

FISIOLOGIA MEDICINA

**FISIOLOGÍA
DEL
SISTEMA NERVIOSO
AUTÓNOMO**

2009

Ximena Páez

I M P O R T A N T E:

Estos materiales audiovisuales
no sustituyen el uso de los
libros para estudiar fisiología

NOTA:

Para las clases y materiales del Sistema Nervioso Autónomo, se ha seguido en gran parte la organización y las ilustraciones del libro *Autonomic Nerves* de L. Wilson-Pauwels, P-A. Stewart y E.J. Akesson. B.C. Decker, 1997.

FUENTES

- Fox S.I. *Human Physiology*. 10th edition. McGraw-Hill, New York, 2008.
- McCorry L.K. *Physiology of the Autonomic Nervous System*. Am. J. Pharm. Edu. 71 (4): 78, 2007.
- Costanzo L.S. *Physiology*. 3^{er} Ed. Saunders Elsevier, 2006.
- Ganong. W. F. *Review of Medical Physiology*. 22th Ed. Lange, 2005.
- Shen H. *The autonomic nervous system*. Memocharts Pharmacology. An integrated minireview. Minireview LLC, Stow, 2004.
- Shen H. *Drugs affecting adrenergic transmission*. Memocharts Pharmacology. An integrated minireview. Minireview LLC, Stow, 2004.
- Shen H. *Drugs affecting cholinergic transmission*. Memocharts Pharmacology. An integrated minireview. Minireview LLC, Stow, 2004.
- Despopoulos A. Silbernagl S. *Color Atlas of Physiology*. 5th Ed. Thieme. 2003.
- *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird Eds. , A. Goodman Gilman Consulting Ed. McGraw-Hill, 2001.
- Wilson-Pauwels L., Stewart P.A. Akesson E.J. *Autonomic Nerves*. B.C Decker, 1997.
- Day M.D. *Autonomic Pharmacology. Experimental y clinical aspects*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1979.
- Stoney S.D. *Autonomic Nervous System* en *Essencial Human Physiology*, en: <http://www.lib.mcqmedu/edu/eshuphysio/program/section8/8ch4/8ch4line.htm>
Acceso: 28/10/08.
- Sheffield S. *The Human Nervous System*. En: GetBodySmart.com. <http://www.getbodysmart.com/ap/nervoussystem/menu/menu.html> Acceso: 28/10/08.

- I. **Introducción**
- II. **Sistema Nervioso Periférico**
- III. **SN Somático vs. SN Visceral o Autónomo**
- IV. **Anatomía funcional del SNA**
- V. **Divisiones Simpática y Parasimpática**
- VI. Neurotransmisión autonómica**
- VII. **Acciones autonómicas en órganos y tejidos**
- VIII. **Farmacotoxicología autonómica**
- IX. **Clínica autonómica**

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

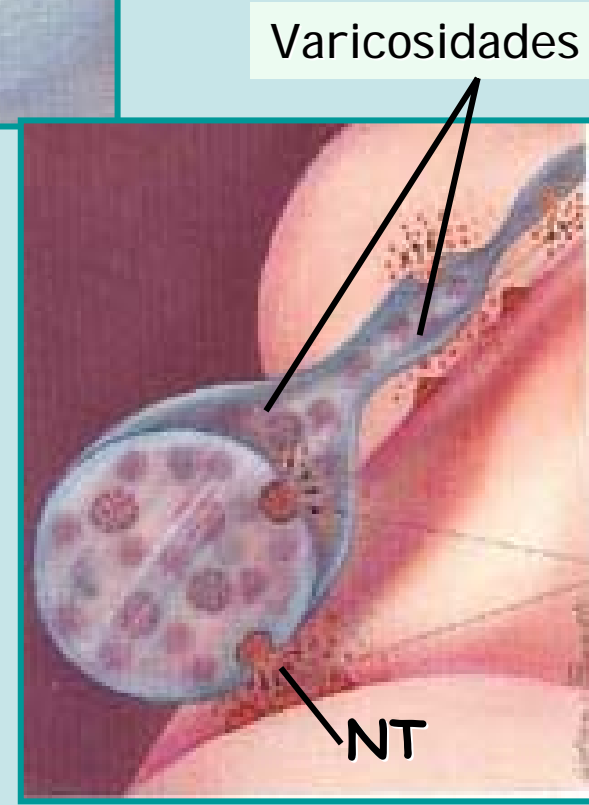
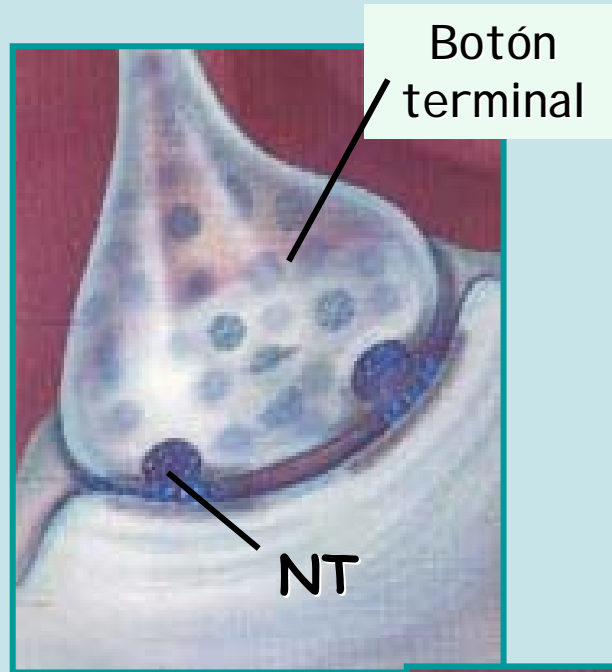
VI. Neurotransmisión autonómica

