Participa en la disminución de la excitación neuronal y no se conoce interacción con el etanol.

El etanol potencia la acción del GABA sobre los receptores GABA<sub>A</sub> pero aún no se sabe con certeza sobre que subtipo de receptor actúa específicamente, Figura 13.3. Los receptores GABA son muy variados, las subunidades se unen para dar origen a estructuras que son canales de cloruro, como los de tipo A y asociados a proteínas G como los de tipo B.

GABBR2: receptor B2 de GABA no une etanol

GABBR1. receptor B1 de GABA, junto con GABBR2 forma un heterodimeric receptor acoplado a proteínas G. Su actividad inhibe adenil ciclasa, activa proteína FLA2 y activa canales de potasio e inactiva canales de calcio. Su función es inhibitoria de la excitabilidad neuronal. No parece estar involucrado en el efecto inhibitorio del impulso nervioso inducido por etanol

GABAR1. forma un heteropentamero y es una canal de cloruro activado por GABA. Juega un rol importante en la inhición de la excitabilidad neuronal. Liga una gran cantidad de sustancias como el Diazepan y tambien une etanol.

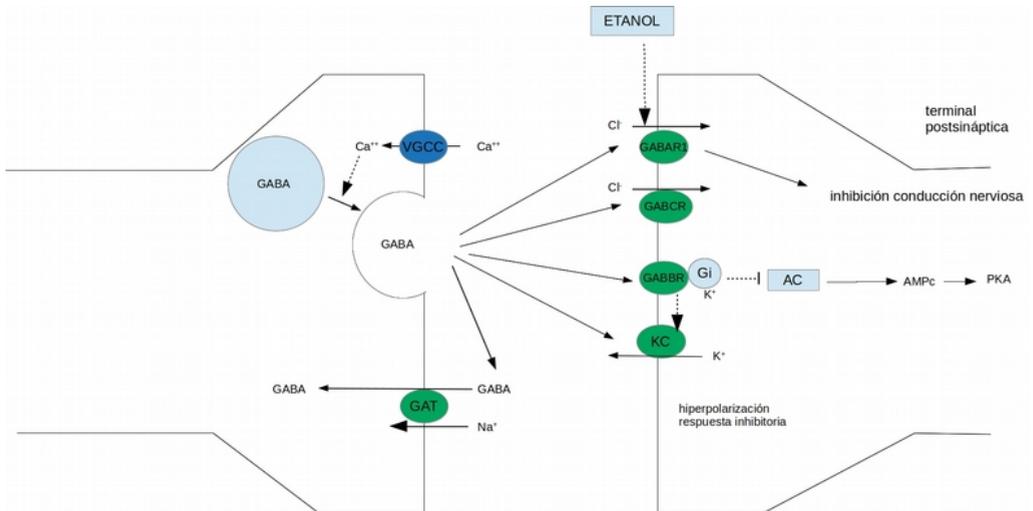


Figura 13.3

También inhibe el funcionamiento del receptor NMDA de glutamato anulando sus efectos excitadores, Figura 13.4.

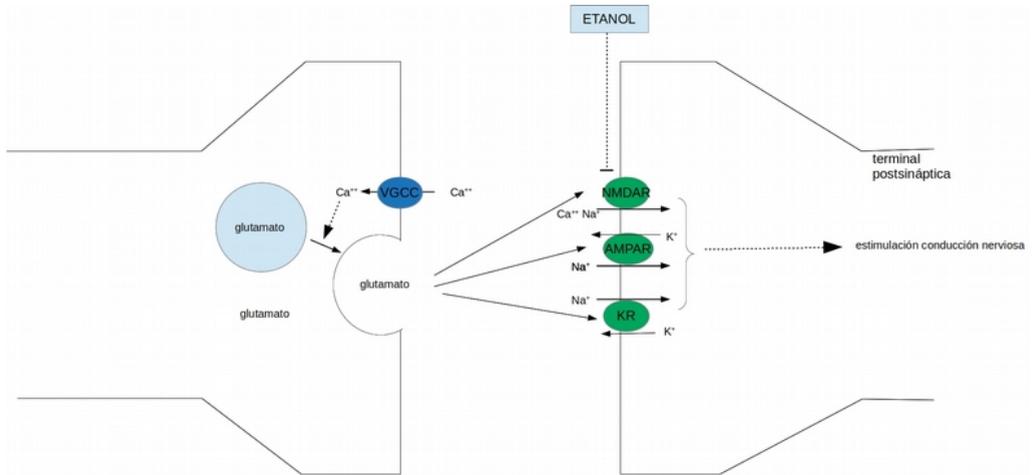


Figura 13.4

Otro efecto del etanol es el incremento de los efectos excitadores debidos a la activación de receptores nicotínicos de acetil colina.

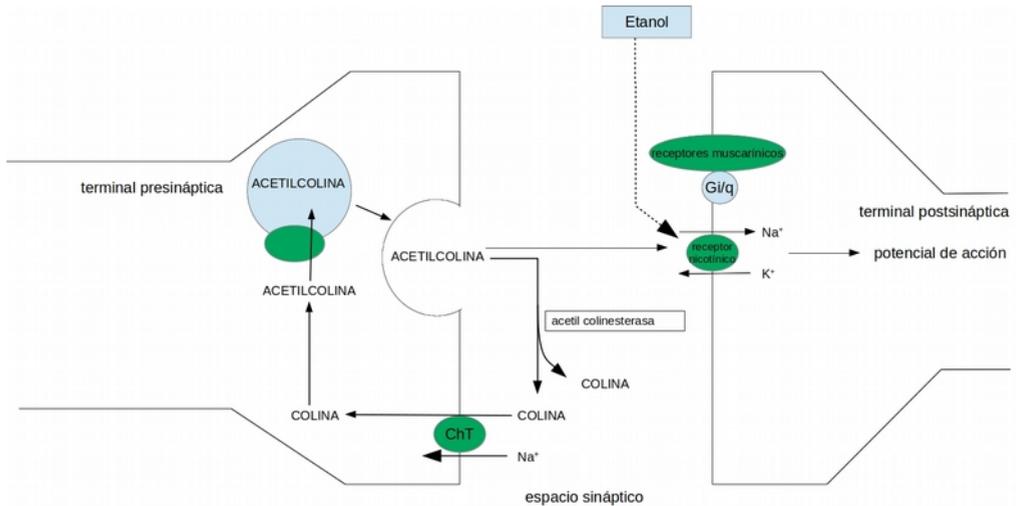


Figura 13.5

El etanol también se une y actúa sobre el receptor 3A de serotonina (HT3) y de 5-hidroxitriptamina (HT3), Figura 13.6.

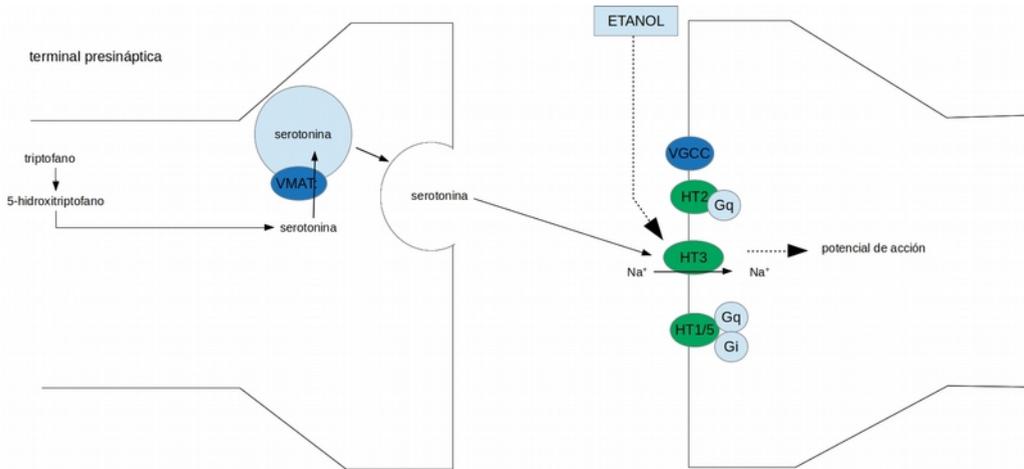


Figura 13.6

El consumo de etanol se da fundamentalmente por vía oral y los efectos que produce van a variar de un individuo a otro dependiendo de la edad, sexo, peso, cantidad y rapidez de la ingesta, consumo simultáneo de comidas y el tipo de bebida ingerida. Teniendo en cuenta estos factores el consumo de etanol puede generar: desinhibición, euforia, relajación, aumento de la sociabilidad, dificultad para hablar, dificultad para asociar ideas, descoordinación motora.

Teniendo en cuenta las concentraciones de alcohol en sangre podemos a grandes rasgos establecer los efectos fisiológicos en base a las mismas

- 0.5 g/l: euforia y disminución de reflejos
- 1 g/l: desinhibición y dificultades para hablar y coordinar movimientos
- 1.5 g/l: embriaguez, con pérdida del control de las facultades superiores
- 2 g/l: descoordinación del habla y de la marcha, y visión doble
- 3 g/l: estado de apatía y somnolencia
- 4 g/l: coma
- 5 g/l: muerte por parálisis de los centros respiratorio y vasomotor

El metabolismo del alcohol es un proceso complejo que implica absorción, distribución y eliminación; en el hígado se metaboliza más del 90% del alcohol en el organismo, se convierte en acetaldehído mediante la acción de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH), citocromo P450 y luego el acetaldehído se convierte en acetato y agua por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) o menos frecuentemente por la aldehído oxidasa. El acetato formado puede transformarse en acetil CoA y oxidarse en el ciclo de Krebs, produciendo energía o bien como acetato trasladarse a otros tejidos donde es oxidado de la misma

manera. El acetyl CoA sobrante en el hígado puede ser utilizado para la formación de ácidos grasos y triacilglicerol, Figura 13.7.

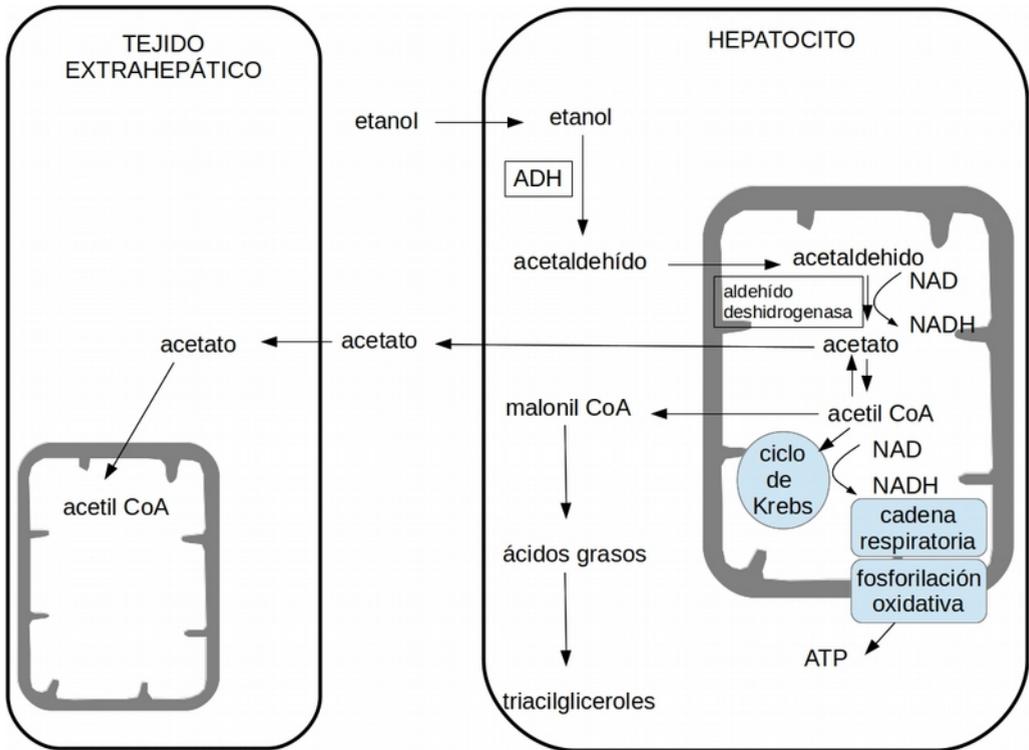


Figura 13.7

El etanol se absorbe por el tracto intestinal para ser transportado al hígado, donde se metaboliza el 90% del alcohol; el 2% al 10% restante se metaboliza en los pulmones y riñones.

En el metabolismo del alcohol en el hígado intervienen 3 sistemas, Figura 13.8. El más importante es la alcohol deshidrogenasa; esta enzima cataliza la formación de acetaldehído por transferencia del hidrógeno del grupo OH al cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para convertirlo en NADH. Durante la oxidación del acetaldehído a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) se produce NADH incrementando la relación NADH/NAD. El exceso de NADH limitaría la disponibilidad del NAD necesario para continuar metabolizando el alcohol. A esto se hace referencia cuando se menciona que el metabolismo hepático del etanol responde a una cinética de saturación a concentraciones relativamente bajas de alcohol ya que la fracción eliminada disminuye a medida que asciende la concentración que llega al hígado.

El segundo sistema que interviene es el microsomal de oxidación del etanol (MEOS), un sistema inducible por el propio etanol en el que participa el citocromo P450 (CYP450). Específicamente, el CYP2E1. La transcripción de este gen se activa en condiciones de alto consumo de alcohol, se metaboliza a acetaldehído utilizando el NAD o el NADPH y oxígeno (O<sub>2</sub>). Este sistema contribuye con el 3% al 8% del metabolismo de esta sustancia.

El tercer sistema funciona en los peroxisomas de la célula hepática mediante la actividad de la enzima etanol peroxidasa, que metaboliza el alcohol a acetaldehído a través de la peroxidación, en presencia de peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que luego se transforma en agua. Este sistema metaboliza menos del 2% del alcohol ingerido.

El acetato luego es transformado en acetyl CoA por acción de la enzima acetyl CoA Sintetasa. El acetyl CoA puede ser utilizado en el ciclo de Krebs de la célula hepática o bien por acción de la acetyl CoA hidrolasa dar acetato que se dirija al resto de los tejidos para su utilización como fuente de energía

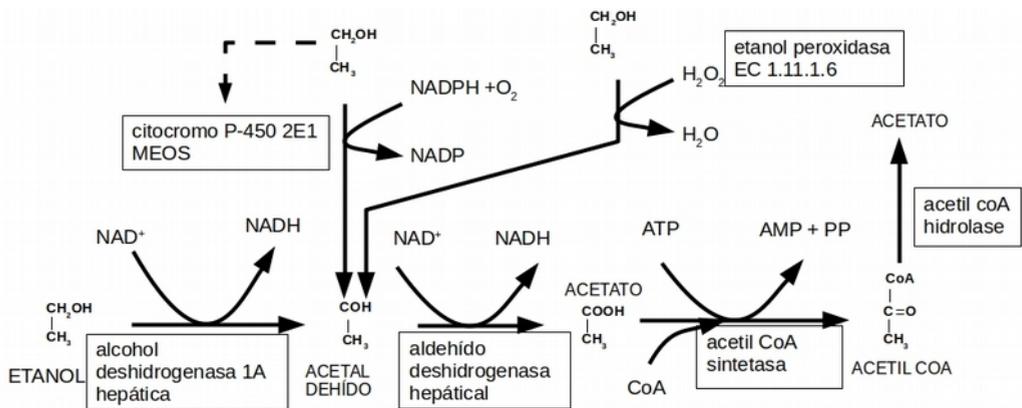


Figura 13.8

La oxidación del alcohol en el hígado determina una importante utilización de sustancias que son necesarias para el metabolismo adecuado de las grasas. Cuando el consumo del alcohol es excesivo provoca graves alteraciones en el metabolismo de las mismas, lo que da como resultado hígado graso o esteatosis hepática, que de no ser controlada con la supresión del consumo llevaría posteriormente a la degeneración y remodelado del tejido hepático, proceso que conocemos como cirrosis.

