**GUÍA TEMA 5**

**TEMA 5. NOCIONES GENERALES SOBRE EL ENFOQUE FARMACOLÓGICO DE LA NEUROTRANSMISIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO.**

**OBJETIVOS**

* Relacionar los conocimientos fundamentales de la neurotransmisión en el Sistema Nervioso con las bases farmacológicas para el tratamiento medicamentoso racional de las enfermedades más frecuentes en la comunidad atendiendo a las características individuales de los pacientes.
* Aplicar los conocimientos adquiridos con el estudio del tema como apoyo en la solución de nuevos problemas terapéuticos que puedan surgir en la atención primaria.

**CONTENIDO**

Principales neurotransmisores: adrenalina, noradrenalina, acetil colina, histamina, serotonina, ácido gamma amino butírico (GABA), glutamato y endorfinas. Características de la neurotransmisión autonómica adrenérgica y colinérgica.

Importancia clínica de la neurotransmisión en el sistema nervioso. Fármacos que modifican los pasos de la neurotransmisión.

**INTRODUCCIÓN**

Un neurotransmisor es una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos. Los neurotransmisores actúan sobre gran variedad de receptores y de esta forma proveen numerosos blancos para la acción de los fármacos, tanto en el Sistema Nervioso Central (SNC), como en el sistema nervioso periférico (SNP). El fallo de la transmisión nerviosa será responsable no solo de enfermedades de tipo físico, sino también de trastornos cognitivos.

Para que tenga lugar la señalización entre células mediada por neurotransmisores son necesarios varios pasos, cada uno de los cuales es susceptible de ser modificado por diversos fármacos, cuya utilización en diversas enfermedades ofrece beneficios terapéuticos tangibles.

Una vez visualizada la conferencia, los estudiantes deben acudir al libro de texto y al resto de la bibliografía disponible para profundizar en los aspectos generales y específicos de los diferentes neurotransmisores.

Esta guía tiene como objetivo dar algunas recomendaciones para facilitar el estudio y comprensión de las principales características de los neurotransmisores, con este fin se ofrecen diferentes orientaciones.

**ORIENTACIONES PARA EL ESTUDIO**

I) Durante el estudio independiente, el estudiante debe rememorar la anatomía y fisiología del sistema nervioso, impartidas en asignaturas precedentes, a fin de comprender mejor los mecanismos básicos de la neurotransmisión y sus implicaciones en la salud física y mental del ser humano.

Así mismo debe tener en cuenta que los pasos de la neurotransmisión son básicamente iguales para todos los neurotransmisores, solo cambian los precursores, las enzimas implicadas, los transportadores y algunos mecanismos de eliminación que pueden ser específicos.

**EJEMPLO:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Neurotransmisor** | **Precursor** | **Enzimas que participan en la síntesis** | **Inactivación** |
| Acetilcolina | Colina y acetil CoA | Colina acetil transferasa | Enzimática: Acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa (seudocolinesterasa) |
| Noradrenalina | Dopamina | Dopamina beta hidroxilasa | Enzimática: MAO y COMT  No enzimática: Recaptación 1 y 2 mediante NET, OCT 1,2 y 3. |

II) IDENTIFICAR LOS FÁRMACOS QUE PUEDEN MODIFICAR LOS PASOS DE SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO, LIBERACIÓN, INTERACCIÓN CON RECEPTORES E INACTIVACIÓN DE CADA NEUROTRANSMISOR, ASÍ COMO SUS IMPLICACIONES EN LA TERAPÉUTICA.

EJEMPLOS DE FÁRMACOS QUE MODIFICAN LOS PASOS DE LA NEUROTRANSMISIÓN Y SU UTILIDAD TERAPÉUTICA:

Fármacos que modifican la síntesis:

La **Levodopa** atraviesa la barrera hematoencefálica y constituye un sustrato para la dopa descarboxilasa, fabricándose entonces dopamina, neurotransmisor que está disminuido en la **Enfermedad de Parkinson**.