1era. parte

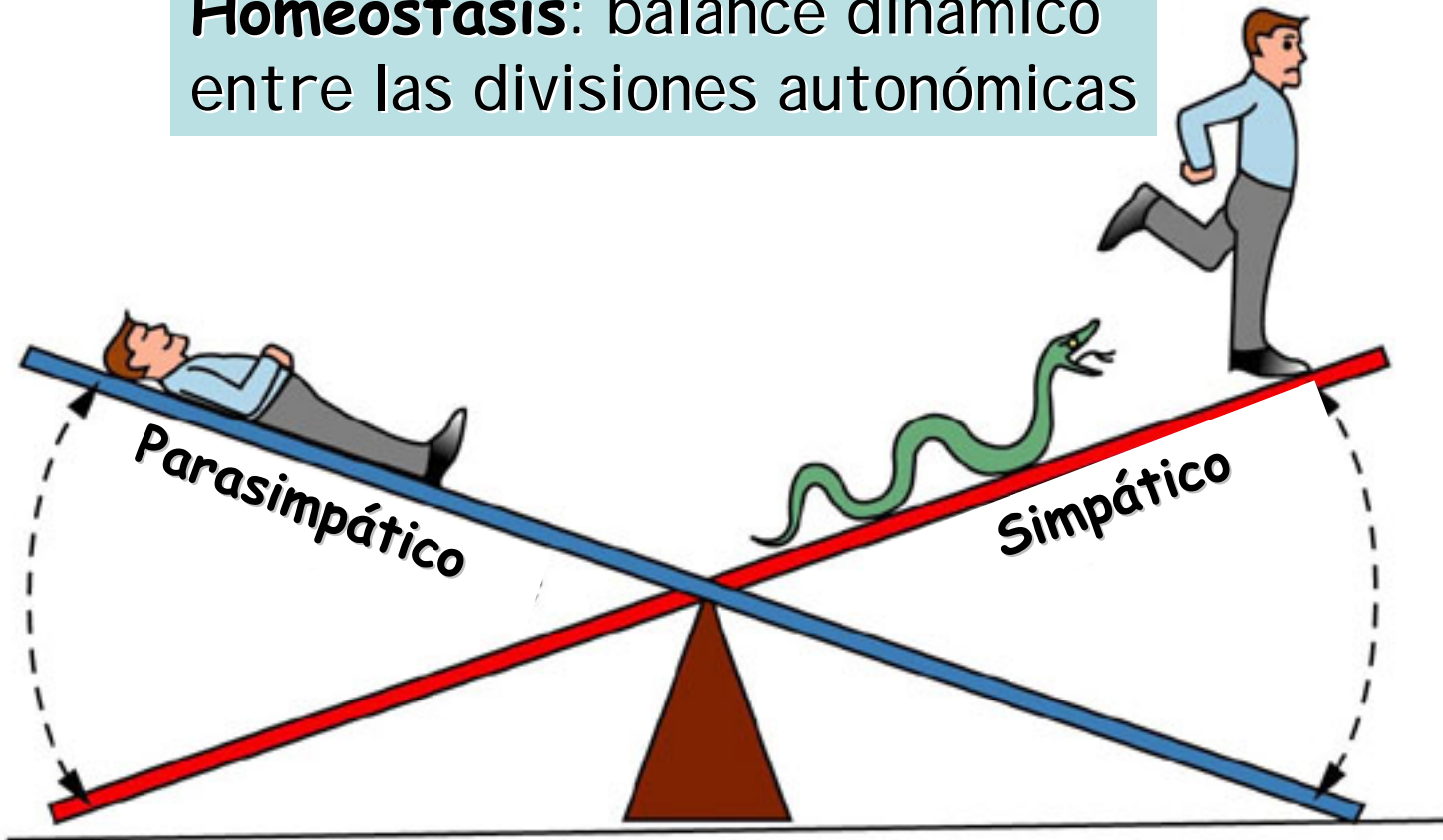
- Transmisión Química Autonómica

2da. parte

- Transmisión Div. Parasimpática
- Transmisión Div. Simpática



Homeostasis: balance dinámico entre las divisiones autonómicas



**Reposo y digestión:
Domina el parasimpático**

**Pelear o correr:
Domina el simpático**

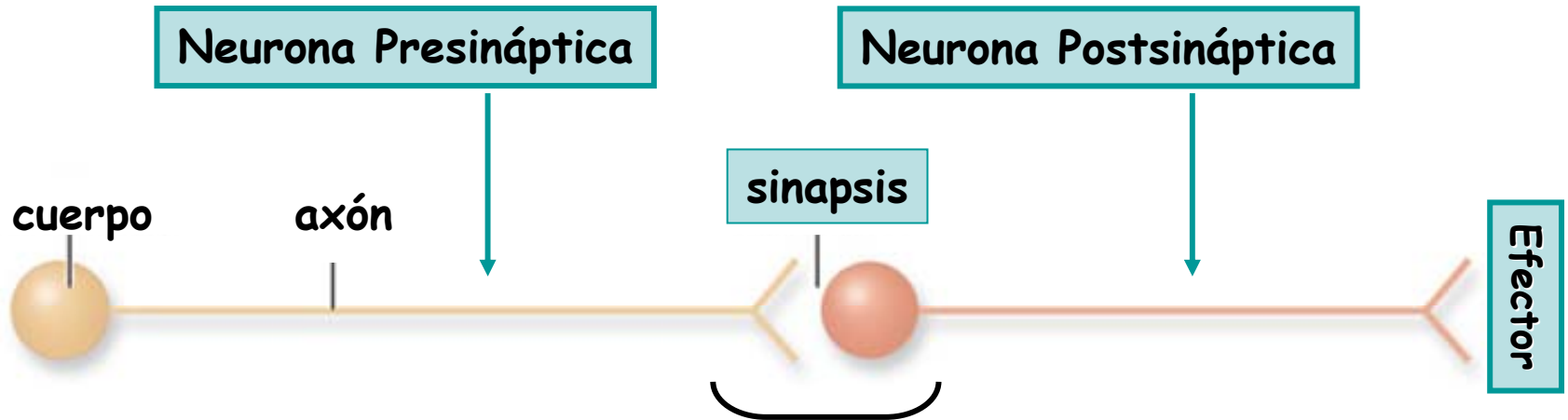
www.colorado.edu

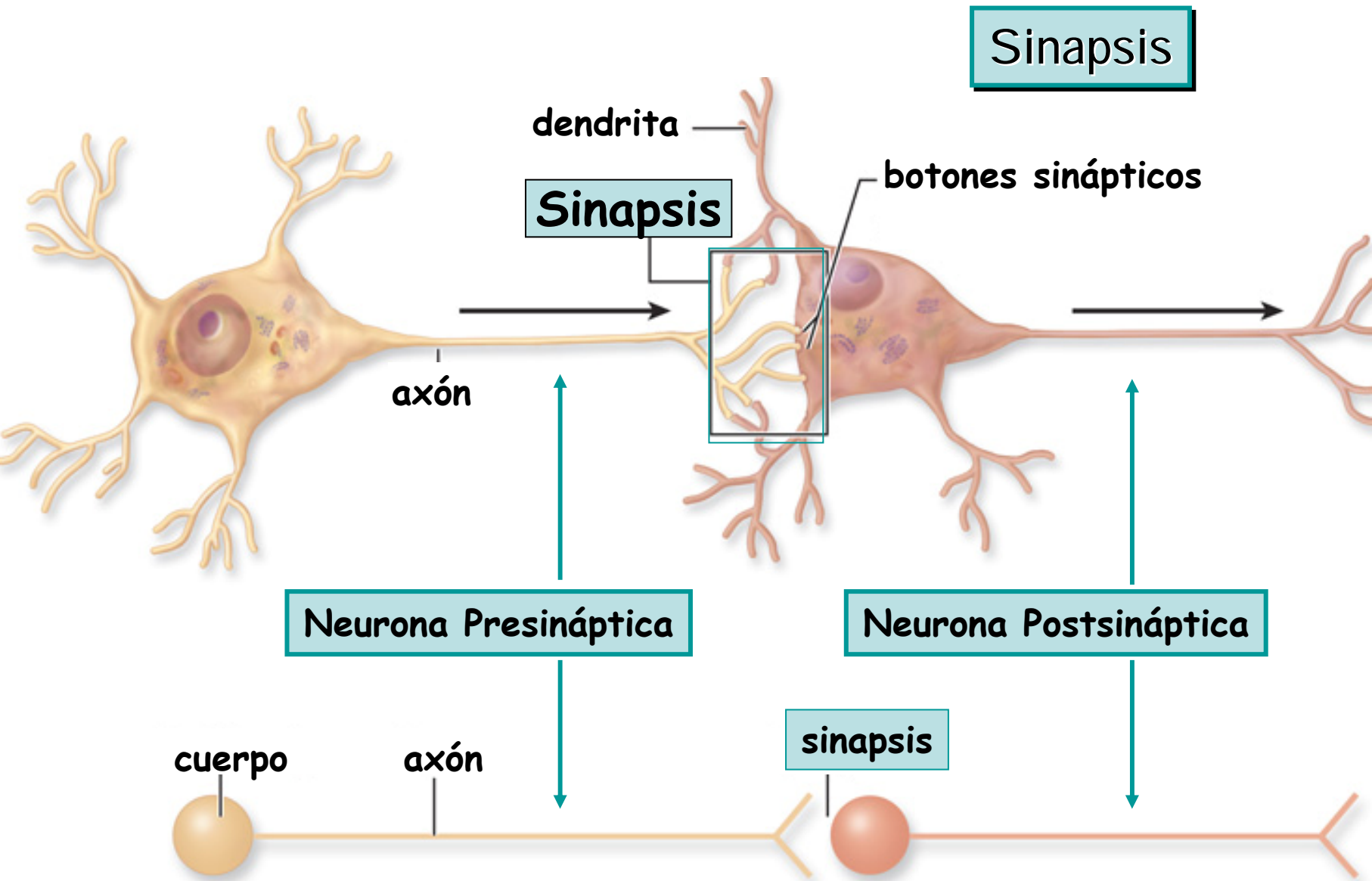
1era. Parte

- Sinapsis
- Transmisión química
- Transmisores
- Receptores
- Mecanismos de señalización intracelular
- Efectores