## 13.2. Cocaína

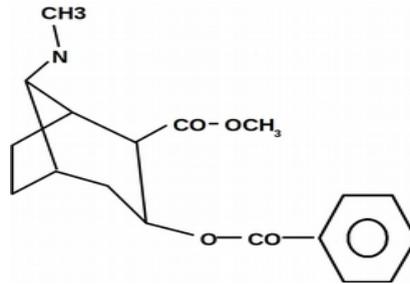


Figura 13.9. Estructura química de la Cocaína.

La cocaína es un alcaloide tropano perteneciente a la familia de los psicoestimulantes y es utilizado mayormente como droga recreativa. Se extrae de un arbusto que crece en Sudamérica llamado Eritroxilon coca. Las principales vías de administración de la cocaína son oral, nasal (mucosas), intravenosa y pulmonar. La forma de administración nasal se da a través de la inhalación de la cocaína en polvo en forma de clorhidrato de cocaína, de donde pasa directamente a la sangre a través de las membranas nasales. También se puede aplicar la droga directamente sobre las mucosas. La inyección o la administración intravenosa transportan la droga directamente a la sangre aumentando así la intensidad de su efecto. Al fumar, se inhala el vapor o el humo de la cocaína a los pulmones, donde la sangre lo absorbe a la misma velocidad que cuando se inyecta. La forma de presentación de esta droga que puede ser consumida por esta última vía es la conocida como Pasta base de cocaína, la cual es una variante de bajo costo a base de sulfato de cocaína similar al crack elaborada con residuos de cocaína y procesada con ácido sulfúrico y queroseno.

Los efectos comienzan apenas unos segundos o minutos después de su consumo y duran entre cinco minutos a una hora.

La cocaína se une de manera diferencial a las proteínas transportadoras de dopamina, serotonina y noradrenalina y previene directamente la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina en las neuronas pre sinápticas. Con respecto a la adrenalina se une al transportador DAT1 de dopamina en la terminal presináptica. Este transportador es un cotransporte por sodio codificado por el gen SLC6A3 en humanos, sobre el que también tiene acción otras drogas y químicos como el etanol. En la Figura 13.10 se muestra el sitio de acción y su efecto aumentando la vida media de la dopamina en la hendidura sináptica. Este transportador es utilizado también por anfetaminas, pero en este caso lo que genera es un eflujo de dopamina.

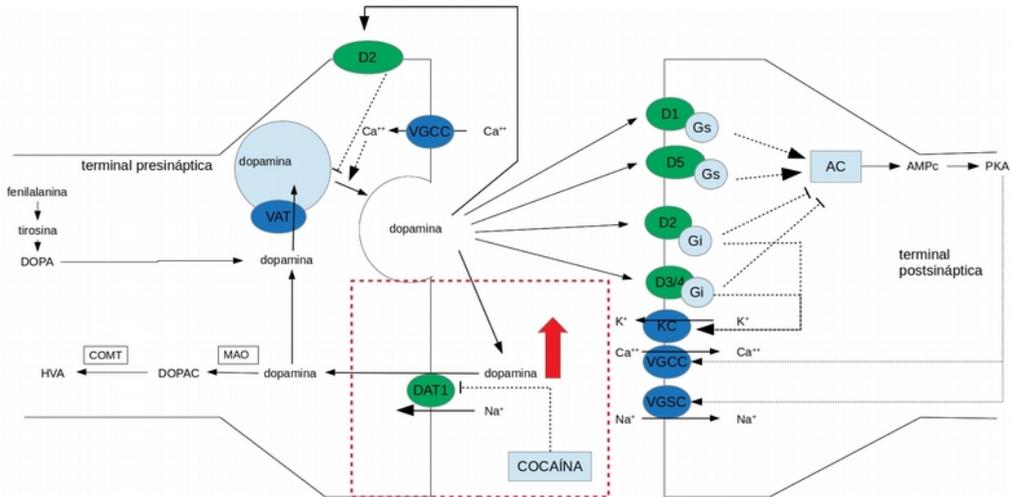


Figura 13.10

Su efecto sobre los niveles de dopamina es el principal responsable de las propiedades adictivas. Este efecto tendría especial repercusión sobre la vía meso límbica pudiendo generar dependencia aun luego de un corto periodo de consumo. A corto plazo los principales efectos del consumo de esta sustancia son euforia, locuacidad, aumento de la sociabilidad, aceleración mental, hiperactividad, deseo sexual aumentado, también puede disminuir el apetito y el sueño.

La forma en que se administra la cocaína determina el tiempo que dura el efecto inmediato de euforia. Mientras más rápida es la absorción, más intensa es la euforia que resulta; pero al mismo tiempo, cuanto más rápida es la absorción, menor es la duración del efecto de la droga.

Los efectos fisiológicos a corto plazo que resultan del consumo incluyen contracción de los vasos sanguíneos, dilatación de las pupilas y aumentos en la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Si se usan cantidades mayores se puede intensificar el cuadro eufórico inicial, pero también puede llevar a un comportamiento más extravagante, errático y violento. Algunas personas que consumen cocaína han reportado desasosiego, irritabilidad y ansiedad. También pueden tener temblores, vértigos, espasmos musculares o paranoia.

Al ser expuesto repetidamente a la cocaína, el cerebro comienza a adaptarse a la misma y el sistema de recompensa se vuelve menos sensible a los refuerzos naturales y a la droga en sí. El consumidor puede desarrollar tolerancia, por lo tanto requerirá consumirla con más frecuencia para obtener la sensación inicial. Al mismo tiempo, los usuarios se pueden volver más sensibles a la ansiedad, las

convulsiones u otros efectos tóxicos de la droga, incluyendo cuadros severos de sobredosificación debido al mecanismo que mencionamos anteriormente.

El metabolismo de esta sustancia es hepático. Se metaboliza a benzoilecgonina y éster metílico de ecgonina. Ambas estructuras se excretan por orina. El éster metílico de la ecgonina puede hidrolizarse en medio alcalino a ecgonina. Se debe tener en cuenta que en presencia de etanol se forma un nuevo metabolito activo altamente tóxico (incluso mas que la propia cocaína), el cocaetileno que además posee una vida media mas larga.

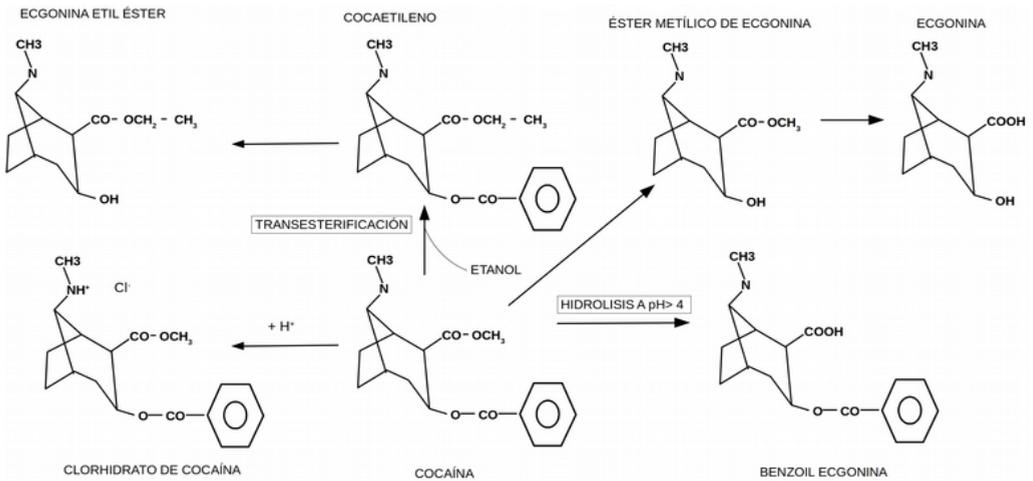


Figura 13.11

### 13.3. Marihuana (*Cannabis Sativa*)

Cuando hablamos de marihuana hacemos referencia a una planta del orden de la Urticales, de la familia de las Cannabinaceas y de la especie *Sativa* que crece en diferentes partes del mundo y por lo tanto se ha adaptado a diferentes climas tanto cálidos y húmedos como fríos y más secos. Su consumo originalmente se da en diferentes culturas desde hace muchos años como parte de rituales y ceremonias propias. Las cualidades psicoactivas y no psicoactivas (fundamentalmente aquellas que están en actual estudio por sus posibles propiedades terapéuticas) se deben a una serie de moléculas que se encuentran en esta planta denominadas cannabinoides (se destacan el tetrahidrocannabinol o THC, cannabidiol o CBD, cannabinol o CBN entre otras), Figura 13.12, que interactúan en el organismo con un sistema denominado endocannabinoide.

Los cannabinoides en el estado natural de la planta se encuentran en su forma ácida, es decir como THCA y CBDA, Figura 13.12. En esta forma no tienen efectos en el organismo. Por ello para que se vuelvan fisiológicamente activos es necesario someterlos a un proceso de descarboxilación mediante la aplicación de

calor externo. Proceso que va a variar dependiendo la forma en que se busque consumirlo.

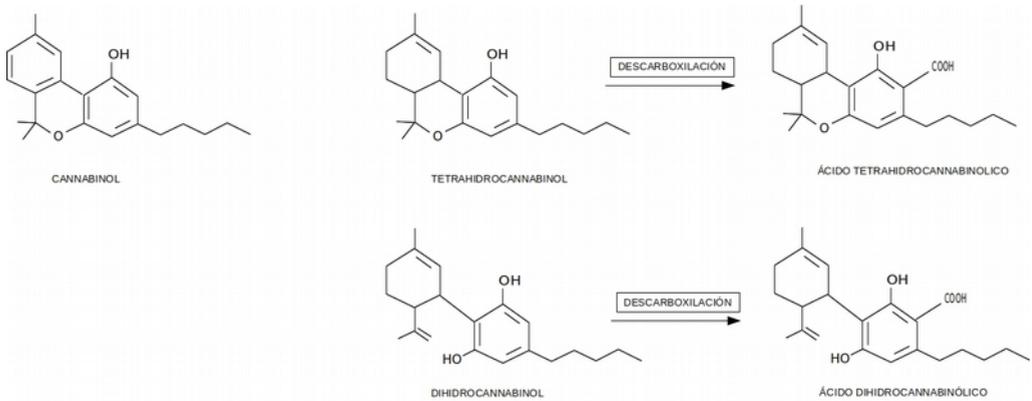


Figura 13.12

Este tipo de sustancias se puede administrar por vía oral mediante la ingesta de comidas o bebidas elaboradas con las mismas, en el caso de los aceites o tinturas la absorción fundamental es por vía sublingual aunque un pequeño porcentaje se absorbe también a nivel intestinal. También puede ser administrado vía respiratoria ya sea fumando o vaporizando la flores de la planta hembra previamente secada.

El cannabis suministrado por vía respiratoria, requiere aproximadamente 15 minutos para tener un efecto completo y se mantiene durante unas 2 o 3 hs. Una pequeña parte de THC se convierte en 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol (11-hidroxi-THC), el cual es más activo que el primero además de cruzar más fácilmente la barrera hematoencefalica, Figura 13.13. Después, el 11-Hidroxi-THC se metaboliza a 11-nor-9-carboxi-THC, por la oxidación del grupo -OH del 11-Hidroxi-THC por parte de enzimas hepáticas es metabolizado por conjugación con glucuronido, formando una molécula más soluble en agua que pueden ser más fácilmente excretado por el cuerpo. Este último metabolito no es psicoactivo.

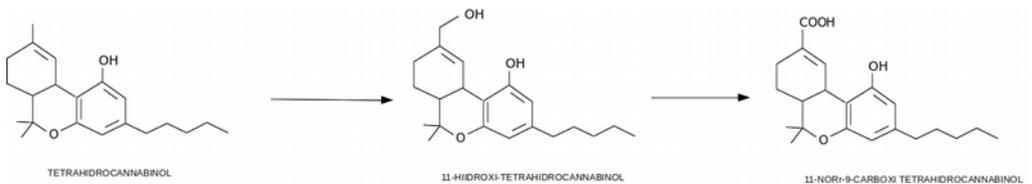


Figura 13.13

El THC es muy liposoluble por lo tanto tiende a acumularse en el tejido adiposo y persiste en el cuerpo durante un largo periodo de tiempo. Incluso se encuentran niveles detectables en el cuerpo durante semanas o meses dependiendo de la

cantidad administrada. Lo que se detecta en los diferentes tejidos son metabolitos inactivos de los cannabinoides, los cuales pueden estar presentes en :

4. Saliva: puede dar positivo hasta 24-48 horas después del último consumo.
5. Orina: Los usuarios poco frecuentes de por ejemplo menos de 2 veces por semana pueden dar positivo por 1-3 días. Un consumidor moderado (varias veces por semana) puede dar positivo por 7 a 21 días. Los usuarios muy frecuentes puede dar positivo por un mes o más después del último uso. En caso de ingestión por vía oral se puede producir un resultado positivo durante 1-5 días.
6. Capilar: Los metabolitos se pueden detectar en una prueba capilar hasta por 90 días.
7. Sangre: Pueden aparecer en un análisis de sangre por hasta 36 horas después.

El cannabis actúa sobre receptores presentes en el organismo denominados receptores de cannabinoides. Se han caracterizado fundamentalmente dos receptores de este sistema, los CB1 presentes en el sistema nervioso central y algunos tejidos periféricos como las células endoteliales, los adipocitos y nervios periféricos y los CB2 ubicados exclusivamente en los tejidos periféricos, se concentran principalmente en tejido linfoide.

Los receptores CB1 se relacionan con la inhibición de la adenilato ciclasa y de los canales de calcio controlados por voltaje a través de la proteína Gi, y también generan la activación de canales de potasio sensibles a las proteínas G (GIRK), lo que da lugar a hiperpolarización de membrana. De esta manera inhiben la liberación de neurotransmisores por las terminaciones presinápticas. Sin embargo, pueden aumentar la actividad de algunas vías neuronales mediante la inhibición de las conexiones inhibitorias, como las interneuronas GABAérgicas del hipocampo y la amígdala. Los receptores CB2 se distinguen de los CB1 debido a que su mecanismo de acción no está relacionado con los canales de calcio controlados por voltaje, los otros mecanismos son semejantes a los descritos en los receptores CB1.

Receptor	Localización	Efectos
CB1	SNC Cel endoteliales Adipocitos Nervios perifericos	Efectos típicos asociados al consumo de cannabis
CB2	Tejido linfoide	Modulación de liberación de citoquinas inflamatorias

El descubrimiento de los receptores de cannabinoides motivo la búsqueda de moléculas endógenas que interacturan con los mismos. Finalmente se detecto una molécula que recibió el nombre de araquidonil etanolamina o anandamida (AEA) la cual se sintetiza a partir de la N-araquidonoil fosfatiletanolamina la cual, a su vez, se produce a por la síntesis del ácido araquidónico, Figura 13.14. La AEA es un neurotransmisor que imita los efectos de los cannabinoides. Algunos años después se identificó un segundo endocannabinoide, el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Los endocannabinoides, son todos eicosanoides.

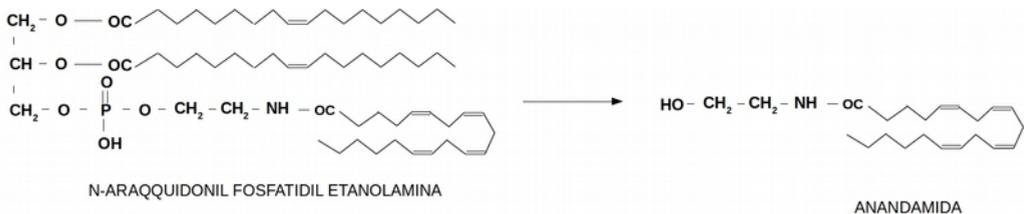


Figura 13.14

Las manifestaciones clínicas producidas por una intoxicación aguda por Cannabis son muy variables entre personas y dependen de la dosis, del contenido de THC, de la proporción THC/CBD, de la forma de administración, la variedad e incluso de la planta en concreto ingresada al organismo, entre otros elementos.