Fármacos que modifican el almacenamiento:

La **Reserpina** ejerce su acción inhibiendo el almacenamiento de noradrenalina, por el bloqueo que provoca sobre el transporte de esta y otras aminas hacia el interior de las vesículas sinápticas, al competir con estas por la unión a la proteína transportadora del neurotransmisor hacia el interior de la vesícula (VMAT2). Se une fuertemente a las vesículas sinápticas y las convierte en disfuncionales, por lo que pierden la capacidad de almacenar el neurotransmisor, lo cual produce un incremento de las concentraciones de este en el citoplasma y favorece su inactivación por la MAO. Este fármaco, se utilizó como **antihipertensivo** durante mucho tiempo, pero en la actualidad está en desuso por sus efectos adversos.

Fármacos que modifican la liberación:

La **Toxina botulínica,** contienen una serie de peptidasas, que degradan varias proteínas específicas que intervienen en la exocitosis (complejo SNARE) y provocan así un bloqueo de larga duración de la función sináptica colinérgica. En su formulación de BOTOX es útil en el tratamiento del **estrabismo, el blefarospasmo y con fines cosméticos**.

Fármacos que modifican la inactivación:

Los antidepresivos tricíclicos como la **amitripitilina y la imipramina** inhiben la recaptación 1 de noradrenalina, aumentando los niveles de este neurotransmisor en el espacio sináptico. Son útiles en la **depresión,** en cuya fisiopatología interviene el déficit de aminas biógenas.

**TAREAS A RESOLVER**

**Situación problema:**

Paciente de 38 años que acude al cuerpo de guardia por presentar fatiga muscular, calambres, náuseas, vómitos, diarreas, visión borrosa y falta de aire. Al examen físico se muestra sudoroso, bradicárdico, con tensión arterial baja, miosis y sialorrea. A la auscultación se encuentran estertores sibilantes. El paciente refiere que es trabajador agrícola y que hace unas horas fumigó su cosecha con Parathión.

El médico diagnostica una intoxicación con órganofosforados.

Preguntas:

1. ¿Qué sistema neurotransmisor se encuentra afectado?
2. ¿Qué paso específico de la neurotransmisión se encuentra comprometido?
3. ¿Qué fármacos pudieran revertir estos síntomas y cuál sería su mecanismo de acción?

Respuestas:

1. Sistema colinérgico

2. Inactivación del neurotransmisor acetil colina al inhibir de forma irreversible la enzima acetilcolinesterasa.

3. Fármacos útiles:

* Atropina: Antagonista muscarínico inespecífico, al bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos disminuiría los síntomas relacionados con el exceso de acetilcolina actuando sobre estos receptores.
* Reactivadores de la acetilcolinesterasa (pralidoxima, obidoxima), Reactivarían la función de la enzima acetilcolinesterasa, y esta lograría degradar entonces nuevamente a la acetilcolina.

**PREGUNTAS PARA AUTOEVALUACIÓN**

1. Las siguientes enzimas participan en la neurotransmisión adrenérgica, EXCEPTO: (Marque con una X)
2. \_\_\_ Tirosina hidroxilasa
3. \_\_\_ Dopa descarboxilasa
4. \_\_\_ Colina acetil transferasa
5. \_\_\_ Dopamina beta hidroxilasa
6. \_\_\_ Feniletanolamina N-Metiltransferasa
7. Señale con una V si es verdadero y con una F si es falso:
   1. \_\_\_ La colina es el precursor inmediato de la dopamina en la vía de la síntesis de catecolaminas.
   2. \_\_\_ La acetilcolinesterasa presenta una amplia distribución en tejidos como hígado, piel, cerebro, músculo liso y otros, y presenta menor especificidad de sustrato que la butiril colinesterasa.
   3. \_\_\_ La noradrenalina es capaz de regular su propia liberación a través de interacciones mediadas por autoreceptores.
   4. \_\_\_ Parte de la colina obtenida a partir de la hidrólisis enzimática de la acetilcolina es recapturada y reutilizada por la terminación nerviosa.
   5. \_\_\_ La noradrenalina, una vez liberada de la terminación nerviosa, es degradada rápidamente por enzimas que se encuentran en la unión neuroefectora.