VI. Neurotransmisión autonómica

Sinapsis

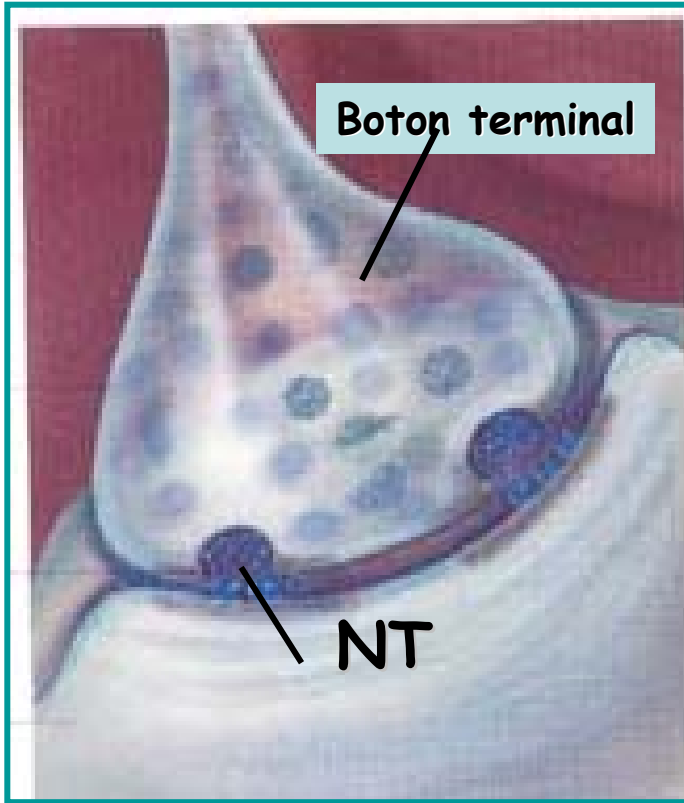






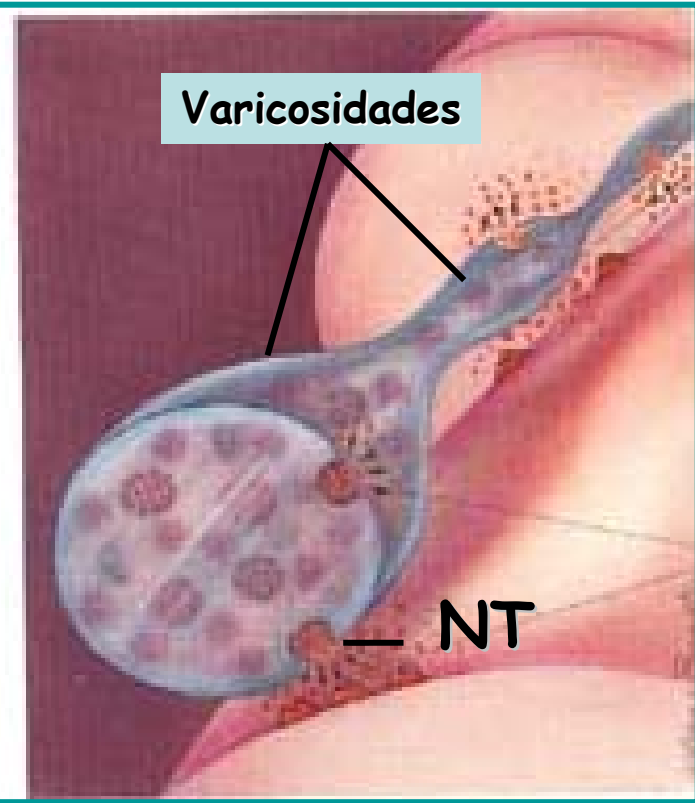
Transmisión química

VI. Neurotransmisión autonómica



SINAPSIS DIRECTA

Sinapsis en ganglios autonómicos



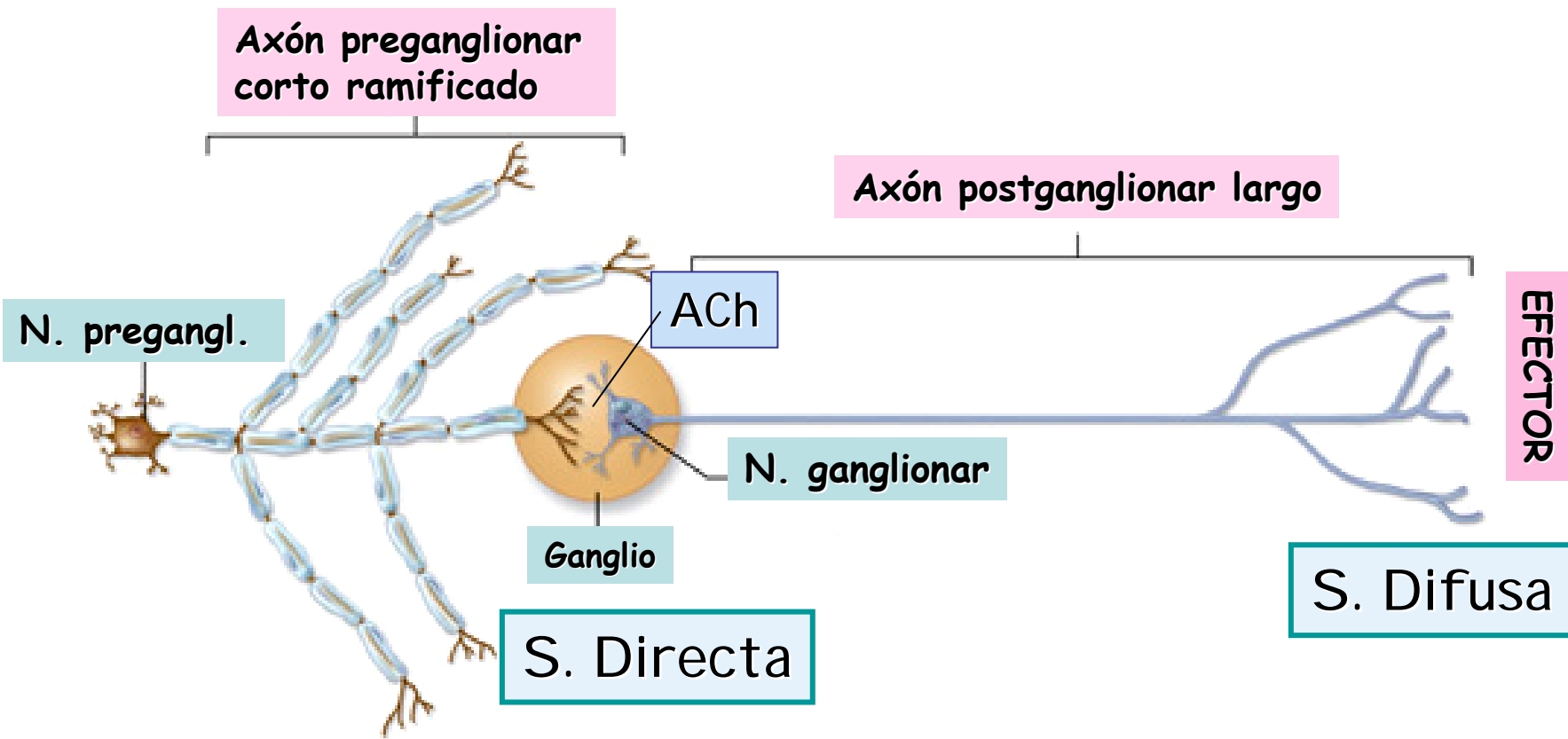
SINAPSIS DIFUSA

Sinapsis en uniones autonómicas neuroefectoras

VI. Neurotransmisión autonómica

Sinapsis *

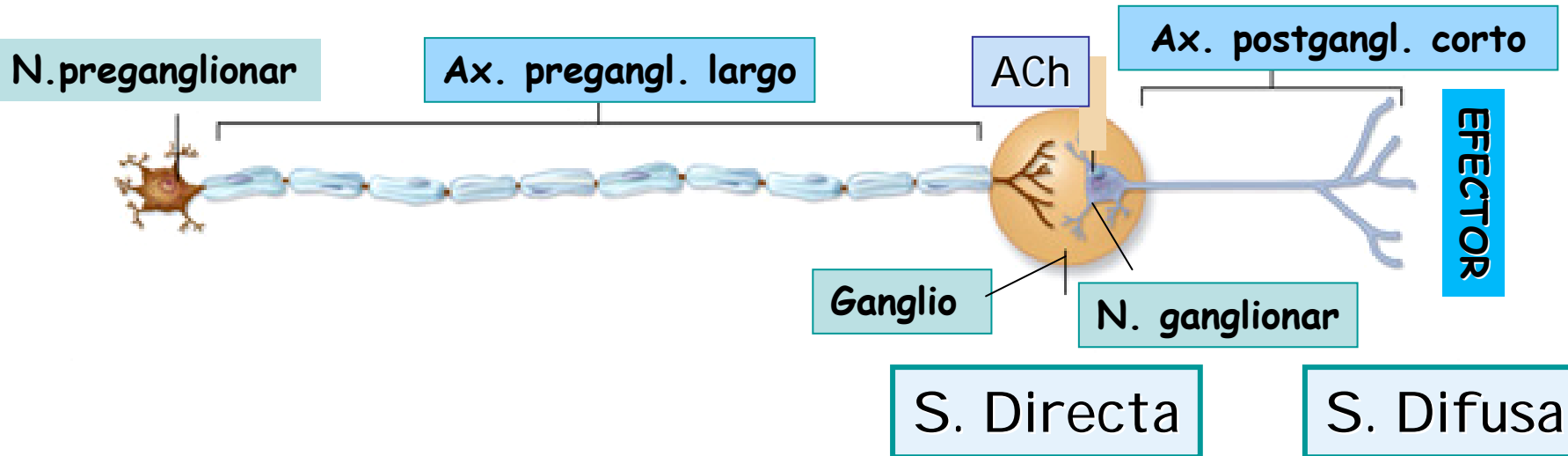
Div. Simpática



VI. Neurotransmisión
autonómica

Sinapsis *

Div. Parasimpática



Transmisores



VI. Neurotransmisión autonómica

Clásicos

ACh, NE, E, DA

Neuropéptidos

VIP, Sustancia P, etc.