El consumo de este tipo de sustancia puede generar euforia, tendencia a la risa fácil, alteración del sentido del tiempo o la secuencia de los acontecimientos, despersonalización, fuga de ideas, y alteraciones de la memoria, aumenta la percepción de colores y de sonidos. A dosis más elevadas puede aparecer estado

de pánico y psicosis de tipo paranoide. A esta fase le sucede otra con tendencia depresora con aumento del sueño y del apetito en ocasiones.

Dentro de los efectos físicos podemos mencionar tos seca, taquicardia, irritación conjuntiva, y un ligero aumento de la presión arterial. Si la dosis es elevada se produce el efecto contrario. También puede aparecer sequedad de boca, presión ocular, desorientación e incapacidad para la concentración. Si el consumo es oral, se puede producir intoxicación debida a la cantidad de sustancia utilizada.

### 13.4. Metilendioximetanfetamina

El 3,4-metilendioximetanfenatamina, MDMA o éxtasis es un análogo del grupo anfetamina N-sustituido, Figura 13.15. Es una droga clasificada como alucinógeno de la cual se abusa ampliamente y causa cambios marcados y duraderos en los sistemas serotoninérgicos del cerebro.

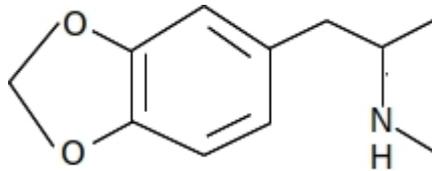


Figura 13.15

El proceso de producción de MDMA varía según el método de síntesis siendo el más sencillo el que parte directamente de la 3,4-metilenodioxiifenil-2-propanona (MDP2P), Figura 13.16. El compuesto precursor MDP2P puede sintetizarse a partir de piperonal, isosafrol, o safrol. El safrol es un aceite incoloro o amarillo, es el precursor primario de la mayoría de las rutas de síntesis. Una de las formas de conseguirlo es la isomerización del safrol en presencia de una base fuerte a isosafrol, cuya posterior oxidación dará MDP2P. Una vez es sintetizada la MDP2P, una aminación reductiva da lugar definitivamente al MDMA.

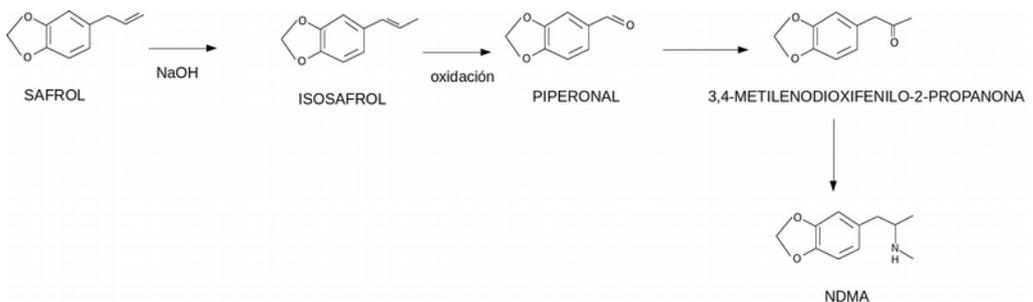


Figura 13.16

La MDMA actúa como un agente liberador de serotonina, noradrenalina y dopamina ingresa en las neuronas a través de los transportadores de monoaminas,

Figura 13.17. Una vez dentro, la MDMA inhibe el transportador vesicular de monoaminas, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones de serotonina, noradrenalina y dopamina en el citoplasma, e induce su liberación invirtiendo sus respectivos transportadores a través de un proceso conocido como fosforilación.

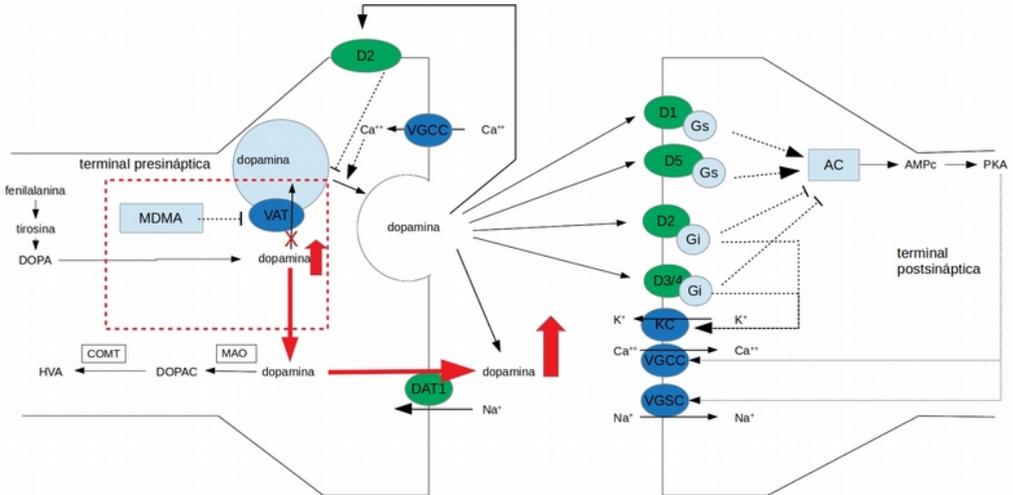


Figura 13.17

También actúa como un agonista débil de los receptores 5-HT1 y 5-HT2M Figura 13.18. Se ha planteado la hipótesis de que los efectos entactogénicos (el término entactogeno se utiliza para referirse a agentes químicos que inducen la sensación de empatía) inusuales de la MDMA son, al menos en parte, el resultado de la secreción indirecta de oxitocina a través de la activación del sistema de serotonina.

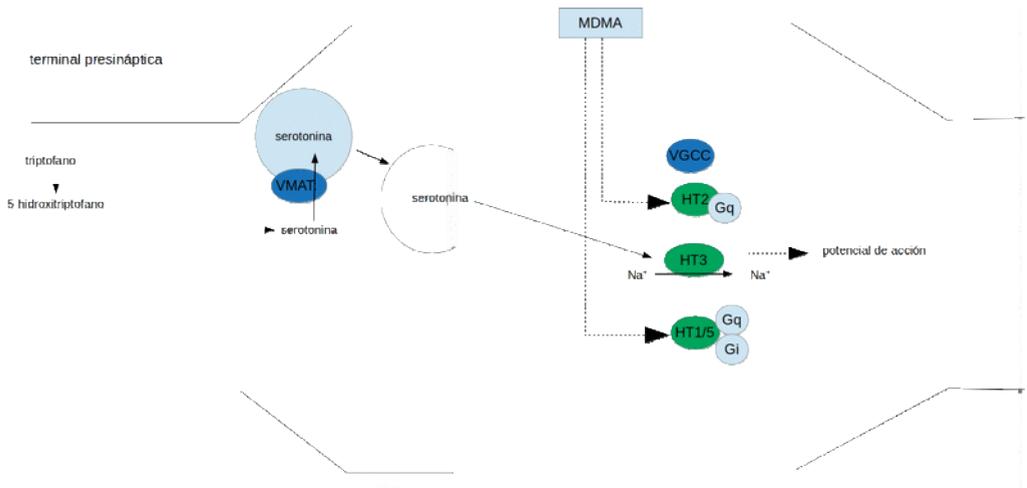


Figura 13.18

La MDMA se absorbe muy bien desde el tracto gastrointestinal y atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Presenta numerosos metabolitos, algunos de ellos carecen de actividad y otros poseen un perfil neurotóxico distinto al del compuesto original. La MDMA se metaboliza en el hígado mediado por CYP, y el CYP2D6 desempeña un papel importante en los seres humanos, Figura 13.19. Esta enzima produce una O-desmetilación, eliminando el grupo metilo unido al grupo amino. Otras enzimas CYP que contribuyen al metabolismo de MDMA son CYP2B6 y COMT. La MDMA se metaboliza a través de dos vías metabólicas principales, puede sufrir O-desmetilación seguida de metilación catalizada por catecol-O-metiltransferasa (COMT) y / o conjugación glucurónido/sulfato, para dar los compuestos HHMA, HMMA y sus respectivos glucurónidos. Por el contrario, también puede sufrir N-desalquilación y luego O-demetilación y acción de la COMP para dar los compuestos MDA, HHA, HMA y sus respectivos glucurónidos. Por desaminación y oxidación a los correspondientes derivados del ácido benzoico conjugados con glicina. Su excreción se produce por vía renal. Presenta una vida media de 6 a 10 hs, los primeros efectos aparecen entre los 20 y 60 minutos alcanzando su pico entre los 60 y 90 minutos y suelen durar de 3 a 5 hs.



### 13.5. Síndrome de abstinencia

El consumo de cualquiera de las sustancias que mencionamos en este capítulo y de las que no fueron mencionadas puede llevar al desarrollo de dependencia, derivada de un uso excesivo de la sustancia, lo cual provoca consecuencias negativas significativas durante un largo período y a pesar de ello el consumo se mantiene (también puede ocurrir en un consumo continuado pero episódico). En gran parte este efecto negativo se debe a la inducción de tolerancia que suelen provocar las sustancias de abuso sobre el organismo. La tolerancia es el proceso por el cual una persona que consume una determinada sustancia siente la necesidad de incrementar dicho consumo para poder conseguir el mismo efecto que tenía al principio.

Cuando un individuo que lleva un tiempo consumiendo este tipo de sustancia abandona repentinamente su administración puede presentar el denominado síndrome de abstinencia, el cual es un conjunto de síntomas físicos y psicológicos que presenta la persona dependiente de una sustancia cuando cesa el consumo de la misma de forma brusca o la cantidad consumida es insuficiente. Suele aparecer a las pocas horas del último consumo. Sus características, intensidad y duración dependen del tipo de sustancia administrada.

En el caso del alcohol los síntomas de abstinencia alcanzan su punto máximo en 24 a 72 horas, pero pueden continuar durante semanas. Estos incluyen Sudoración, piel fría y húmeda midriasis, dolor de cabeza, insomnio, disminución del apetito, náuseas y vómitos, palidez, aumento de la frecuencia cardíaca, temblores y ansiedad. Algunos individuos pueden experimentar un cuadro más grave denominado delirium tremens el cual puede presentarse con alucinaciones, alucinaciones y confusión intensa.

En el caso del síndrome de abstinencia por cocaína a menudo no presenta síntomas físicos visibles algunos de los síntomas que puede presentar el individuo incluyen fatiga, ausencia de placer, ansiedad, irritabilidad, somnolencia y en ocasiones agitación o paranoia. El deseo de consumir y la depresión pueden permanecer por meses luego de suspender el consumo intenso por un período prolongado. En algunas personas, los síntomas de la abstinencia también pueden asociarse con ideas suicidas.

Por otro lado en el caso del MDMA no existen evidencias hasta el momento de que origine un problema importante de dependencia como sucede con otras drogas. Cuando la droga se consume con demasiada frecuencia se produce una disminución de los efectos placenteros y un incremento de los efectos desagradables. Esta circunstancia hace que disminuya el incentivo a usar la droga. Este mismo fenómeno se ha observado con los alucinógenos.

Finalmente en el caso del Cannabis algunos estudios arrojaron que algunos usuarios crónicos al suspender el consumo pueden presentar insomnio, agitación, pérdida del apetito e irritabilidad.

### **13.6. Bibliografía**

Goodman Gilman, A., & Gilman, L. S. (2011). Las bases farmacológicas de la terapéutica (12ª ed.). México, D.F.: McGraw-Hill.

Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). Rang y Dale farmacología (8.ª ed.). Barcelona: Elsevier España.

Barret, K, E & Barman, S, M & Boittano, S & Brooks, H. (2012). Ganong Fisiología Médica (24º ed.) . México, D. F.: McGRRAW-HILL.

Asociación Americana de Psiquiatría (5º ed). (2013). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Estados Unidos: Panamericana.

Kosten , T. (2018). Generalidades sobre los trastornos relacionados con sustancias. 2021, 26 de marzo, de MDS Manuals Recuperado de <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastornos-relacionados-con-sustancias/generalidades-sobre-los-trastornos-relacionados-con-sustancias?query=Adicci%C3%B3n>

Díaz Mendez, M & Romero Torres, B & Cortés Morelos, J & Ruíz-Contreras, A & Próspero García, O. (2017). Neurobiología de las adicciones. 2021, 26 de marzo, de Scielo Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422017000100006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422017000100006&script=sci_arttext)

Longo, D.L. (2016). El modelo cerebral de la adicción. 2021, 26 de marzo, de Intramed Recuperado de <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=88448>

Mendez Diaz, M. (2010). El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. 2021, 26 de marzo, de Scielo Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0185-33252010000500009&lng=es&nrm=iso#:~:text=A%20este%20sistema%20se%20le,est%C3%A1n%20las%20drogas%20de%20abuso.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0185-33252010000500009&lng=es&nrm=iso#:~:text=A%20este%20sistema%20se%20le,est%C3%A1n%20las%20drogas%20de%20abuso.)

Pineda-Ortiz, J & Torrecilla-Sesma, M. (1999). Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. 2021, 26 de marzo, de Elsevier Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-mecanismos-neurobiologicos-adiccion-drogas-130106>

Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M. DrugBank 5.0: una actualización importante de la base de datos de DrugBank para 2018. *Nucleic Acids Res.* 2021, 26 de marzo. Doi: <https://10.1093/nar/gkx1037>

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, BA, Thiessen, PA, Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J. y Bolton, EE (2019). PubChem en 2021: nuevo contenido de datos e interfaces web mejoradas. *Investigación de ácidos nucleicos*, 49 (D1), D1388 – D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>

Colado, ML. (2008). Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. 2021, 26 de marzo, de Elsevier Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-extasis-mdma-drogas-diseno-estructura-13128592>

Metabolismo de la cocaína. [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/12431/5/2012\\_RafaelFeitosadaSilva.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/12431/5/2012_RafaelFeitosadaSilva.pdf)

## 14. TÓXICOS ENDÓGENOS Y EXÓGENOS

Linda Weng

El ser humano está en constante intercambio con el medio que lo rodea. No pocas veces, nos encontramos frente a agentes injuriantes que pueden provenir desde el interior o del exterior. Frente a estos, el organismo puede defenderse de distintas maneras pero cuando los mecanismos compensatorios se agotan, se ingresa en un círculo vicioso que posiblemente determine la muerte.