No convencionales

Óxido nítrico, ATP

Transmisores



Clásicos

Neuronas **Colinérgicas**
liberan de sus terminales:

Acetilcolina
(ACh)

VI. Neurotransmisión
autonómica

Neuronas **Adrenérgicas**
liberan de sus terminales:

Norepinefrina
(NE)

Células cromafines
(médula adrenal) liberan:

Epinefrina (E) (80%)
NE (20%)

Transmisores



VI. Neurotransmisión autonómica

Características	Acetilcolina	Norepinefrina	Epinefrina
Sitio de liberación	Todas N. pregangl y parasimp. postgangl.; Algunas N. simp. postgangl.	Mayoría de N. simp. postgangl; Médula adrenal 20%	Médula adrenal 80%
Receptor	Nicotínicos, muscarínicos	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 3$	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$
Terminación de actividad	Degradación enzimática por Acetilcolinesterasa (AChE)	Recaptura dentro del terminal; difusión fuera espacio sináptico, metabolismo por MAO dentro terminal o por COMT en hígado	Metabolismo por COMT en hígado



Transmisores

N. Simpática preganglionar

colinérgica

colinérgica

colinérgica

N. Simpática postganglionar

adrenérgica

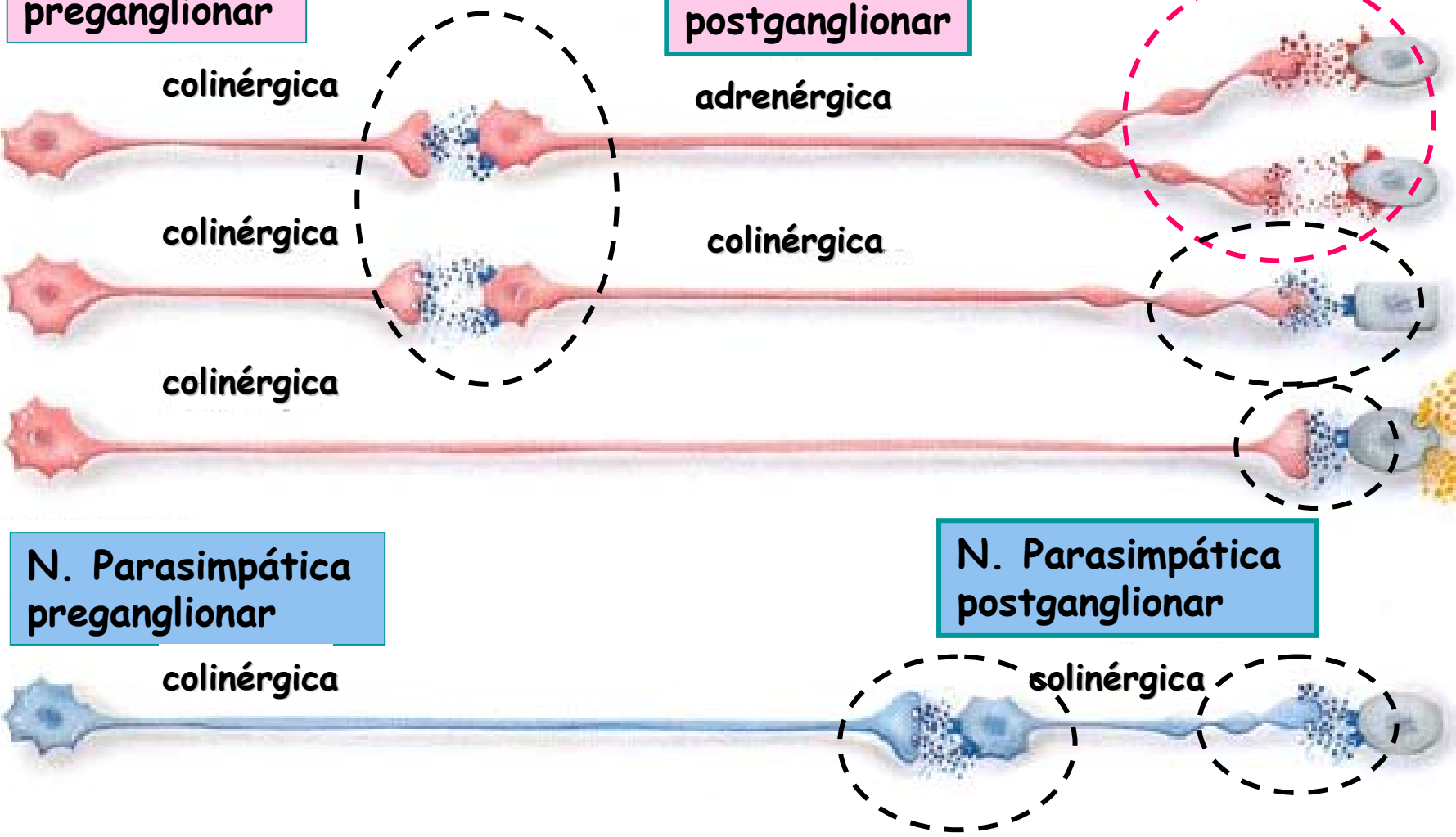
colinérgica

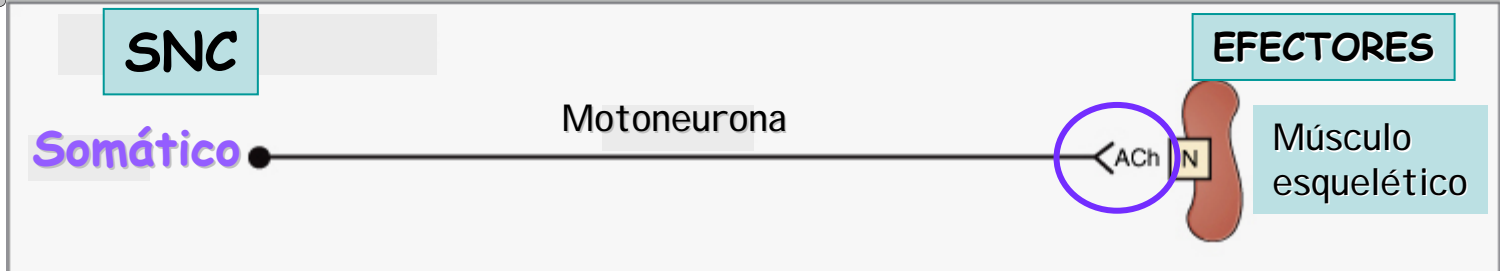
N. Parasimpática preganglionar

colinérgica

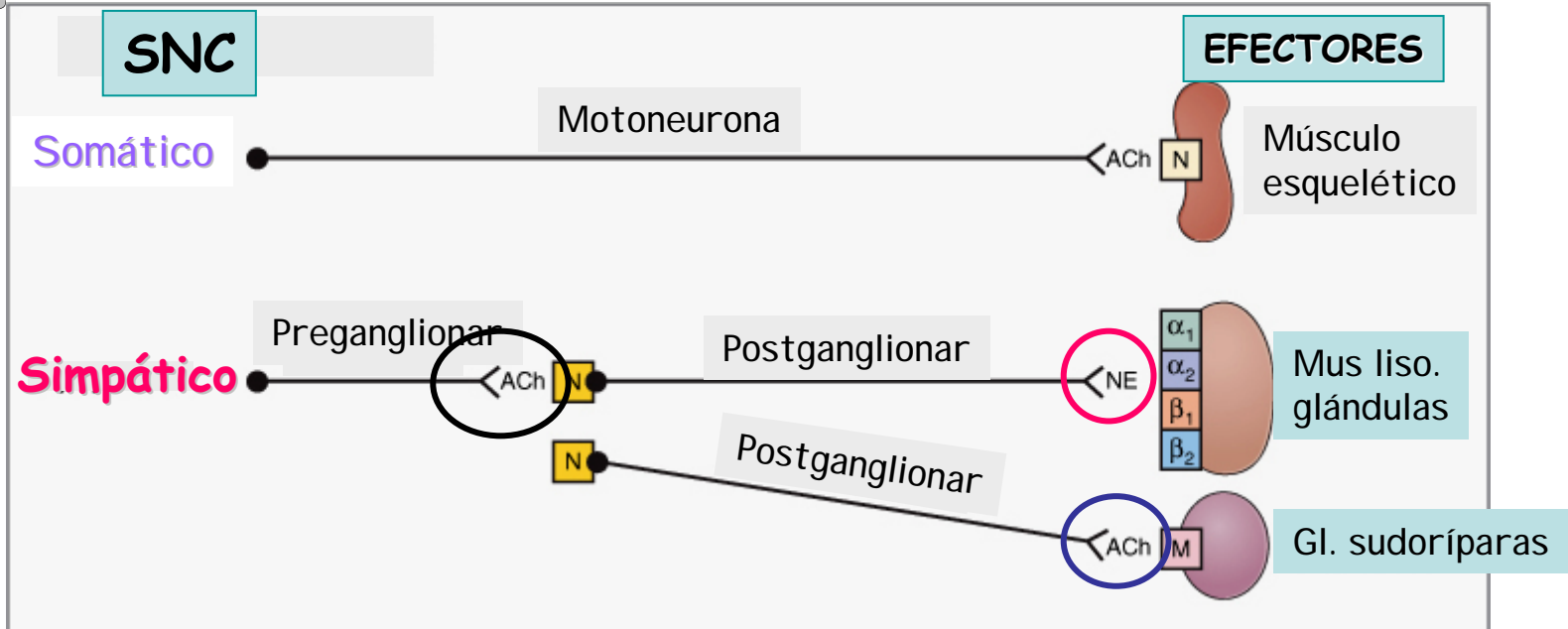
N. Parasimpática postganglionar

colinérgica

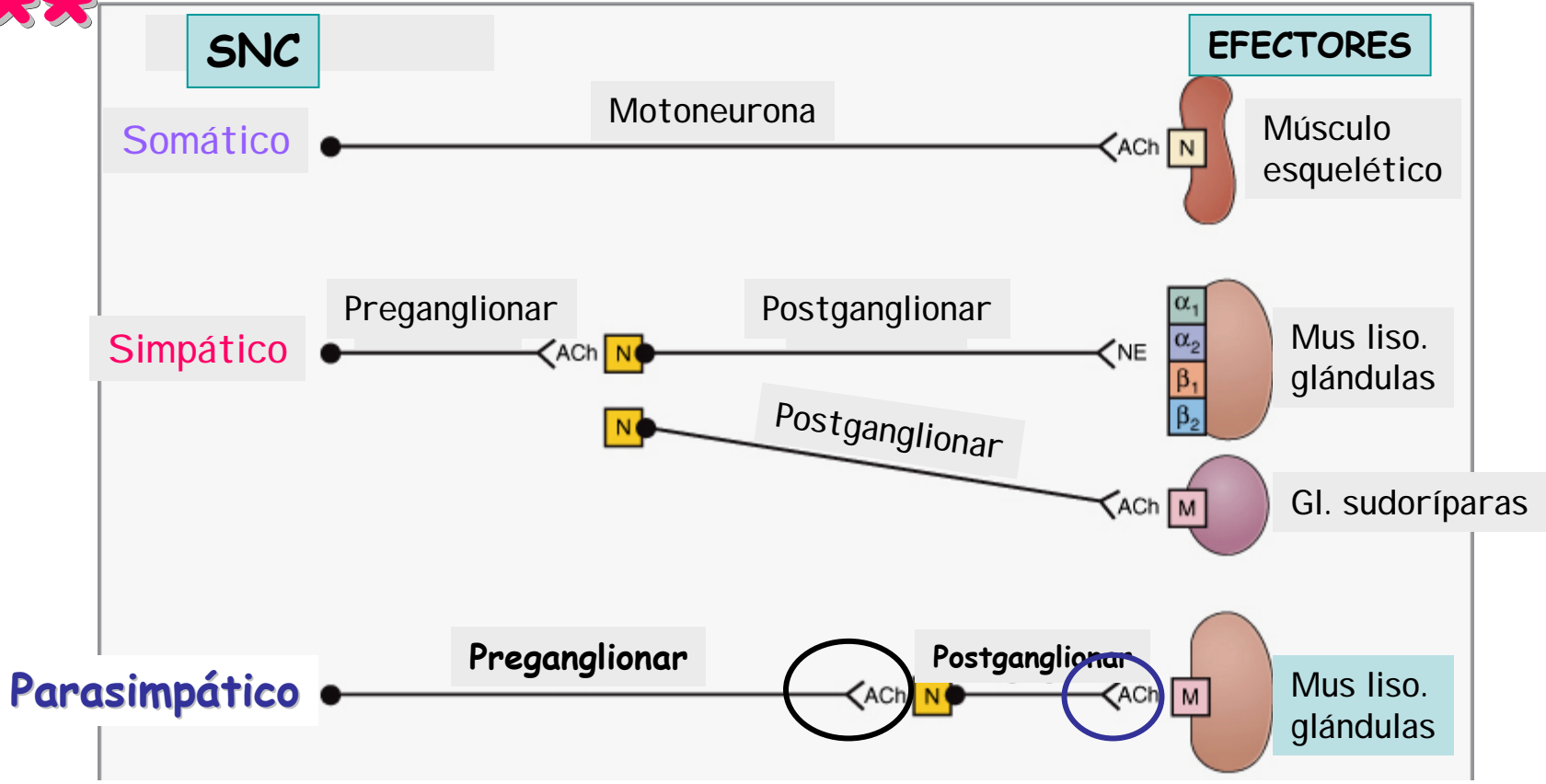




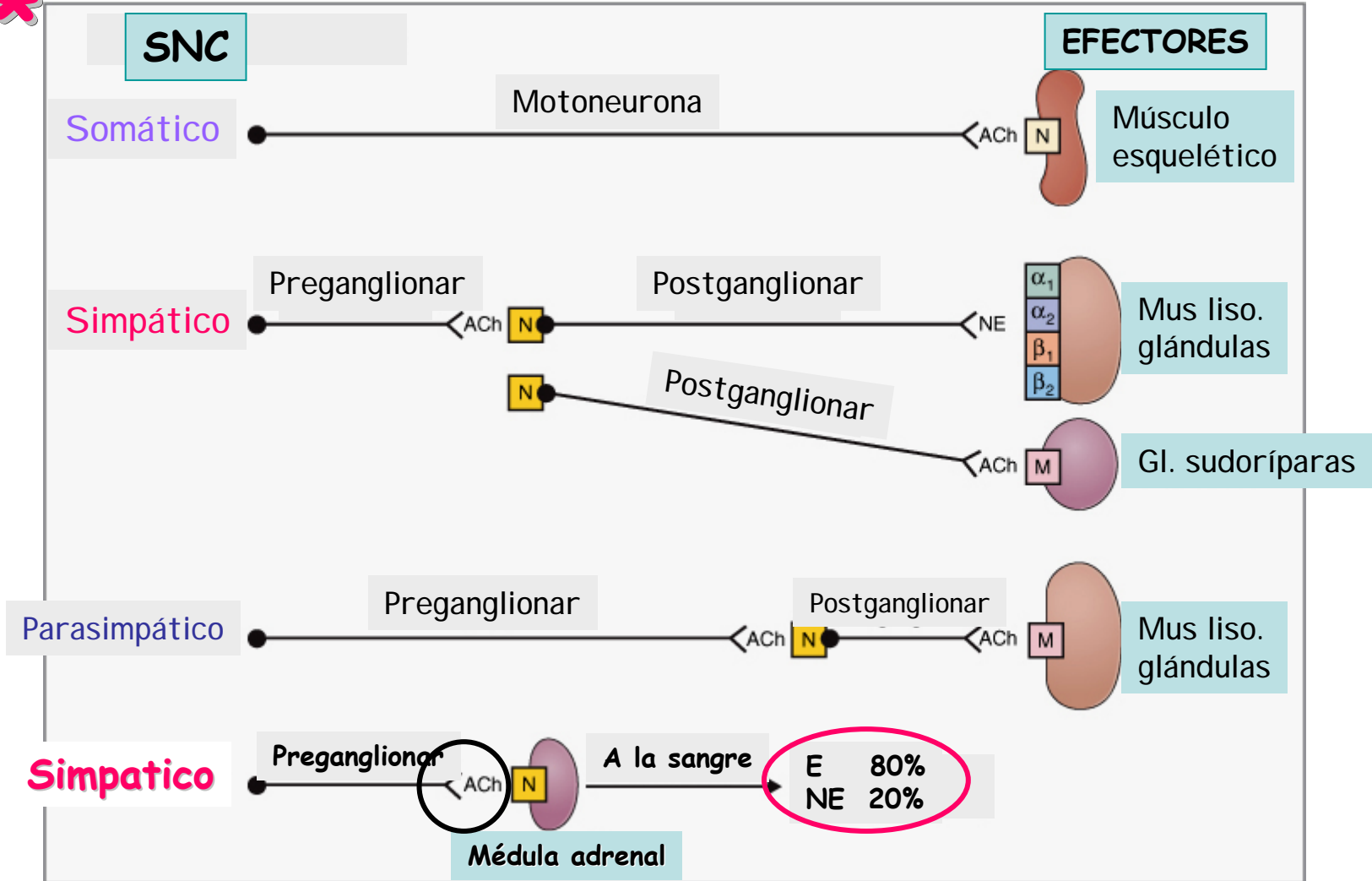
VI. Neurotransmisión autonómica



VI. Neurotransmisión autonómica



VI. Neurotransmisión autonómica





VI. Neurotransmisión autonómica

Neuronas colinérgicas

- Todas las N. preganglionares
- N. Postganglionares parasimpáticas
- N. Postganglionares anatómicamente simpáticas que inervan glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos en m. esqueléticos