### 14.1. Tóxicos endógenos

#### 14.1.1 Amonio

Las vías metabólicas empleadas para eliminar el grupo nitrogenado proveniente de los aminoácidos comprenden reacciones de transaminación, desaminación y la formación de urea. En la Figura 14.1 se muestran estos procesos resaltados en diferentes colores

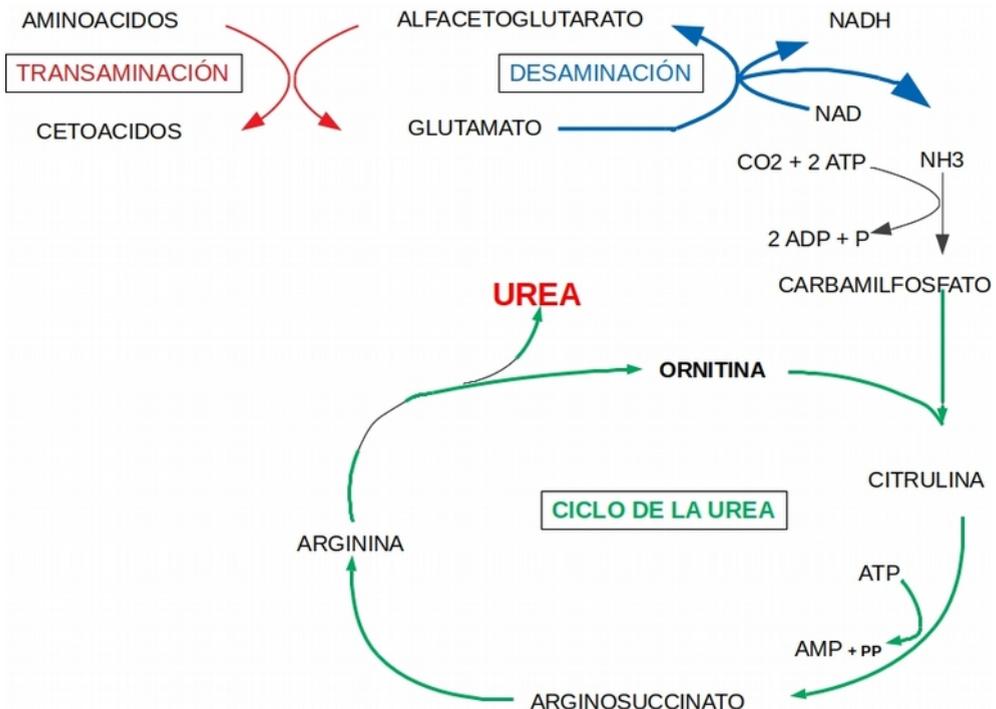


Figura 14.1

Las transaminaciones se encargan de transferir el grupo amina de un aminoácido hacia un cetoácido, que habitualmente es el alfa-cetoglutarato, para formar

glutamato, que es también un aminoácido. Luego, el glutamato pasa por el proceso de desaminación y se obtiene alfa-cetoglutarato y amoníaco. Esta es la mayor fuente de amoníaco (NH<sub>3</sub>) en el cuerpo. También se produce amoníaco por la acción de la microbiota intestinal sobre el alimento nitrogenado (carnes rojas, pescados, leche, huevo, lentejas, etc). El amoníaco entra a la circulación portal y gran parte se elimina en el hígado para evitar daños en el sistema nervioso que puede tener un desenlace fatal.

Una de las maneras para eliminar el amoníaco es mediante la formación de glutamina. El amoníaco, por medio de la glutamina sintetasa, se une al glutamato. Es una reacción irreversible a expensas de la hidrólisis de ATP a ADP + Pi, Figura 14.2. La glutamina sintetasa se encuentra en hígado, músculo, riñón y cerebro.

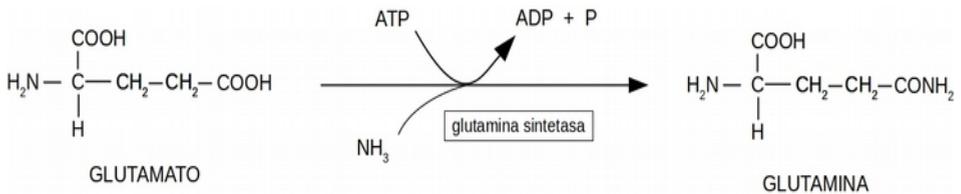


Figura 14.2

Luego, mediante la enzima glutaminasa, la glutamina se hidroliza para dar ácido glutámico y amoníaco. La isoenzima 2, glutamina sintetasa 2, Se expresa en prácticamente todos los tejidos del organismo. Contrariamente, la glutamina sintetasa 2, si bien se expresa algo en los tejidos tiene máxima expresión en riñón y juega un rol preponderante en la regulación del pH y la excreción de amoníaco, Figura 14.3.

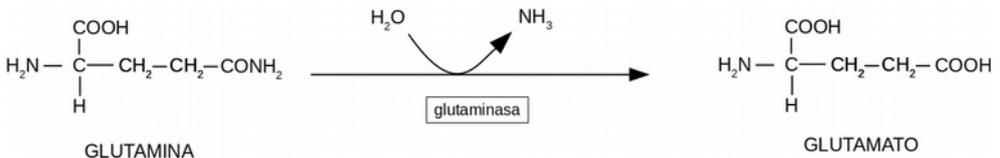


Figura 14.3

A nivel renal juega un papel clave en la eliminación de amoníaco, ya que el amoníaco generado por ser relativamente liposoluble atraviesa las membranas y puede difundir hacia el ultrafiltrado renal, donde capta protones, especialmente en estado de acidosis, formando amonio. Esta estructura al tener carga positiva, tiene menos capacidad de atravesar membranas, quedando así atrapado en el ultrafiltrado y es eliminado finalmente en la orina. El glutamato resultante, puede retornar a la sangre y ser utilizado nuevamente para la formación de glutamina, Figura 14.4.

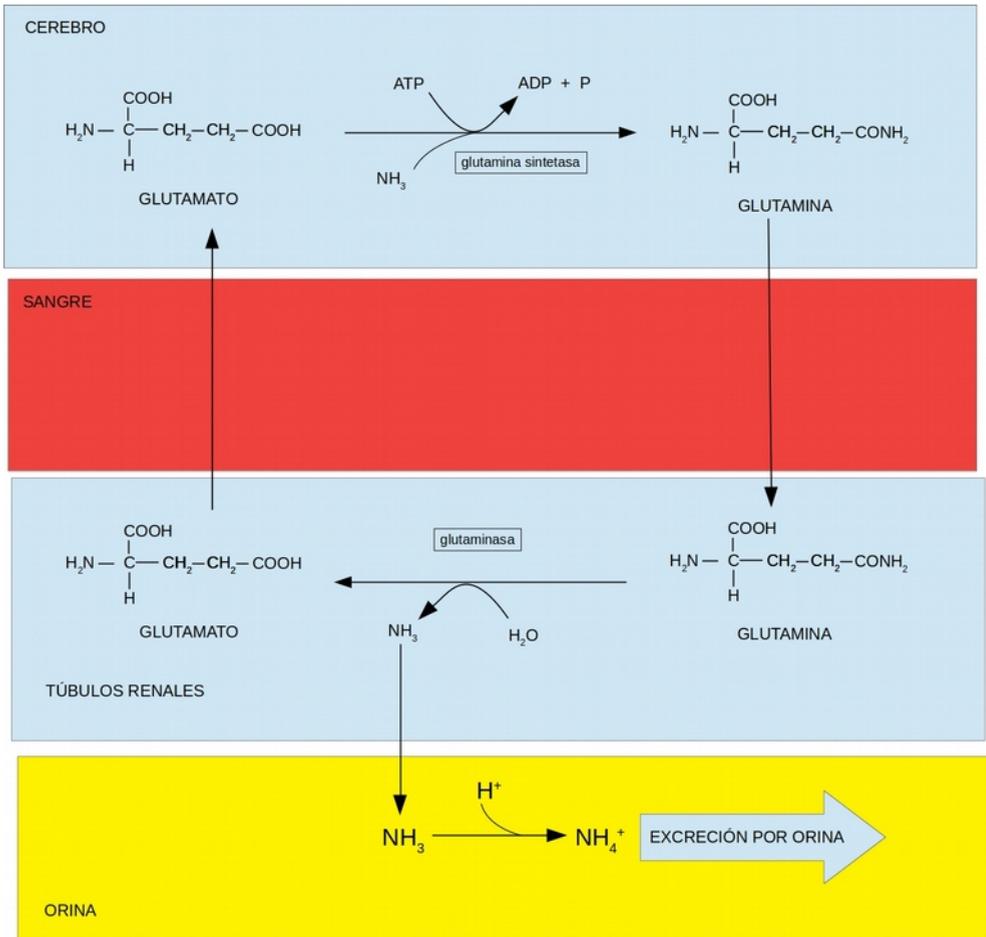


Figura 14.4

Juega un rol menos importante en la eliminación de amoníaco la enzima asparagina sintetasa, que en seres humanos utiliza glutamina como dador de grupo amino y tiene un rol importante en cerebro, Figura 14.5. Luego asparagina puede hidrolizarse a aspartato por la enzima asparaginasa que tiene expresión renal y generar amoníaco para su excreción por orina

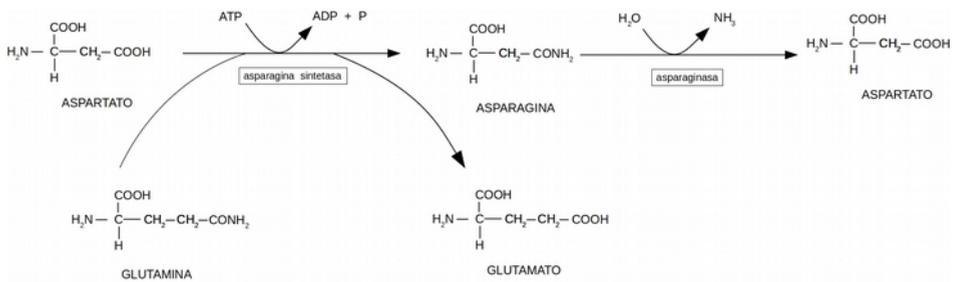


Figura 14.5

La asparagina puede ser luego degradada a aspartato por la enzima asparaginasa, aunque su rol no sería tan importante como el de la glutaminasa, debido a que no tiene una gran expresión a nivel renal

Gran parte del amoníaco se convertirá en urea en el hígado a través del ciclo de la urea. El ciclo de la urea, Figura 14.1, es una vía metabólica que utiliza carbamil fosfato y por unión con la ornitina forma citrulina en una reacción catalizada por la enzima carbamil fosfato sintetasa, Figura 14.6. El carbamil fosfato utilizado en la reacción anterior utiliza el amoníaco generado por la desaminación oxidativa del glutamato y además utiliza dióxido de carbono y dos moléculas de ATP. La ornitina se une luego a aspartato para formar argininosuccinato en una reacción dependiente de ATP y catalizada por la enzima argininosuccinato sintetasa. El arginino succinato se degrada para dar fumarato y arginina en una reacción catalizada por la enzima arginino succinato liasa o arginino succinasa. Finalmente la arginina se transforma en urea por la catálisis de la enzima arginasa, que también general ornitina que puede reiniciar el ciclo.

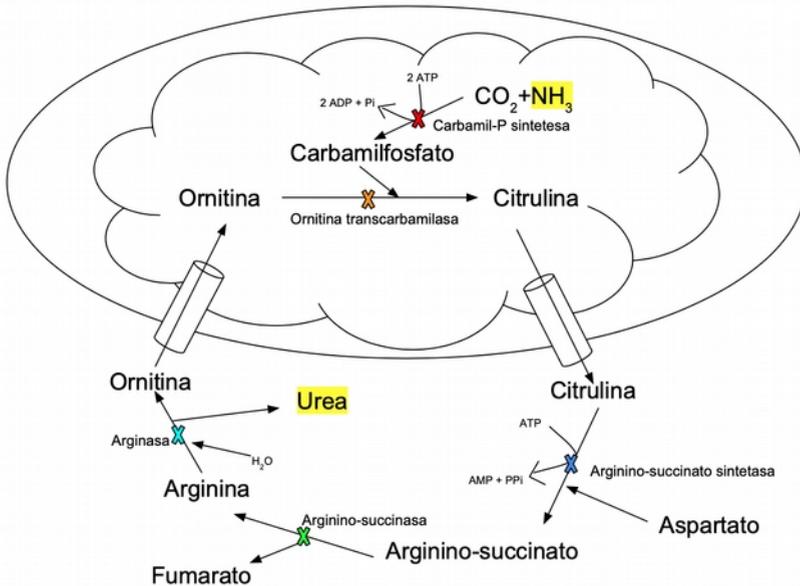


Figura 14.6

Una persona adulta elimina diariamente entre 25 y 30 gramos de urea diarios por orina, lo que representa el 90% del nitrógeno total excretado.

- ✗ Hiperamoniemia tipo I
- ✗ Hiperamoniemia tipo II (ligada al X)
- ✗ Citrulinemia
- ✗ Argininosuccínico aciduria
- ✗ Argininemia

Figura 14.7

Existen alteraciones genéticas que causan deficiencias de ciertas enzimas claves para la correcta función del ciclo de la urea. La deficiencia de la enzima carbamilo-fosfato sintetasa produce una patología conocida como Hiperamoniemia tipo I. El déficit de ornitina transcarbamilasa se asocia a la hiperamoniemia tipo II, ligada al cromosoma X. La deficiencia de la enzima argininosuccinato sintetasa produce la patología conocida como citrulinemia y el déficit de la argininosuccinasa la Argininosuccínico aciduria. Por último el déficit de arginasa produce deficiencia en la degradación de arginina, que se conoce como argininemia. El déficit de ornitina transcarbamilasa es la más frecuente entre estas patologías. En la Figura 14.6 se indican estas deficiencias con una cruz y en la Figura 14.7 se

indica el nombre de la patología asociada a cada déficit enzimático. Al bloquear la síntesis de urea, se acumula amoníaco en el cuerpo. Si se trata de una deficiencia total de cierta enzima, es incompatible con la vida. Si se trata de una deficiencia parcial, puede causar retardo mental y otros trastornos. En caso de deficiencia de arginasa, se producirá un cuadro de retardo mental progresivo.

El cuadro siguiente sintetiza las patologías descriptas

Enfermedad	Enzima defectuosa	Producto acumulado
Hiperamoniemia tipo I	Carbamilfosfato sintetasa I	Amoníaco, glutamina y alanina
Hiperamoniemia tipo II (ligada al X)	Ornitina transcarbamilasa	Amoníaco, glutamina y ácido orótico
Citrulinemia	Argininosuccinato sintetasa	Citrulina
Argininosuccínico aciduria	Argininosuccinasa	Argininosuccinato
Argininemia	Arginasa	Arginina

La hiperamoniemia también puede ser consecuencia de una insuficiencia hepática grave que puede terminar en encefalopatía.

A pH fisiológico, el amoníaco capta un protón y se convierte en ion amonio ( $\text{NH}_4^+$ ), la relación  $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$  es de 100/1. El amoníaco puede atravesar las membranas celulares pero el ion amonio no. Los niveles normales de amoníaco están alrededor de 0,18 mM; valores de 0,5 mM son patológicos y si llegan a 1 mM se asocia con convulsiones y coma.

La fisiopatología probablemente se deba a:

- acumulación de glutamina (sustancia osmótica que ingresa agua hacia el interior de la célula) en astrocitos principalmente y produce edema osmótico, aumento de PIC (presión intracraneal porque el SNC se localiza en un lugar no distensible) e hipoxia cerebral
- inhibición de la lanzadera malato-aspartato por la síntesis exagerada de glutamina que reduce los niveles de glutamato (al inhibir a la lanzadera, aumenta el lactato y disminuye el pH en el tejido nervioso)
- activación de la glucólisis por la estimulación de la fosfofructoquinasa por el amoníaco que aumenta el lactato
- inhibición del ciclo del ácido cítrico por la desviación de la transaminación hacia la formación de glutamato, esto deprime la actividad de esta vía de oxidación final

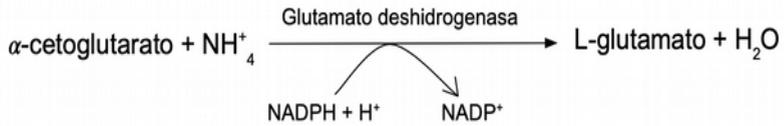


Figura 14.8

### 14.1.2 Bilirrubina

La bilirrubina es un compuesto que resulta del catabolismo del hemo. La bilirrubina se origina a partir del hemo por acción de la enzima hemo oxigenasa forma biliverdina y por la biliverdin reductasa forma bilirrubina. Este proceso se lleva a cabo preferentemente en células del sistema endotelial. La bilirrubina sale a la sangre y se liga preferentemente a la albúmina que actúa como transportador. Cuando llega al hígado, se separa de la albúmina y entra a la célula por difusión facilitada, mediada por el transportador bilitranslocasa. Luego se unen a la ligandina dentro de ella. Aquí, la bilirrubina es conjugada para convertirse en molécula hidrosoluble. Este proceso ocurre en el REL y consiste en la adición de ácido glucurónico. Para esto, se necesita glucuronil transferasa y ácido UDP glucurónico. Así se forma mono o diglucurónido de bilirrubina y se excreta hacia los conductillos mediante transporte activo (MRP-2), pasando a formar parte de la bilis, Figura 14.9.