Neuronas noradrenérgicas

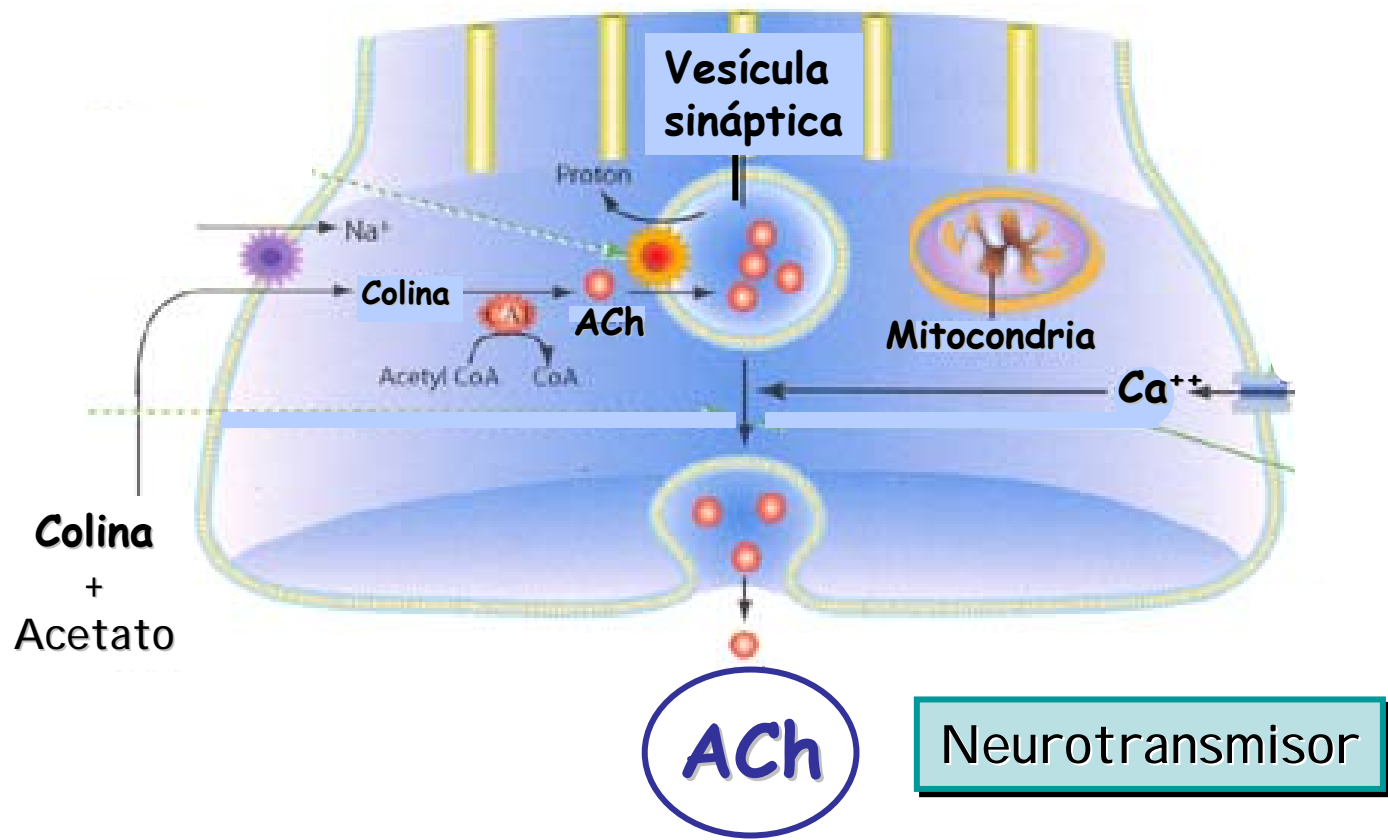
- El resto de las N. simpáticas postganglionares

Médula adrenal

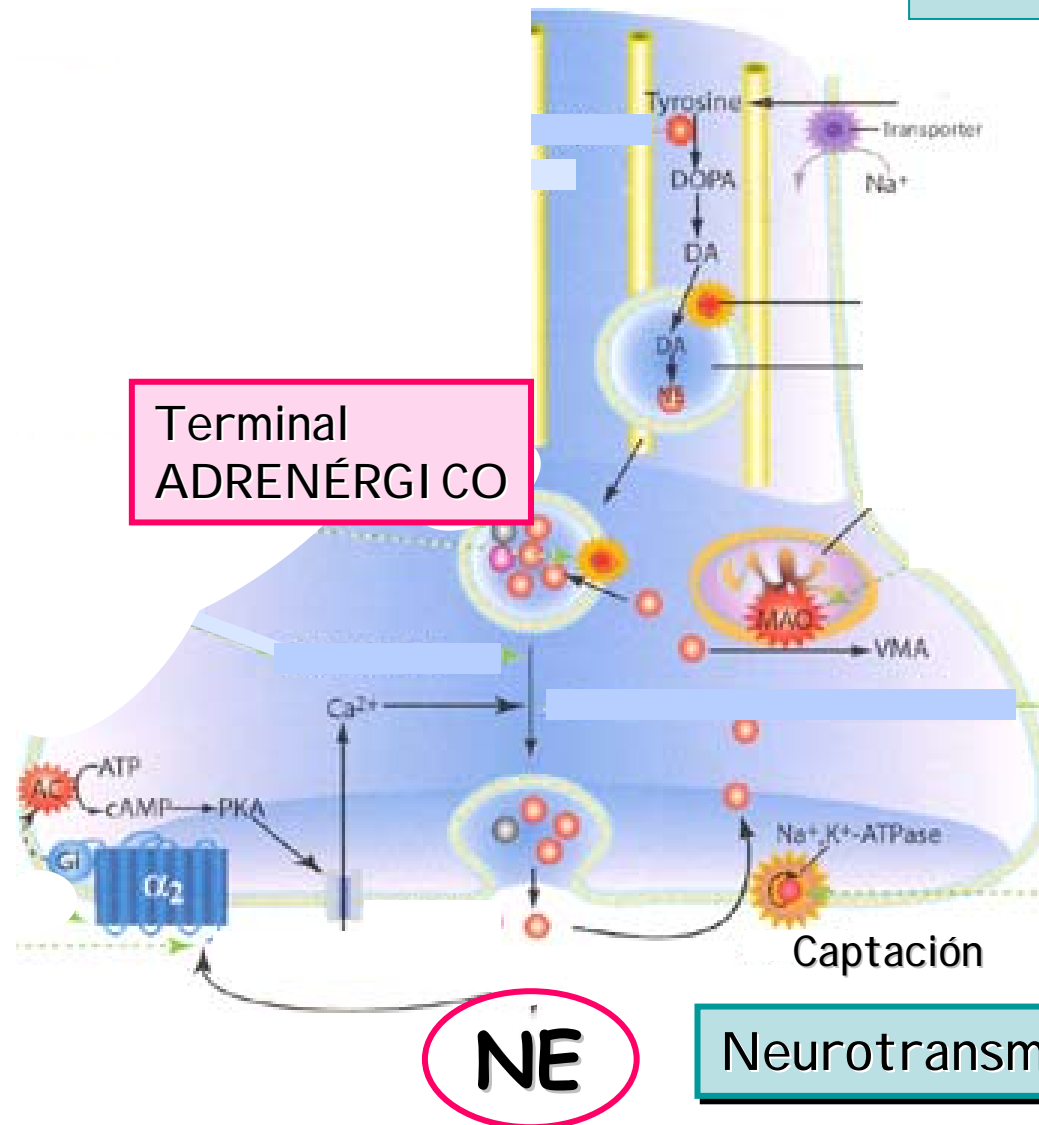
- La médula es como un ganglio simpático.
- N. preganglionares inervan la glándula.
- C. postganglionares (c. cromafines) han perdido axones y secretan **E**, NE, algo de DA

VI. Neurotransmisión autonómica

Terminal COLINÉRGICO



VI. Neurotransmisión autonómica





Transmisores

Neuronas **Colinérgicas**
liberan de sus terminales:

ACh

Efectos locales muy cortos
por alta concentración
de AChE que la elimina en
< 1 mseg

No hay ACh circulante

VI. Neurotransmisión autonómica

Neuronas **Adrenérgicas**
liberan de sus terminales:

NE

Inactivada por recaptación en
terminal y metabolizada intra-
neuronalmente por enzima MAO

Efecto más duradero que la ACh



Transmisores

Células **Cromafines**
liberan a circulación

Catecolaminas: **E** y **NE**

- Mayor duración y rango de acción que NE neuronal
- Degradación en el hígado por COMT
Efectos por 1-2 min vs. mseg NE neuronal
- Actúan en todo el organismo y en tejidos no directamente inervados por el simpático:
m. liso vía aérea, hepatocitos, adipocitos.
- **E, NE y DA se encuentran en sangre**

VI. Neurotransmisión autonómica

Transmisores

Clásicos

Interneuronas pequeñas
intensamente fluorescentes
(SIF) en ganglios simpáticos.

Neuronas adrenérgicas
inervan vascularización renal
secretan

Dopamina (DA)

Neuropéptidos

Neuronas preganglionares
en ganglios secretan
péptidos como

GnRH

Neuropéptidos en el SNA	A	B	C	D	E
Angiotensina II				X	
Bombesin (péptido liberador de gastrina)			X	X	
Péptido relacionado con gen calcitonina		X		X	
Colecistokinina (CCK)					
Dinorfina			X		
Encefalina	X			X	X
Galanina				X	
H. Liberadora de H. luteinizante (LHRH)	X	X			
Neuropéptido Y (NPY)					
Neurotensina	X				
Oxitocina				X	
Somatostatina	X			X	
Sustancia P	X	X	X		
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)		X	X	X	X

Neuropéptidos

A= N. preganglionares
B= N. postganglionares
C= N. entéricas
D= F. viscerales aferentes
E= Médula adrenal



Transmisores

Neuronas **Colinérgicas**
liberan de sus terminales:

Cotransmisores:
VIP
con **ACh**

VI. Neurotransmisión autonómica

Neuronas **Adrenérgicas**
liberan de sus terminales:

Cotransmisores:
NPY y ATP
con **NE**

Complejidad de respuestas...