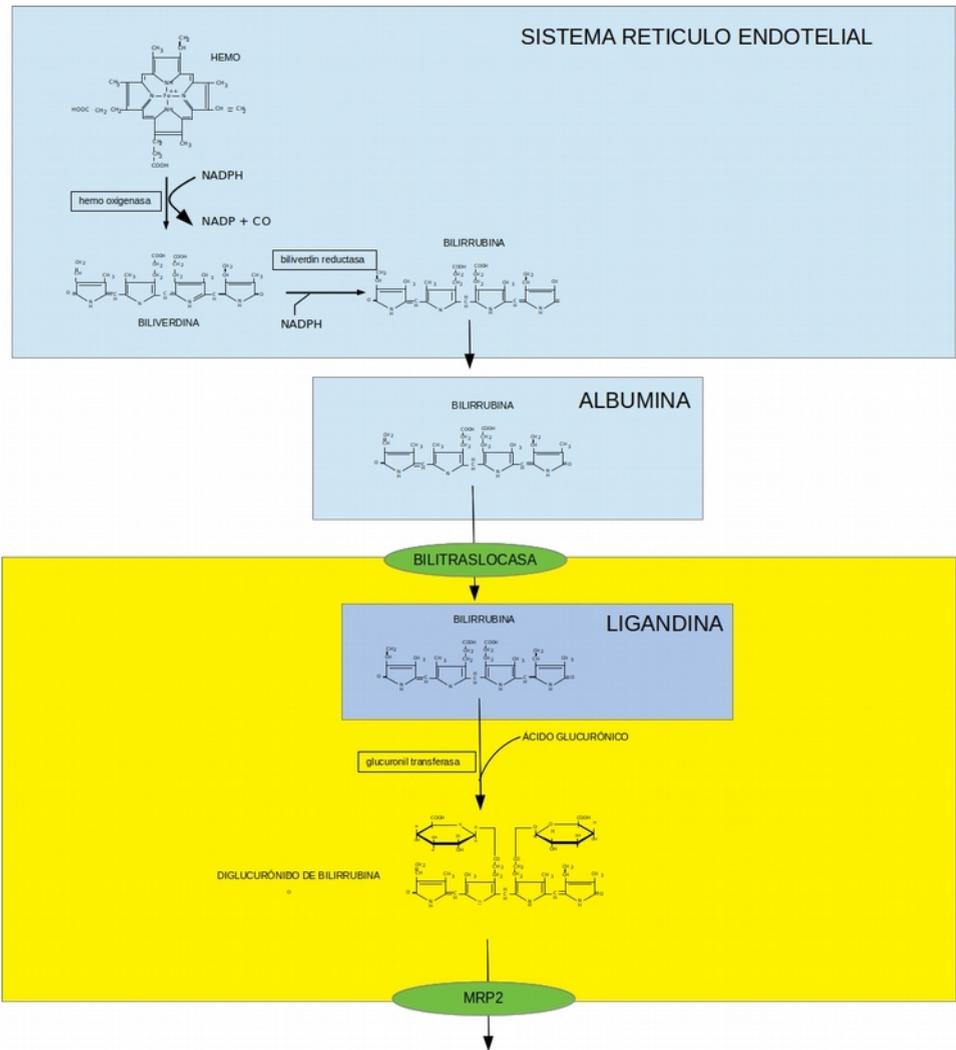


Figura 14.9

La bilirrubina originada en el sistema retículo endotelial se conoce como bilirrubina indirecta, libre o no conjugada, que por su carácter hidrofóbico viaja en sangre unido a proteínas. Contariamente, la bilirrubina unida a uno o dos ácidos glucurónicos se la conoce como bilirrubina conjugada o bilirrubina directa y tiene un mayor carácter hidrofílico que la bilirrubina libre. La suma de la bilirrubina directa e indirecta se conoce como bilirrubina total.

En la Figura 14.10 se describe el mismo proceso haciendo hincapié en algunas estructuras celulares y subcelulares.

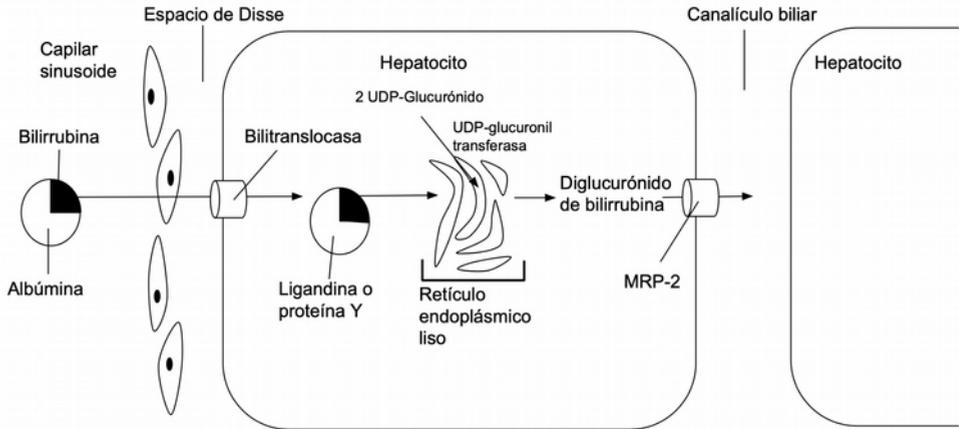


Figura 14.10

Por diversas causas, la bilirrubina directa o la bilirrubina indirecta puede aumentar por encima de los niveles considerados normales. Se consideran valores normales para la bilirrubina total, valores inferiores 1.2 mg/dl. Para la bilirrubina directa los valores normales son menores a 0.3 mg/dl. Los valores de la bilirrubina indirecta resultan de la diferencia entre estos dos valores, por lo que se consideraría normal valores inferiores a 1 mg/dl.

Existen múltiples causas de la hiperbilirrubinemia que luego se manifestará como ictericia. La ictericia es la coloración amarillenta de piel y mucosas causadas por la elevación de bilirrubina en el cuerpo.

Para facilitar la comprensión, se los puede dividir en tres grupos: causas prehepáticas, hepáticas y poshepáticas; y, a su vez, según el tipo de bilirrubina que eleva: bilirrubina directa (BD) e indirecta (BI).

Dentro de las causas prehepáticas, están las anemias hemolíticas autoinmunes o, en el recién nacido, por incompatibilidad sanguínea, hemólisis masiva por distintas causas (metabólicas, infecciosas, traumáticas, etc.). Estas afecciones elevan la bilirrubina indirecta porque al destruirse los glóbulos rojos, la hemoglobina que previamente estaba adherida a ella también sufre degradación. La globina se hidroliza a aminoácidos y el hemo entra en catabolismo en el SRE (sistema retículo endotelial). De esta manera, aumenta la bilirrubina indirecta que se halla unida a la albúmina.

Dentro de las causas hepáticas se las puede subdividir según el sitio de afección y según el tipo de bilirrubina que se eleva. Si se eleva la BI, se sospecha que la alteración está a nivel de la captación de bilirrubina (síndrome de Gilbert) o en su conjugación (síndrome de Crigler-Najjar o ictericia fisiológica del recién nacido) ya que son alteraciones que se dan previo, o en el momento de la conjugación de

la bilirrubina. Si se eleva la BD, quiere decir que el proceso de la conjugación ha sido completado de manera exitosa. Entonces, puede ser debido a alguna alteración en el transporte y la excreción (síndrome de Dubin-Johnson y síndrome de Rotor), obstrucción de la vía biliar intrahepática (cirrosis biliar), afección del hepatocito (hepatitis por causas varias como virus de las hepatitis A, B, C, D y E, por parásitos, por tóxicos, etc.).

Dentro de las causas poshepáticas, que elevan la BD, se puede mencionar las causas obstructivas que pueden ser por cálculos biliares extrahepáticos y por cáncer de cabeza de páncreas. De este modo, la bilirrubina es conjugada y soluble. Por lo tanto, se observará el cambio de color en la orina.

Es importante destacar que aquí solamente se mencionan algunas de las causas más frecuentes de ictericia.

### Síndromes hereditarios

El síndrome de Gilbert es una alteración autosómica recesiva. Se debe a la deficiencia de la enzima glucuroniltransferasa y defectos a nivel de la captación de bilirrubina, Figura 14.11. Generalmente, se detecta en jóvenes que presentan ictericia leve frente a episodios de estrés, ejercicio excesivo, insomnio, cirugías, etc.

El síndrome de Crigler-Najjar también es una alteración autosómica recesiva que produce deficiencia de bilirrubina-uridinadifosfato glucuroniltransferasa que sirve para catalizar la conjugación de la bilirrubina. Puede ser tipo I (deficiencia total) o tipo II (deficiencia parcial). El tipo I se diagnostica poco después del nacimiento y muchas veces termina en kernicterus (acumulación de la bilirrubina indirecta en el cerebro) y muerte. El tipo II es compatible con la vida y su manifestación clínica depende del grado de deficiencia.

El síndrome de Dubin-Johnson es una enfermedad autosómica recesiva y se trata de mutaciones homocigotas en el gen *ABCC2* que codifica el transportador de membrana apical ATP dependiente, MRP2.

El síndrome de Rotor es una enfermedad autosómica recesiva. Se caracteriza por defecto en la capacidad de almacenamiento hepático de la bilirrubina conjugada.

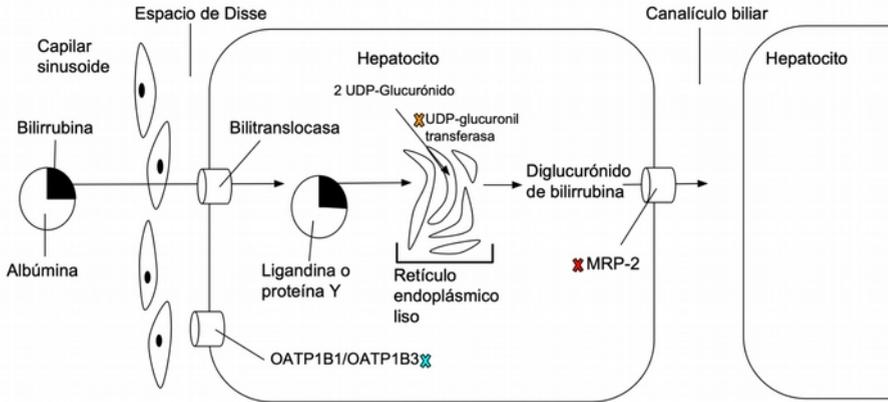


Figura 14.11. Ver Figura 14.12 por referencias

En la Figura 14.12 se indican las deficiencias en el procesamiento hepático de la bilirrubina

- ✂ Síndrome de Gilbert y Síndrome de Crigler-Najjar
- ✂X Síndrome de Dubin Johnson
- ✂ Síndrome de Rotor

Figura 14.12

La tabla siguiente resume los conceptos y tipos de ictericia

Lugar de afección	BD/BI	Mecanismo	Causas
Prehepática	↑BI	Sobreproducción	Anemia hemolítica autoinmune o por incompatibilidad en el recién nacido Deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa Infecciones Traumatismo
Hepática	↑BI	↓Captación	Síndrome de Gilbert
		↓Conjugación	Síndrome de Crigler-Najjar tipo I o II Ictericia fisiológica del recién nacido
	↑BD	Alteración en el transporte y almacenamiento	Síndrome de Dubin-Johnson Síndrome de Rotor
		Obstrucción de la vía biliar intrahepática	Cirrosis biliar

		Injuria en el hepatocito	Hepatitis de causas varias
Poshepática	↑BD	Obstrucción biliar extrahepática	Cálculos biliares Cáncer de cabeza de páncreas

Cuando por algún motivo, la bilirrubina indirecta o no conjugada se encuentra en concentraciones elevadas puede ejercer efectos tóxicos en el organismo, en especial, el cerebro. Da lugar al kernicterus por daño a las mitocondrias de los astrocitos y neuronas e induce apoptosis. Esto se debe a que la fracción libre de bilirrubina, que no está unida a la albúmina, se adhiere a la membrana celular de la neurona e induce estrés oxidativo y falla energética. Estos cambios se ven reflejados no solamente en la neurona, sino que también en el endotelio vascular lo cual contribuye al daño sistémico hasta llegar a la muerte celular por activación de citoquinas inflamatorias.

### 14.1.3 Sorbitol

El sistema nervioso depende mayoritariamente de la glucosa para ejercer sus funciones y la incorpora mediante la expresión de proteínas GLUT 1 (barrera hematoencefálica), GLUT 3 (neuronas, es el principal transportador) y GLUT 5 (en cerebro). Gracias a estos transportadores, la glucosa puede atravesar con facilidad las membranas celulares.

Sin embargo, frente a enfermedades que causan hiperglucemia, el sistema nervioso se ve perjudicado por la entrada masiva de glucosa a su interior.

En estados normoglucémicos, la aldosa reductasa tiene baja afinidad por la glucosa. El KM de esta enzima por la glucosa tiene un valor aproximado a 70 mM. En condiciones de normoglucemia, la concentración sanguínea de glucosa es aproximadamente 5 mM, por lo que el valor está muy por debajo del KM de la enzima, por lo cual su actividad es despreciable. Pero en estados hiperglucémicos, como en la diabetes mal controlada, esta enzima aumenta su actividad por la glucosa y lo transforma en sorbitol. En este paso, utiliza un NADPH y queda NADP<sup>+</sup>. Luego, este sorbitol, por medio de la sorbitol deshidrogenasa, se convierte en fructosa y entra a la vía de la glucólisis. Esta vía se llama vía sorbitol aldosa reductasa, Figura 14.13.

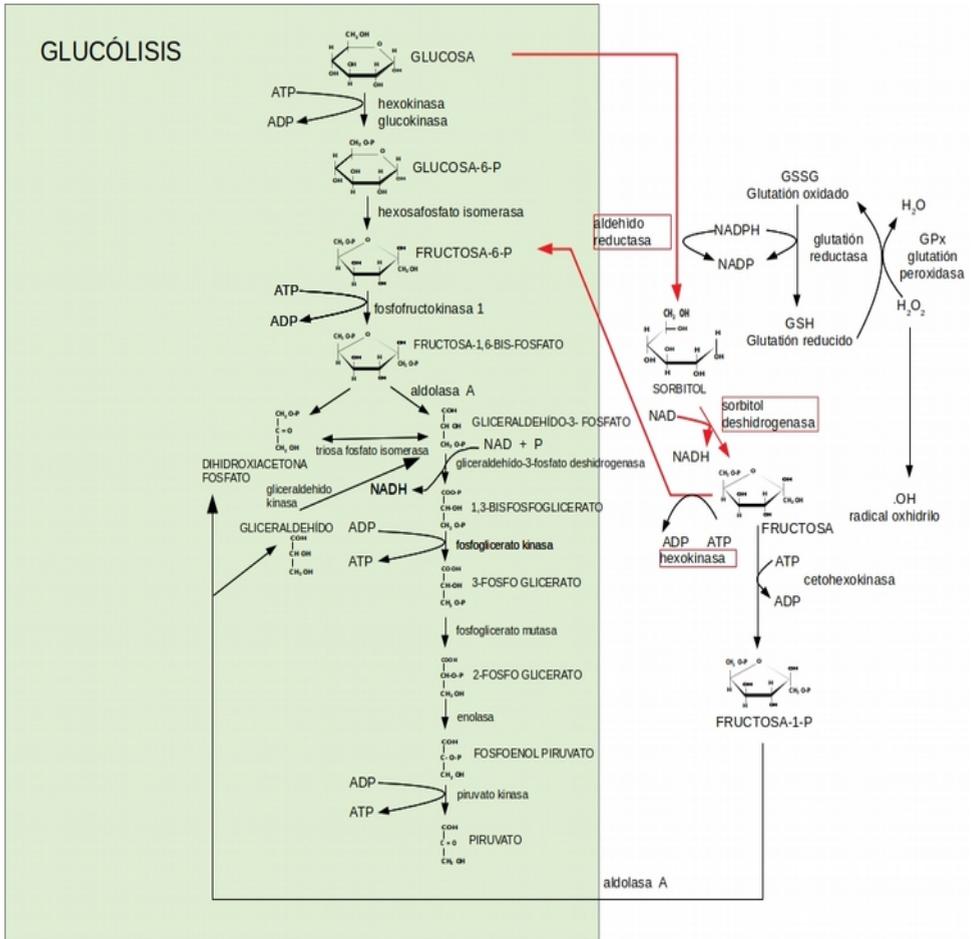


Figura 14.13. En rojo la vía sorbitol aldosa reductasa y su relación con la glucólisis (recuadro verde claro)

El sorbitol, al ser un componente osmótico, atrae agua hacia el compartimiento intracelular y causa edema celular. Sin embargo, no es el único mecanismo que entra en juego para llevar a la muerte de la célula. Por la disminución de NADPH, disminuye el glutatión reducido que es un antioxidante. Como se ve en la Figura 14.13, el NADPH es utilizado por la enzima glutatión reductasa para transformar el glutatión oxidado (GSSG) en glutatión reducido (GSH), que es el sustrato de la glutatión peroxidasa para poder eliminar el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Al consumirse el NADPH en la reacción de formación de sorbitol, faltará GSH y por ende se acumulará peróxido de hidrógeno y aumentará la producción de radical oxidrilado desencadenando un aumento del estrés oxidativo. Este, no solo es una defensa ante las especies reactivas de oxígeno, sino que también sirve para la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos,

lipoxinas) y la desintoxicación de sustancias. A su vez, disminuye la formación de metahemoglobina en los glóbulos rojos dado que el 95% de las metahemoglobina reductasas es NADPH dependiente y gracias a esta enzima se logra mantener el equilibrio entre hemoglobina-metahemoglobina. A diferencia de la hemoglobina que posee el  $\text{Fe}^{2+}$  en estado ferroso, la metahemoglobina posee el  $\text{Fe}^{3+}$  en estado férrico. Esto hace que incremente su afinidad hacia el oxígeno y no lo libere hacia los tejidos.

Además, en estados hiperglucémicos crónicos, hay disminución del mioinositol, de diacilglicerol y sin este, la bomba de Na-K ATPasa no funciona. Por todos estos motivos, la neurona termina con edema celular y probablemente, también muerte de la célula.

## 14.2. Tóxicos exógenos

### 14.2.1 Organofosforados

Los organofosforados son un grupo de sustancias orgánicas derivadas del fósforo. Tienen múltiples aplicaciones y utilidades. Han sido empleados como armas de guerra química, aditivos del petróleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermeabilizantes, ablandadores de plásticos, fungicidas, insecticidas, entre otros. Muchos casos de intoxicaciones ocurren en el ámbito de la agricultura por su empleo como insecticida o por intentos de suicidios. Produce en el cuerpo humano síntomas colinérgicos característicos por su acción anticolinesterásico.

Su estructura química está compuesta por un átomo de fósforo que, puede estar unido a cuatro átomos de oxígeno o, a tres de oxígeno y uno de azufre. Una de las uniones con el oxígeno es débil y por lo tanto se puede separar y así liberar el fósforo. Este último se asocia a la acetilcolinesterasa e inhibe tanto su acción como su regeneración.

Las vías de absorción de los organofosforados son varias. Puede ser por inhalación, ingestión o a través de la piel sana. Entre ellas, la vía más rápida para producir el síndrome colinérgico es la inhalación. Una vez que se absorbe, gracias a su liposolubilidad se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo. Se acumulan en tejidos grasos y son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria. Se metaboliza principalmente en el hígado y se transforma en compuestos hidrosolubles para facilitar su eliminación y excreción. En cuanto al mecanismo de acción, los organofosforados fosforilan la enzima acetilcolinesterasa. De esta manera, pierden su función enzimática y se produce acumulación de acetilcolina que sobreestimula a los receptores muscarínicos y nicotínicos del SNA, del SNC y del SNP. Actúa en la unión neuromuscular, en las fibras preganglionares del sistema simpático y en las fibras pre y post ganglionares del sistema parasimpático.

Los síntomas de la intoxicación aguda pueden aparecer en cuestión de minutos u horas según vía de exposición, solubilidad del compuesto, cantidad de tóxico, estabilidad del enlace organofosforo-AChE, “envejecimiento” o no de la enzima fosforilada, susceptibilidad del individuo y sus antecedentes. En orden de rapidez de la aparición de síntomas, el primero es la vía inhalatoria, luego la vía digestiva y por último, vía dérmica.

Los síntomas que dan se pueden agrupar en tres grupos, ilustrado a continuación.

Efectos muscarínicos	Efectos nicotínicos	Efectos en el SNC
Visión borrosa Miosis Hiperemia conjuntival Rinorrea Broncorrea Sialorrea Bradicardia Broncoespasmo Cianosis Diaforesis Náuseas Vómito Cólico abdominal Diarrea Incontinencia de esfínteres	Vasoconstricción periférica Calambres Mialgias Fasciculaciones Debilidad Parálisis flácida Hiperglicemia	Cefalea Ansiedad Irritabilidad Confusión Alteración del estado de la conciencia Ataxia Depresión respiratoria Convulsiones

También puede darse un cuadro denominado síndrome Intermedio que aparece luego de los síntomas agudos pero antes de la neuropatía retardada. Este síndrome se caracteriza por la debilidad muscular, con compromiso del sistema respiratorio, disminución o ausencia de reflejos miotendinosos y compromiso de pares craneales (principalmente el sexto). Los agentes más asociados a la aparición de este síndrome son: fention, dimetoato, monocrotofos y metamidofos.

La neuropatía retardada puede darse entre una a cuatro semanas post intoxicación aguda. Produce una polineuropatía predominantemente motora, de tipo flácido, con manifestaciones sensoriales, ataxia, hipotrofia muscular, hiporreflexia, calambres, parestesias, dolor neuropático, e hipoestesia. La recuperación puede ser total o parcial entre 6 a 12 meses con adecuada rehabilitación. La fisiopatología de este cuadro se da por la inhibición de la esterasa neurotóxica (NTE) y el incremento del  $Ca^{2+}$  intracelular por alteración de la enzima Calmodulina-quinasa II. Todo esto produce degeneración axonal. Los compuestos más asociados a la neuropatía retardada son: leptofox, mipafox, clorpirifox, triclorfón, fention y diazinón.

El diagnóstico de intoxicación aguda se establece por la historia clínica y por la sospecha de exposición al tóxico junto con un cuadro clínico compatible con el síndrome colinérgico. También pueden haber casos de intoxicación crónica con sintomatología más leve. En cualquiera de los casos, es recomendable solicitar la actividad de colinesterasa plasmática y eritrocitaria. Si bien sus valores varían bastante de una persona a otra, se toma como normal valores entre 3700 a 9700 UI/L para adultos (17 a 75 años); de 4660 a 9160 UI/L en niños (6 a 13 años); 3820 a 9100 UI/L en niñas (6 a 13 años).

Hay que tener en cuenta que el tiempo que transcurre desde la exposición hasta la muerte puede variar desde 5 minutos a 1 día y la causa de muerte es por insuficiencia respiratoria por laringoespasma, broncoconstricción, aumento de la secreción traqueobronquial y salival, alteración del control de los músculos respiratorios y depresión respiratoria central. Puede haber compromiso consecutivo del aparato cardiovascular con hipotensión e irregularidades en la frecuencia cardíaca.

Dicho esto, es importante utilizar la ventilación pulmonar asistida para evitar todos estos efectos.

#### **14.2.2 Monóxido de carbono**

El monóxido de carbono (CO) es un gas tóxico que se dispersa con facilidad por ser menos denso que el aire. Es inodoro, incoloro y no irrita a las mucosas por lo que pasa desapercibido fácilmente. Las fuentes de CO suelen ser calefacción, gases de motor, humo de incendios, entre otros artefactos de gas defectuosos o mal instalados.

Cuando se inhala CO, a través de las membranas alveolares se combina con la hemoglobina y la citocromo c oxidasa. Lo cual afecta el transporte de oxígeno y deteriora la función mitocondrial. Esto ocurre por la mayor afinidad de la hemoglobina al CO que al oxígeno. Su vía principal de eliminación es la respiración. Su vida media oscila entre 3 a 4 horas.

La fisiopatología de esta intoxicación se explica por la unión del CO a la hemoglobina que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, lo que además de impedir el transporte de oxígeno, impide la transferencia de oxígeno hacia los tejidos.

De esta manera, no se produce la respiración celular y causa la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que lleva a la necrosis neuronal y apoptosis. Además, provoca inflamación que daña principalmente al sistema nervioso y cardíaco por su mayor afinidad por la mioglobina cardíaca que por la hemoglobina. Esto se traduce como arritmias, dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca: empeora la oxigenación tisular, causa depresión miocárdica e hipotensión.

Síntomas según concentración y tiempo de exposición al monóxido de carbono (CO)

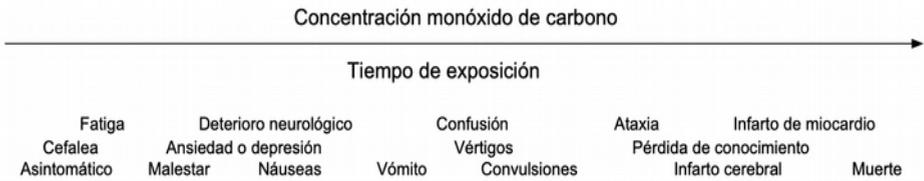


Figura 14.14

La severidad de la intoxicación depende de factores como magnitud y tiempo de exposición, la frecuencia y la profundidad de la respiración, el volumen minuto cardíaco y la actividad metabólica. Es importante destacar que la gravedad de la intoxicación tiene mejor correlación con su unión a hemoproteínas más que hemoglobina.

La clínica de la intoxicación por CO se caracteriza por síntomas neurológicos como cefalea constrictiva frontal con latido perceptible de la arteria temporal, estado de somnolencia, mareos y movimientos torpes.

Como consecuencia de la hipoxia, se produce vasodilatación compensadora que, junto con la mala perfusión, favorecen el pasaje de líquido al intersticio del tejido nervioso provocando edema cerebral. Este cuadro se presenta como síndrome de hipertensión endocraneana, caracterizado por náuseas y vómitos en chorro. Suele acompañarse de diarreas.

Si se trata de un cuadro severo, puede llegar a dar desmielinización y signos de necrosis focal (especialmente en el globus pallidus). Puede acompañarse de convulsiones, depresión del estado de conciencia hasta coma profundo, junto con hiperreflexia e hipertermia. También puede haber rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda sea por efecto de hipoxia o por efecto del CO sobre las células.

El cuadro puede desencadenar muerte por paro cardiorrespiratorio.

El diagnóstico se hace con historia clínica y examen físico compatible junto con determinación de carboxihemoglobina (COHb). Son considerados valores elevados >3% en paciente no fumadores y de 7 a 10% en pacientes fumadores. Los síntomas como cefalea comienzan cuando superan el 10% y con niveles superiores a 20% ya comprometen el cerebro y el corazón.

Sin embargo, hay que destacar que niveles normales o bajos de COHb no descartan la posibilidad de intoxicación.

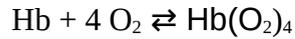
Hemoglobina

Es una molécula tetramérica: se trata de una asociación de 4 cadenas de aminoácidos.

Las cuatros cadenas se unen y forman un conjunto compacto, con una cavidad a lo largo del eje central de la molécula. Cada cadena forma un “nicho” donde se ubica

el hemo. Entre las cadenas diferentes, las uniones son mediante interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno; mientras que para las cadenas iguales, se establecen mediante puentes salinos.

Gracias a esta estructura, cada hemoglobina puede transportar a 4 moléculas de  $O_2$ .



Esta reacción depende directamente de la presión parcial del  $O_2$ . Si aumenta la presión parcial, se forma más oxihemoglobina; de lo contrario, si disminuye la presión parcial, se libera  $O_2$ . De esta manera cada célula puede recibir  $O_2$  según su necesidad.

Se dibuja la curva de disociación de la hemoglobina que demuestra la relación entre la tensión de oxígeno y la proporción de oxihemoglobina formada. A bajas presiones de oxígeno, la curva asciende poco, pero a medida que la  $PO_2$  aumente, la curva toma un ascenso de mucha pendiente hasta finalmente adoptar una curva sigmoidea. En la mioglobina, ocurre algo distinto, a bajas presiones, la curva ya asciende bruscamente.

La forma sigmoidea de la curva se explica porque cuando la hemoglobina está desoxigenada, las cuatro cadenas están “tensas” (T), lo que dificulta la unión de la molécula de  $O_2$ . Además, cuando el  $O_2$  no está unido, el átomo de  $Fe^{2+}$  está unido por su quinta posición de coordinación a la histidina F8 de las cadenas de globina y por este motivo, está desplazado del plano del hemo. Ahora cuando la molécula de  $O_2$  accede al sexto enlace coordinado, se tracciona el átomo de  $Fe^{2+}$  y lo ubica en el centro del anillo del hemo. Luego, como resultado de la tracción de la histidina, ocurre un cambio conformacional polipeptídico que facilitará la posterior adhesión del  $O_2$ . Este fenómeno se denomina efecto cooperativo o interacción hemo-hemo. A la hora de ceder una molécula de  $O_2$ , la hemoglobina vuelve a su forma T, lo que favorece la expulsión de los otros oxígenos.

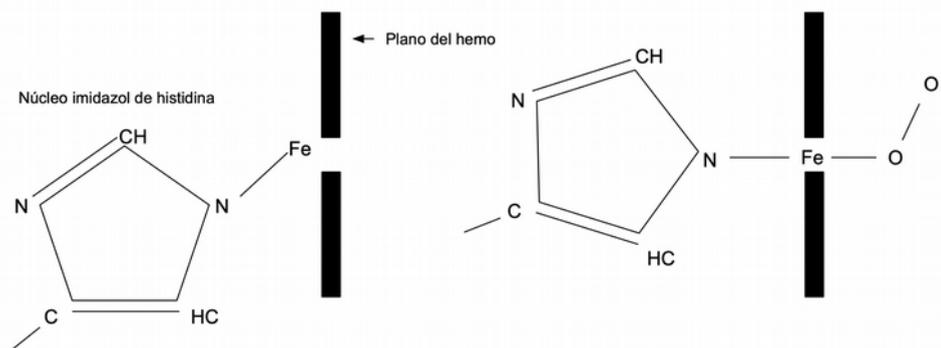


Figura 14.15

Esta curva se ve influenciada por distintos factores del organismo como el pH, la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PCO}_2$ ), presencia de compuestos orgánicos con fósforo y la temperatura. Frente a una disminución de pH y aumento de  $\text{PCO}_2$ , se produce el efecto Bohr que desvía la curva hacia la derecha porque favorece la conformación T de la molécula y disminuye la afinidad de la hemoglobina hacia el  $\text{O}_2$ . Así, la liberación de  $\text{O}_2$  se realizará con mayor facilidad.

Por otro lado, en los glóbulos rojos, encontramos al 2,3-bifosfoglicerato que se introduce la cavidad central de la molécula de Hb y establece enlaces con las cadenas para adoptar la forma “tensa (T)” de la Hb. Es otro mecanismo para facilitar la liberación de  $\text{O}_2$ . De lo contrario, cuando la Hb se oxigena, los puentes salinos se debilitan y la cavidad central se estrecha, lo que determina en el desplazamiento del BFG (se retorna a la forma R).