Transmisores

No convencionales

Purinas: ATP y Adenosina

Óxido Nítrico (NO)

Modulación contracción vascular



Receptores

Neuronas postgangl.
(R. Canales)

ACh:

R. Nicotínicos

VI. Neurotransmisión autonómica

Células Efectoras
(R. metabotrópicos)

ACh:

R. Muscarínicos

NE, E:

R. Adrenérgicos

Receptores **

Acetilcolina

NICOTÍNICOS (canales Na^+/K^+)

Entran más cargas positivas
Despolarizan la membrana

R_{NN} Ganglios autonómicos
R_{NM} Placa neuromuscular

ACCIÓN RÁPIDA

MUSCARÍNICOS (metabotrópicos)

Acoplados a proteínas G
Sistemas de segundos
mensajeros

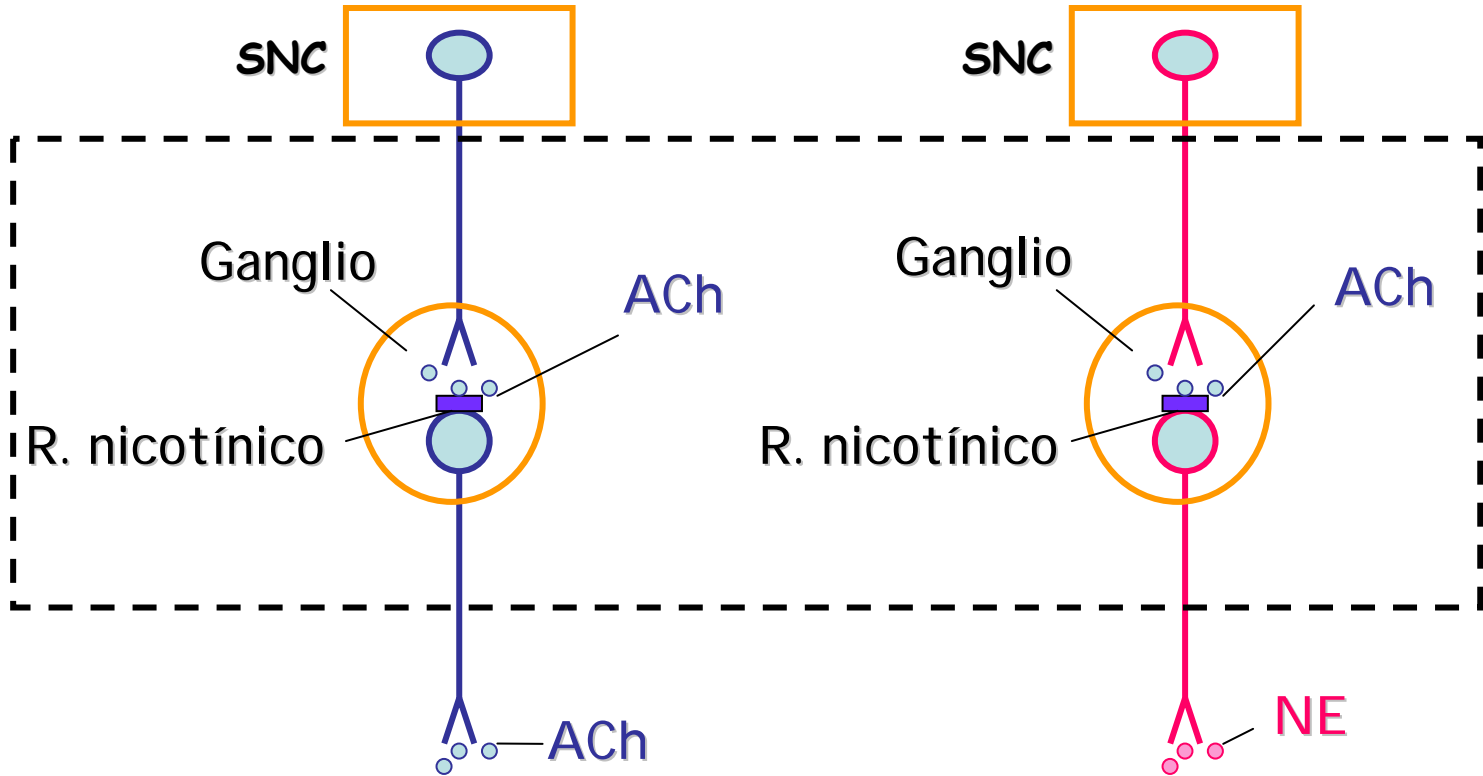
RM₁₋₃ Músculo liso,
Glándulas