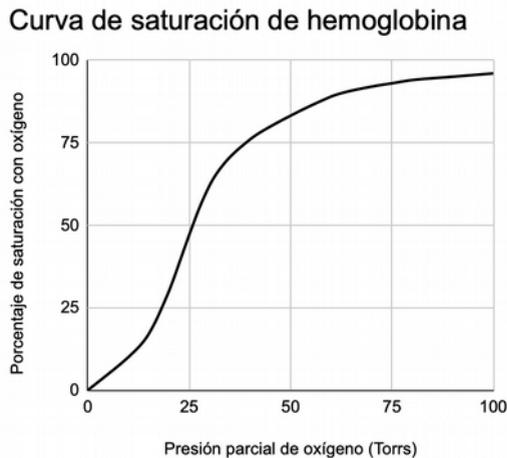


Figura 14.16

Hay distintos tipos de hemoglobina según la conformación de dos de sus cuatro cadenas.

En el adulto, se encuentran dos tipos de hemoglobina: 1) Hemoglobina A1 (formada por dos subunidades alfa y beta); 2) Hemoglobina A2 (formada por dos cadenas alfa y dos delta). Como se ve, hay dos cadenas alfa que están en todas las hemoglobinas y dos cadenas que varían.

En el recién nacido, está la hemoglobina fetal (dos cadenas alfa y dos gamma).

### 14.3. Bibliografía

Blanco, A., & Blanco, G. (2011). *Química Biológica* (9.ª ed.). Buenos Aires: Editorial El Ateneo. Goodman Gilman, A., & Gilman, L. S. (2006). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (11.ª ed.). Ciudad de México: McGraw-Hill.

- Fernández A., Daniel G., & Mancipe G., Liliana C., & Fernández A., Diana C. (2010). *Intoxicación por organofosforados*. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a09.pdf>
- Jiménez-Díaz, Manuel, & Schosinsky-Neveermann, Karl. (2000). *Valores de referencia de colinesterasa plasmática y eritrocítica en población costarricense. Comparación del desempeño clínico de ambas enzimas*. Recuperado de: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0253-29482000000200002](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482000000200002)
- García, Susana Isabel. (2014). *Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones por monóxido de Carbono*. Recuperado de: <https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/07/MONOXIDO-DE-CARBONO-10-3-2016.pdf>
- Torres M., Bruguera M.(2005). *Síndrome de Crigler-Najjar*. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-sindrome-crigler-najjar-13082251>
- Tholey Danielle. (2019). *Trastornos congénitos del metabolismo causantes de hiperbilirrubinemia*. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-hepáticos-y-biliares/aproximación-al-paciente-con-hepatopat%C3%ADas/trastornos-congénitos-del-metabolismo-causantes-de-hiperbilirrubinemia>
- Braunstein Evan M. (2020). *Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD)*. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hemólisis/deficiencia-de-glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa-g6pd>
- Braunstein Evan M. (2020). *Generalidades sobre la anemia hemolítica*. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hemólisis/generalidades-sobre-la-anemia-hemol%C3%ADtica>
- Marinel.lo Roura, J., Blanes Mompó, J., Escudero Rodríguez, J., Ibáñez Esquembre, V., & Rodríguez Olay, J. (2002). *TRATADO DE PIE DIABÉTICO* (1.ª ed.). Madrid: Centro de Documentación del Grupo Esteve. Recuperado de: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/capitulo\\_2.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/capitulo_2.pdf)  
<https://www.solvobiotech.com/transporters/oatp1b1>

## 15. DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DEL SISTEMA NERVIOSO

Silvina Patricia Vaquero

### 15.1. Introducción

Una forma de estudiar el sistema nervioso central es mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo, como estudiamos en la cuarta clase de este curso. Esto es muy útil ante la presencia de infecciones que puedan afectar al sistema nervioso central, como la meningitis, por ejemplo. También brinda información metabólica y química, que resulta fundamental para descartar o confirmar determinados cuadros. Sin embargo, las imágenes permiten estudiarlo de otra manera, ya que, gracias a ellas, se puede evaluar la forma, el tamaño, la ubicación de las estructuras que conforman el sistema nervioso central, así como la presencia de hemorragias o masas ocupantes, por citar solo algunos ejemplos.

### 15.2. Un poco de historia

En noviembre de 1895, un físico alemán, el doctor W. Röntgen, descubre los rayos X mientras efectuaba experimentos con tubos de vacío y un generador eléctrico. La primera radiografía que se conoce de este investigador es de la mano de su esposa en la que, además, se puede observar un anillo que llevaba colocado en su dedo anular. De esta manera se supo que los rayos X tienen la capacidad de atravesar diferentes estructuras, dejando una imagen impresa en una placa radiográfica que muestra diferentes densidades. Sus hallazgos le valieron recibir un Premio Nobel de Física en el año 1901, en “Reconocimiento a los extraordinarios servicios por el descubrimiento de los rayos X”, llamados así porque se desconocía su exacta naturaleza. Un dato interesante de este doctor en física es que su extremada humildad le permitió regalar su descubrimiento a la humanidad sin patentarlo, facilitando el acceso de este método por imágenes a toda la población mundial. Este hito dio comienzo a un largo recorrido de avances tecnológicos que posibilitó el desarrollo de múltiples métodos de diagnóstico por imágenes.

Otro momento importante en la historia de las imágenes sucedió con el hundimiento del transatlántico Titanic, en los albores del siglo XX. La gran cantidad de personas ahogadas hizo pensar en la necesidad de desarrollar algún instrumento capaz de detectar objetos bajo el agua, sentando las bases de lo que hoy conocemos como ecografía o ultrasonido.

Es a partir del desarrollo de la radiografía y la ecografía que se desarrollaron múltiples métodos que, hoy, permiten estudiar la morfología de nuestro

organismo, con una calidad y capacidad casi asombrosa. Recorramos juntos algunos de estos métodos por imágenes.

### **15.3. Métodos más usados en sistema nervioso central**

#### **15.3.1 Tomografía computada**

Es un estudio no invasivo y rápido. Comparada con la resonancia magnética, tiene mayor sensibilidad en mostrar imágenes óseas (fosa posterior, base del cráneo, conducto raquídeo, huesos de la calota), pero no es muy útil para evaluar el contenido, o sea, las estructuras que conforman el sistema nervioso.

Entonces, ¿dónde reside la importancia de este método comparado, por ejemplo, con una radiografía simple, que también evalúa el hueso? En que brinda imágenes muy útiles para detectar rápidamente la presencia de una hemorragia, secundaria a un traumatismo o la rotura de un aneurisma.

Como no necesariamente requiere la utilización de medios de contraste, puede ser favorable en pacientes con alergia a ellos o en quienes padecen insuficiencia renal. No obstante, puede utilizarse algún contraste, buscando tumores o abscesos encefálicos.

Las tomografías computadas más modernas pueden, incluso, reconstruir tridimensionalmente las imágenes que obtiene de los cortes que realiza, brindando, como es fácilmente deducible, una información mucho más completa y fidedigna de cómo se encuentran las estructuras que son estudiadas del cuerpo del paciente.

El tomógrafo, aparato que realiza las tomografías, es de gran tamaño, tiene forma de anillo, con un túnel en el centro donde se encuentra una mesa deslizante, sitio sobre el cual se coloca el paciente. Un tubo de rayos X y detectores electrónicos rota alrededor del cuerpo, captando las imágenes, que serán procesadas por un *software*, brindando información de extrema utilidad. Algunos tomógrafos realizan cortes más finos, lo que se conoce como tomografía multicorte o *multislice*. De esta manera, la información que se obtiene es más detallada que con las tomografías convencionales.

Los beneficios de este método son múltiples, entre los que se cuentan la exactitud de la información que ofrece, que no es un método invasivo, es indoloro, rápido, y tiene la capacidad de brindar imágenes detalladas del organismo. Al ser un método rápido, puede ser utilizado en la urgencia, por ejemplo, para detectar la rotura de un aneurisma, posibilitando el tratamiento que puede ser vital para el paciente. La exploración por tomografía de la cabeza se realiza en, aproximadamente, 10 minutos.

En contraposición, los riesgos de la tomografía incluyen el empleo de radiación X y que puede requerir inyección de medios de contraste endovenoso.

La principal limitación de esta técnica es que, comparada con la resonancia magnética, las imágenes que devuelve de los tejidos blandos, especialmente del cerebro, son menos precisas. Además, carece de sensibilidad para evaluar la inflamación de las meninges.

Para su interpretación es importante conocer el concepto de densidad en tomografía que, en términos generales, hace referencia a los diferentes tonos de gris, que obedece a la absorción de la radiación por parte del tejido. Las unidades de densidad en tomografía se denominan Unidades Hounsfield (UH), en honor al inventor de este método diagnóstico.

La menor densidad se encuentra en la grasa y el aire que, por lo tanto, se denominan hipodensos (se ven oscuros). En cambio, la sangre fresca, el hueso y los metales son hiperdensos (se ven claros), ya que presentan mayor densidad que los tejidos blandos, que se consideran isodensos, por tener la misma densidad que el agua, la cual, arbitrariamente, ha sido tomada como la densidad cero. Entonces, el aire tiene una densidad de, aproximadamente, -1000 UH y el hueso, +1000 UH. Con estas unidades, la computadora puede reconstruir la imagen, formando una matriz en la cual, cada pixel, está compuesto por un número de UH.

Si la tomografía va a requerir la inyección de un contraste, se debe incluir otro término a analizar, que es la ganancia de densidades. Esto es cuánto gana en densidad el tejido luego de recibir el contraste. Así, puede hablarse de que no hay reforzamiento (si permanece igual) o que sí existe un reforzamiento (si se modifica la densidad) y, a su vez, éste puede ser leve, moderado o intenso.

Representar cada UH con un color implica utilizar 2000 tonos de gris (de -1000 a +1000), pero esto no es útil al ojo humano, que no puede distinguir esa gama de colores. Es por esto que se utiliza el concepto de ventana, que consiste en agrupar diferentes densidades, relativamente cercanas entre sí, en un mismo tono de gris. Esto es realizado por el operador al momento de realizar la tomografía y se denomina selección de ventana, lo que permite mostrar solo la parte de la información que interesa para estudiar una determinada región anatómica. Por ejemplo, si se selecciona una ventana de 200 UH (de -100 a +100 UH), todo lo que tenga una densidad superior a +100 UH se verá con el mismo tono de blanco y todo aquello cuya densidad sea inferior a -100 UH, con el mismo tono de negro. Hablando de sistema nervioso, la ventana cerebral tiene una amplitud de +70 a +100 UH, aproximadamente, lo que favorece a la hora de diferenciar las estructuras cerebrales por el contraste que proporciona. La ventana ósea, que también es útil para evaluar el sistema nervioso central, se localiza alrededor de +300 a +1500 UH.

### 15.3.2 Resonancia magnética

Comparada con la tomografía, brinda mejor resolución de las estructuras nerviosas, con diferencia significativa en el estudio de nervios, lesiones del tronco encefálico, de la fosa posterior y de la médula espinal. A este nivel, en la tomografía suele haber artefactos que dificultan el correcto análisis de las imágenes.

La resonancia magnética es el método de elección para evaluar lesiones espinales que comprimen la médula (ej.: tumores, abscesos), detectar placas de desmielinización, edema cerebral -incluso subclínico-, contusiones, hernia transtentorial, siringomielia, entre otras entidades.

Algunas lesiones inflamatorias, neoplásicas o desmielinizantes pueden requerir el refuerzo con contraste paramagnético endovenoso (generalmente se emplea gadolinio).

Dependiendo del tejido a evaluar, la alteración sospechada y su localización, es posible realizar diversas técnicas de resonancia. Así, por ejemplo, las imágenes con perfusión permiten detectar sectores con hipoperfusión, aunque no puede diferenciar un área con oligoemia benigna de aquella con hipoperfusión severa secundaria a un infarto; las imágenes con difusión detectan, de forma rápida y temprana, un accidente isquémico, y también sirven para diferenciar los tumores de los abscesos. Las imágenes con tensor de difusión muestran los tractos de sustancia blanca (lo que se conoce como tractografía), pudiendo evaluar su indemnidad o afectación, sea esta por el envejecimiento o consecuente a ciertas patologías. La doble inversión recupera la desmielinización de la sustancia gris, que se observa frecuentemente en la esclerosis múltiple. La resonancia magnética funcional pone en evidencia la región cerebral que se activa con una determinada actividad, ya sea cognitiva o motora, específica, para conocer mejor el funcionamiento cerebral, aunque su utilización clínica es, aún, indefinida. No obstante, para el estudio de la fisiología normal y para investigación en medicina, es una técnica utilizada con relativa frecuencia.

Existen algunas contraindicaciones para su realización, que consisten en tener un marcapasos o endoprótesis cardíaca, u objetos metálicos, como clips ferromagnéticos para aneurismas, por ejemplo. Esto obedece a que esos elementos pueden sobrecalentarse o ser desplazados de su sitio de colocación por el intenso campo magnético que genera el resonador para funcionar.

Sin embargo, es un estudio seguro, indoloro, que emplea un campo magnético y ondas de radio para obtener imágenes del sistema nervioso central. Se podría decir que la principal diferencia con la tomografía es que la resonancia no utiliza radiación, volviéndola un método menos nocivo.

El resonador (aparato que realiza la resonancia magnética) tiene un gran imán en forma de anillo y, en la parte central del mismo, se ubica una camilla donde se coloca el paciente. El anillo se posiciona en función al sector del cuerpo que se quiera analizar. El fundamento del método consiste en que las ondas de radio interactúan con los átomos de hidrógeno del organismo, gracias al magnetismo, enviando una señal que es captada por la computadora, la cual, luego de interpretar esas señales, crea imágenes, en escala de grises, de las estructuras corporales. Algunos equipos pueden convertir estas imágenes, bidimensionales, en tridimensionales, favoreciendo la interpretación.

La principal desventaja que tiene este estudio es el tiempo que demora, ya que una resonancia de cerebro tarda entre 30 y 45 minutos, durante los cuales el paciente debe permanecer quieto, dentro del anillo magnético. Esto hace que, en algunos casos, sea necesario administrar alguna sedación que facilite la realización de las imágenes, ya que el movimiento del paciente condiciona la obtención de imágenes con artefactos que no posibilitan estudiar correctamente el sector a evaluar.

Así como se hablaba de densidades en la tomografía, acá se utiliza el término intensidad, que hace referencia a la intensidad del campo magnético que se emplea para obtener las imágenes por resonancia, y oscila entre 0,01 y 2 Tesla.

A simple vista, parece que las imágenes que arrojan los tomógrafos y los resonadores son similares, sin embargo, esto no es así, ya que en la resonancia no se representan densidades radiológicas, sino que la escala de grises depende, en este caso, de la intensidad de la señal que recibe el resonador, proveniente de la anatomía del paciente. Esta señal se origina en los núcleos de hidrógeno presentes en el organismo, los cuales entrarán en resonancia y absorberán energía. Esta energía será, luego, liberada y captada por una antena, que dará la imagen final.

Otra diferencia fundamental es que las imágenes pueden ser ponderadas, dependiendo de la estructura en la que se quiera focalizar. Veamos esto a continuación.

T1 es el tiempo que tardan los núcleos de los protones en relajarse en 67 % de su equilibrio original, por lo que T1 varía dependiendo de la estructura molecular, siendo más prolongado en los líquidos que en los sólidos, y más corto en los tejidos grasos. Pero, ¿cómo se vincula esto con el análisis de una resonancia magnética? Las estructuras que, en T1, brindan mayor señal (hiperintensas, blancas) serán aquellas que presenten estructuras moleculares más complejas, como la grasa. En cambio, aquellas más simples, como los líquidos, dan poca señal y serán, en consecuencia, hipointensas (negras) en T1. Esto será así siempre que existan núcleos de hidrógeno en el tejido a estudiar, capaces de enviar una señal. Por ejemplo, la resonancia es poco útil para evaluar tejido óseo compacto, ya que el contenido de hidrógeno es prácticamente despreciable. Esto significa

que, en T1, el hueso se verá hipointenso. Llevando toda esta teoría a la resonancia del sistema nervioso, podemos concluir que en T1 se verá hiperintenso (blanco) la sustancia blanca (por su contenido de mielina, que tiene estructura lipídica) y, generalizando, la grasa. En cambio, se verá hipointenso (negro) el líquido cefalorraquídeo y el hueso. La sustancia gris se ve de color gris, isointenso.

T2 habla del tiempo que requieren los núcleos de hidrógeno en relajarse al 37 % de su estado de equilibrio original y, al igual que T1, varía con la estructura molecular. T2 es más largo en los líquidos que en los sólidos. En este caso, la mayor señal provendrá del agua y la menor, de la grasa, formando una imagen que, podría decirse, es inversa a la de T1. Entonces, será hiperintenso el líquido cefalorraquídeo, mientras que se verán hipointensos la grasa y el hueso.

La densidad protónica o *spin density* (SD) muestra una imagen que representa la distribución del hidrógeno en las estructuras analizadas. Por lo tanto, la mayor intensidad provendrá de las estructuras con mayor cantidad de hidrógeno, como el agua y la grasa, las que, como es fácilmente deducible, serán hiperintensas. En contraposición, las imágenes hipointensas corresponden a estructuras con poca cantidad de hidrógeno, como los ligamentos, el hueso cortical o el aire.

Otra opción que nos brinda la resonancia es saturar las secuencias. Esto significa anular la señal que proviene de la grasa o el agua, con el fin de poner en evidencia algunas patologías específicas. Un ejemplo de secuencia saturada es la secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), que es una secuencia ponderada en T2 que satura el agua libre. Es muy utilizada en los estudios de cerebro ya que pone en evidencia, con exquisita claridad, la presencia de procesos edematosos. En este caso, el parénquima cerebral es similar a T2, con la sustancia gris más hiperintensa que la blanca, pero, a diferencia de aquella, el líquido cefalorraquídeo se ve negro (en lugar de blanco), lo que obedece a la anulación del agua libre del líquido cefalorraquídeo en esta secuencia. En el cerebro con edema, este se ve hiperintenso, mientras que en el cerebro sin edema, la información brindada no difiere en demasía a la que ofrece la secuencia T2.

Existen también secuencias que saturan la grasa, como la STIR (*short time inversion recovery*), que es extremadamente sensible para detectar lesiones infiltrativas de la médula ósea, aunque existen otras secuencias, dependiendo del cuadro a valorar.

### 15.3.3 Otros métodos

#### *Radiografía simple*

No es un método diagnóstico que permita evaluar, *per se*, estructuras del SNC, sin embargo, es muy útil a la hora de estudiar el continente en el que ellas se encuentran. Así, puede realizarse una radiografía simple de cráneo buscando

fracturas de alguno de los huesos que lo constituyen, por ejemplo, tras un accidente de tránsito.

Otra opción es la radiografía de columna, que generalmente se realiza de un segmento, por ejemplo, columna cervical o lumbar. Brinda información sobre los huesos, sobre la estructura ósea de las vértebras. Esto no tiene directa relación con el SNC, pero, si pensamos en una fractura vertebral que comprometa el arco anterior, por ejemplo, podemos pensar en una lesión a nivel medular, ya que, como sabemos, la columna vertebral aloja a la médula espinal. Otra posible lesión es un aplastamiento vertebral, secundario -quizás- a osteoporosis, que puede comprometer los agujeros vertebrales y, de esta manera, afectar a los nervios que de ellos emergen, provocando alteraciones a nivel del sistema nervioso.

En resumen, la radiografía no es un método comúnmente empleado en el estudio de las estructuras que forman el SNC, pero sí es útil a la hora de evaluar los huesos que las contienen, ya que, una lesión a este nivel puede comprometer la indemnidad de las estructuras nerviosas contenidas por ellos.

Para su realización emplea radiación X. Recordemos que el espectro visible está compuesto por la luz visible, rayos infrarrojos, ultravioleta, gamma, X, entre otros. Esa radiación X es empleada por el aparato, que emite un rayo capaz de atravesar el cuerpo. Parte de esa radiación es absorbida por el cuerpo, dando una imagen radioopaca o blanquecina en la placa, y parte de la radiación pasa casi por completo e impacta en la placa radiográfica, produciendo una imagen radiolúcida o negra. Dependiendo de la cantidad de radiación que impacte sobre la placa, podemos hablar de diferentes densidades: aire, grasa, agua, calcio y metal.

### *Ecodoppler*

Otro método de diagnóstico por imágenes que no tiene directa vinculación con las estructuras del SNC pero que es útil para evaluar lesiones que pueden producirse a este nivel es el ecodoppler, particularmente el de los vasos del cuello. Nosotros sabemos que la irrigación del encéfalo proviene de las arterias carótidas (que recorren el cuello) y de la vertebrobasilar, encargada de la irrigación de la región posterior, de difícil acceso para la ecografía; a diferencia de las arterias carótidas, que sí son accesibles.

Este estudio es importante a la hora de evaluar un paciente con síntomas compatibles con un accidente isquémico transitorio, por ejemplo, ya que, cuando la luz de las carótidas disminuye como consecuencia de la existencia de una placa de aterosclerosis, puede disminuir el riego sanguíneo al encéfalo o puede producirse un trombo que se desprende e impacta en una arteria de menor calibre. Como las carótidas emiten sus ramas hacia las estructuras del SNC, puede producirse una zona de isquemia secundaria a un trombo o a disminución del riego sanguíneo, con consecuencias nocivas para el paciente. Estas consecuencias dependerán del

tamaño de la afectación y la sintomatología será dada por la localización, ya que, como sabemos, cada sector del cerebro y del cerebelo tienen a su cargo funciones específicas.

Este estudio no tiene contraindicaciones, ya que no emite radiaciones, no utiliza contraste y puede realizarse en cualquier paciente.

La ecografía doppler evalúa el flujo sanguíneo que transcurre por un vaso, basándose en el efecto doppler, que podría definirse como la modificación de la frecuencia de una onda por el movimiento relativo entre el emisor y el receptor. Entonces, el ecodoppler estudia el movimiento de los glóbulos rojos que están circulando por el torrente sanguíneo y, de esta manera, se puede calcular el tamaño de un vaso, si hay buen riego sanguíneo, cuál es la velocidad de circulación de la sangre, entre otros parámetros.

### *Ecoencefalografía*

Consiste en la realización de una ecografía del encéfalo para detectar hemorragia o hidrocefalia. Se realiza en menores de 2 años, ya que en los mayores de esta edad se prefiere la realización de una tomografía computada.

### *Angiografía*

Este método se basa en la toma de imágenes radiográficas tras la inyección de un contraste radioopaco a través de un catéter intraarterial. De esta manera, permite observar las estructuras venosas y arteriales del encéfalo.

Este estudio complementa a la tomografía y a la resonancia, al mostrar la vascularización y las posibles lesiones que puedan existir a este nivel, como estenosis, oclusiones, aneurismas, por citar solamente algunas.

Si bien es un estudio muy útil, su empleo ha disminuido por la aparición de la angiorresonancia y la angiotomografía. Su realización puede ser útil previo a una intervención angiográfica, como puede ser la angioplastia, la obliteración de un aneurisma o la trombolisis intraarterial.

### *Angiorresonancia*

También conocida como angiografía por resonancia magnética. Permite evaluar los vasos sanguíneos, al igual que la angiografía, pero, en este caso, utiliza la resonancia magnética, que emplea un campo magnético, ondas de radiofrecuencia y una computadora. No utiliza radiación, pero puede requerir la inyección de un material de contraste, generalmente gadolinio, que es mucho menos alergénico que el yodo, empleado en la tomografía.

El campo magnético que se genera para poder realizar este estudio no es dañino, pero sí puede ocasionar que determinados aparatos, como un marcapasos, funcionen mal.

Permite diagnosticar diversas anormalidades, como aneurismas, placas ateroscleróticas, malformaciones arteriovenosas, entre otras indicaciones.

### *Angiotomografía*

También conocida como angiografía por tomografía computada. Requiere la utilización de un contraste endovenoso, yodo, para visualizar los vasos sanguíneos y sus condiciones asociadas, tales como la presencia de un aneurisma o estenosis, por ejemplo.

Utiliza radiación X, ya que se trata de una tomografía, pero que estudia, particularmente, la vasculatura.

Su realización está indicada ante la presencia de aneurismas, bloqueos circulatorios, anormalidades congénitas de los vasos, lesiones, tumores, rotura o desgarros vasculares.

### *Mielografía*

Consiste en la toma de imágenes radiográficas luego de la inyección de un medio de contraste radioopaco en el espacio subaracnoido, a través de una punción lumbar.

Este estudio ha sido reemplazado por la resonancia magnética en la evaluación de patologías intramedulares, sin embargo, continúa utilizándose cuando no se cuenta con un resonador.

Como debe realizarse una punción lumbar para la inyección del contraste, tiene las mismas complicaciones y contraindicaciones que se estudiaron en la clase de líquido cefalorraquídeo, recordando la contraindicación absoluta ante un paciente con signos de hipertensión endocraneana.

### *Electroencefalografía*

Es un estudio de la función bioeléctrica del sistema nervioso, que requiere la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo encargados de sensor cambios eléctricos asociados con ciertas patologías, como trastornos convulsivos, encefalopatías metabólicas, encefalopatías estructurales. También brinda información útil ante pacientes con trastornos del sueño, ya que estos pueden obedecer a alteraciones en la función eléctrica del encéfalo.

Existen patrones de ondas eléctricas normales y anormales y, dependiendo de ellas, puede realizarse algún diagnóstico -o no-, ya que algunas de las ondas anormales pueden ser muy inespecíficas. A pesar de esto, es un estudio particularmente útil ante un cuadro de alteración de la consciencia episódica de etiología desconocida.

Está indicada su realización ante todo fenómeno paroxístico que obedezca (o se sospeche que obedece) a una causa cerebral, especialmente en la fase sintomática.

### *Tomografía por emisión de positrones (pet-ct)*

Es un medio diagnóstico por imágenes que emplea pequeñas cantidades de radiosondas, que son materiales radioactivos, una cámara especial y una computadora que integre la información recibida por el aparato. A diferencia de la tomografía (que evalúa la radiación que se transmite a través del cuerpo), la tomografía PET capta la radiación emitida desde el interior del organismo, gracias a la radiosonda que se emplea.

Permite detectar manifestaciones tempranas de enfermedad, incluso antes que otros métodos diagnósticos complementarios, así como realizar el seguimiento de un tratamiento.

Es un tipo de medicina nuclear, entendiéndose esta como aquella que emplea material radioactivo. Está indicado en el diagnóstico, evaluación y tratamiento de varias enfermedades, tales como cáncer, enfermedades cardíacas, trastornos neurológicos. El fundamento de su funcionamiento es la identificación de la actividad molecular.

Las radiosondas son moléculas marcadas (unidas) a un material radioactivo, que se acumulan en regiones con elevada actividad metabólica, como es el caso de los tumores, por ejemplo. La radiosonda más comúnmente utilizada es la fluorodesoxiglucosa (FDG), una molécula similar a la glucosa.

Tras la inyección, se emplea una cámara que capta las emisiones de rayos gamma provenientes de la radiosonda. Con la ayuda de la computadora se generarán las imágenes con información molecular.

Específicamente dentro del SNC permite estudiar anomalías del cerebro, tales como tumores, problemas severos de memoria, epilepsia y convulsiones, entre otros.

### *Espectroscopía por resonancia magnética*

Este estudio tiene la particularidad de medir cambios bioquímicos en un área determinada del encéfalo.

Se usa principalmente para elucidar estructuras moleculares, pero también puede utilizarse con fines cuantitativos y en estudios termodinámicos y cinéticos. Se basa en que, algunos núcleos atómicos -al ser sometidos a un campo magnético generado por el resonador magnético- pueden absorber radiación electromagnética, en una frecuencia exacta para cada núcleo. Sabiendo cuál es esa frecuencia, se puede determinar la presencia de esta molécula en un sitio particular del organismo.

Tras comparar estas imágenes en un paciente con patología encefálica con una imagen de referencia de normalidad se puede realizar, por ejemplo, el diagnóstico de un tumor. A pesar de brindar información útil, es un método poco empleado en la clínica, ya que existen otros más estandarizados.

### *Perfusión por resonancia magnética*

Tras la inyección endovenosa de una sustancia de contraste, se obtienen imágenes que muestran el paso de la sangre por los diferentes sectores del encéfalo. Los tumores, a menudo, tienen un mayor suministro de sangre, gracias a la angiogénesis, por lo que ayuda a diagnosticarlos y, además, muestra imágenes que favorece la localización del sitio para la realización de una toma de biopsia.

### *Resonancia magnética funcional*

Este estudio permite identificar pequeñas modificaciones en el flujo sanguíneo en un área determinada del encéfalo. Es útil para conocer qué parte del encéfalo está al mando de una determinada función, como el habla o el movimiento, por ejemplo.

Se denomina funcional porque, durante la realización de la resonancia magnética, el paciente realiza tareas específicas, como contar, tocar un instrumento, mover los dedos, etc., a pedido del técnico, dependiendo del área que se esté evaluando.

### *SPECT*

Valora, mediante una imagen tomográfica, la perfusión del SNC. Detecta cambios fisiológicos antes de que sucedan cambios morfológicos, de allí la importancia de este método de diagnóstico por imágenes de medicina nuclear. Requiere el empleo de radiofármacos trazadores, que atraviesan la barrera hematoencefálica, para penetrar en el interior de las neuronas mostrando su estado funcional.

Es un estudio de mucha utilidad en demencias, como la enfermedad de Alzheimer; en accidentes cerebrovasculares, diagnóstico de muerte cerebral, tumores, entre otros cuadros.

### *Medición de potenciales evocados*

Es sabido que diversos estímulos -visuales, auditivos, táctiles-, activan áreas específicas de la corteza cerebral, desencadenando actividad eléctrica cortical focal. Estos potenciales, que son relativamente pequeños, pueden pasar desapercibidos en el electroencefalograma, sin embargo, el procesamiento computarizado que se realiza permite eliminar el ruido, dejando en evidencia la forma de la onda, su latencia, duración y amplitud, que indicarán si la vía nerviosa evaluada está indemne o tiene alguna lesión.

Algunos cuadros en los cuales es particularmente útil su realización incluyen trastornos estructurales que afectan a múltiples niveles del neuroeje, dudas sobre la integridad del tronco encefálico, daño no sospechado del nervio óptico secundario a una esclerosis múltiple, pronóstico de la evolución de los pacientes en coma, por citar solo algunos.

## **15.4. Estudios para evaluar el sistema nervioso periférico**

### **15.4.1 Electromiograma o electromiografía**

Este estudio, que consiste en el registro de la actividad eléctrica del músculo mientras se contrae y en reposo, tras la inserción de una aguja en él, se realiza cuando es difícil, desde la clínica, identificar si una debilidad muscular obedece a un trastorno nervioso, muscular o de la unión neuromuscular.

### **15.4.2 Estudio de la conducción nerviosa**

Consiste en la estimulación de un nervio periférico con choques eléctricos en varios puntos en su trayecto hasta el músculo y se registra el tiempo hasta que se inicia la contracción. Este tiempo determina la velocidad de conducción nerviosa. Este método diagnóstico permite evaluar grandes nervios mielinizados, no así aquellos finamente mielinizados ni los amielínicos.

### **15.4.3 Biopsia del nervio**

Ayuda a distinguir las polineuropatías axónicas de aquellas desmielinizantes, cuando otros exámenes -no invasivos- no muestran información concluyente. Es un método invasivo, por lo que está reservado para casos puntualizados.