ACCIÓN LENTA

VI. Neurotransmisión autonómica

Vía parasimpática

Vía simpática



Receptores Canales



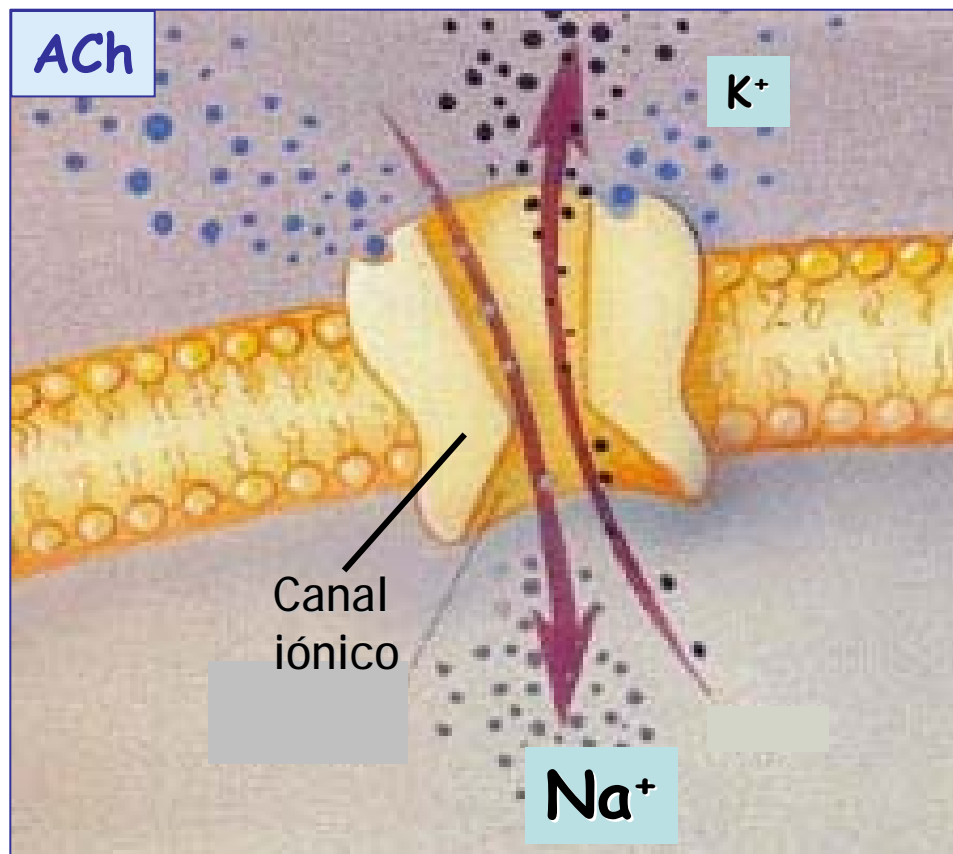
VI. Neurotransmisión autonómica

Receptor Nicotínico

Entrada neta de q^+

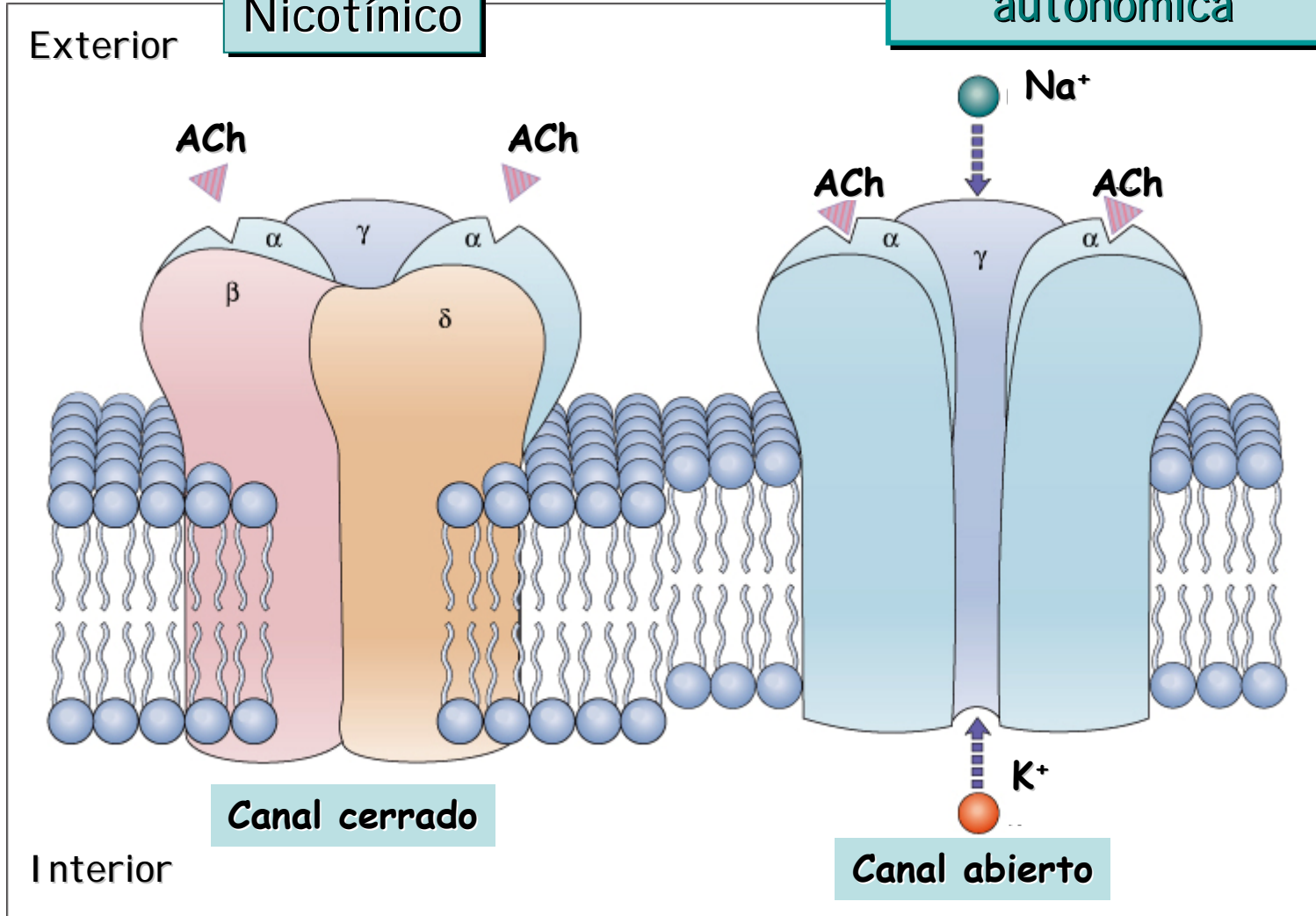
Despolarización

PPSE



VI. Neurotransmisión autonómica

Receptor Nicotínico



VI. Neurotransmisión autonómica



Vía parasimpática

Vía simpática



Ganglio

Ganglio

R. nicotínico

R. nicotínico

ACh

ACh

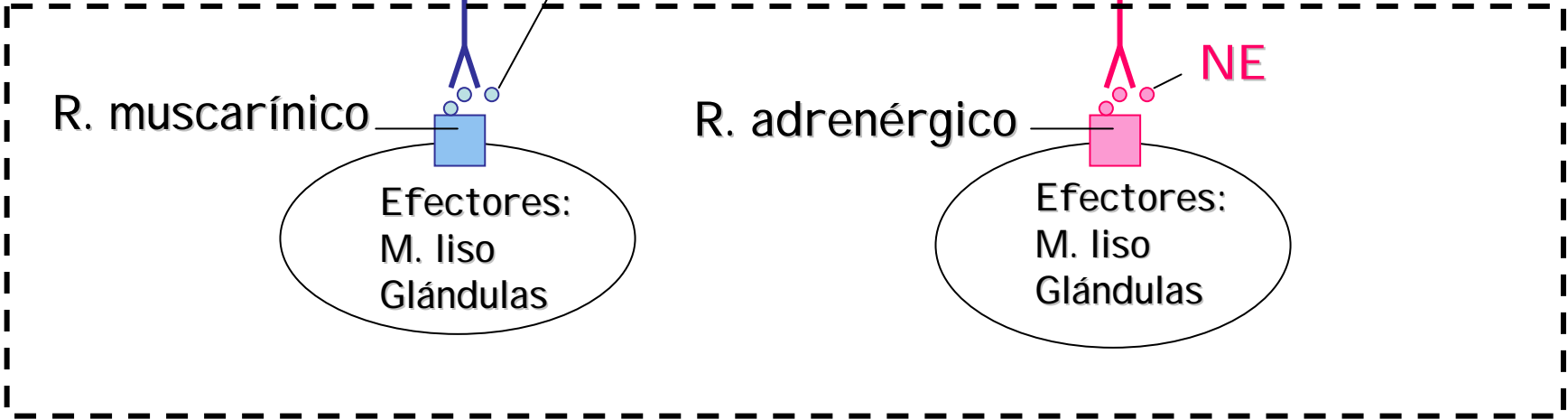
R. muscarínico

R. adrenérgico

NE

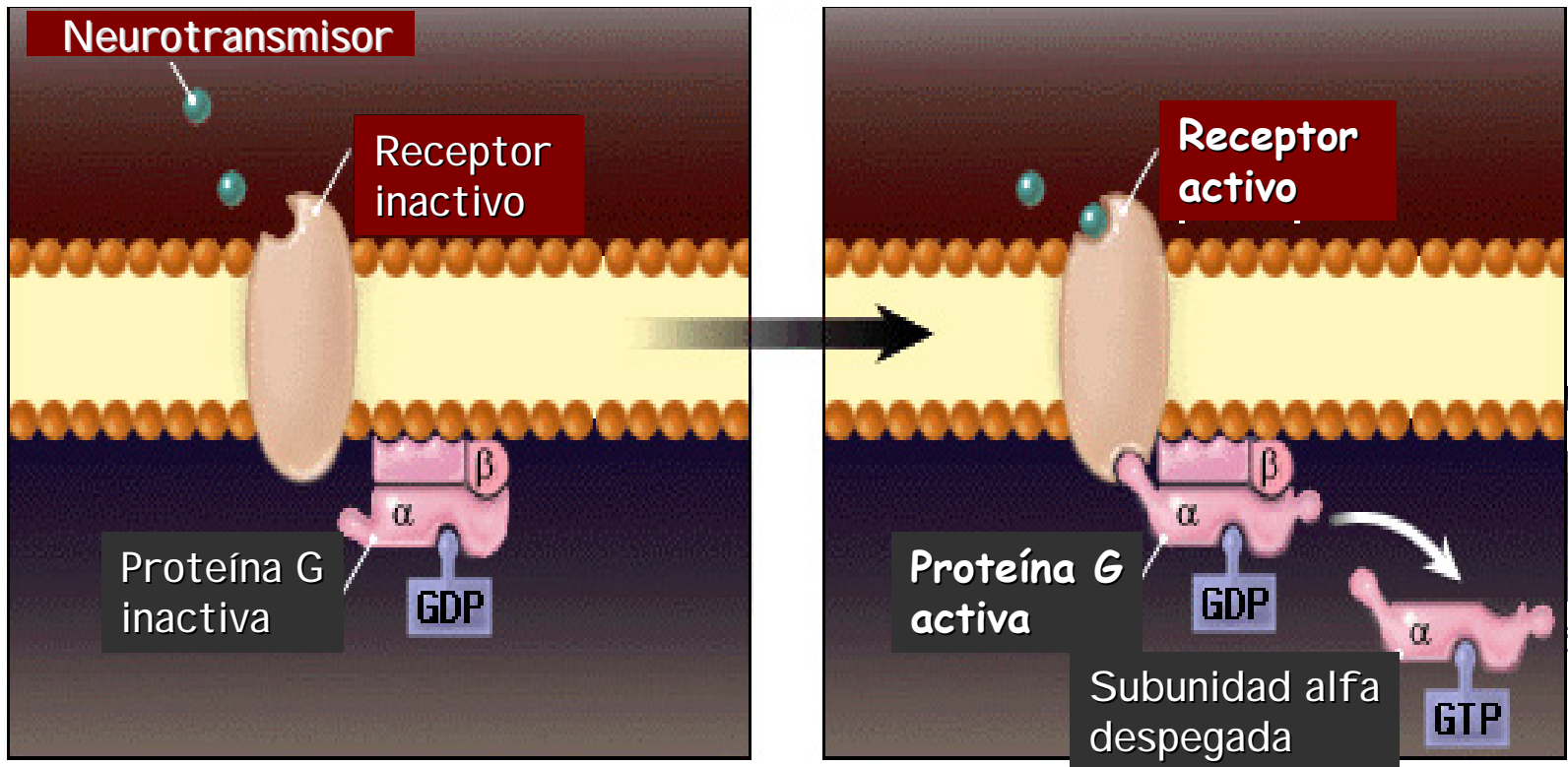
Efectores:
M. liso
Glándulas

Efectores:
M. liso
Glándulas



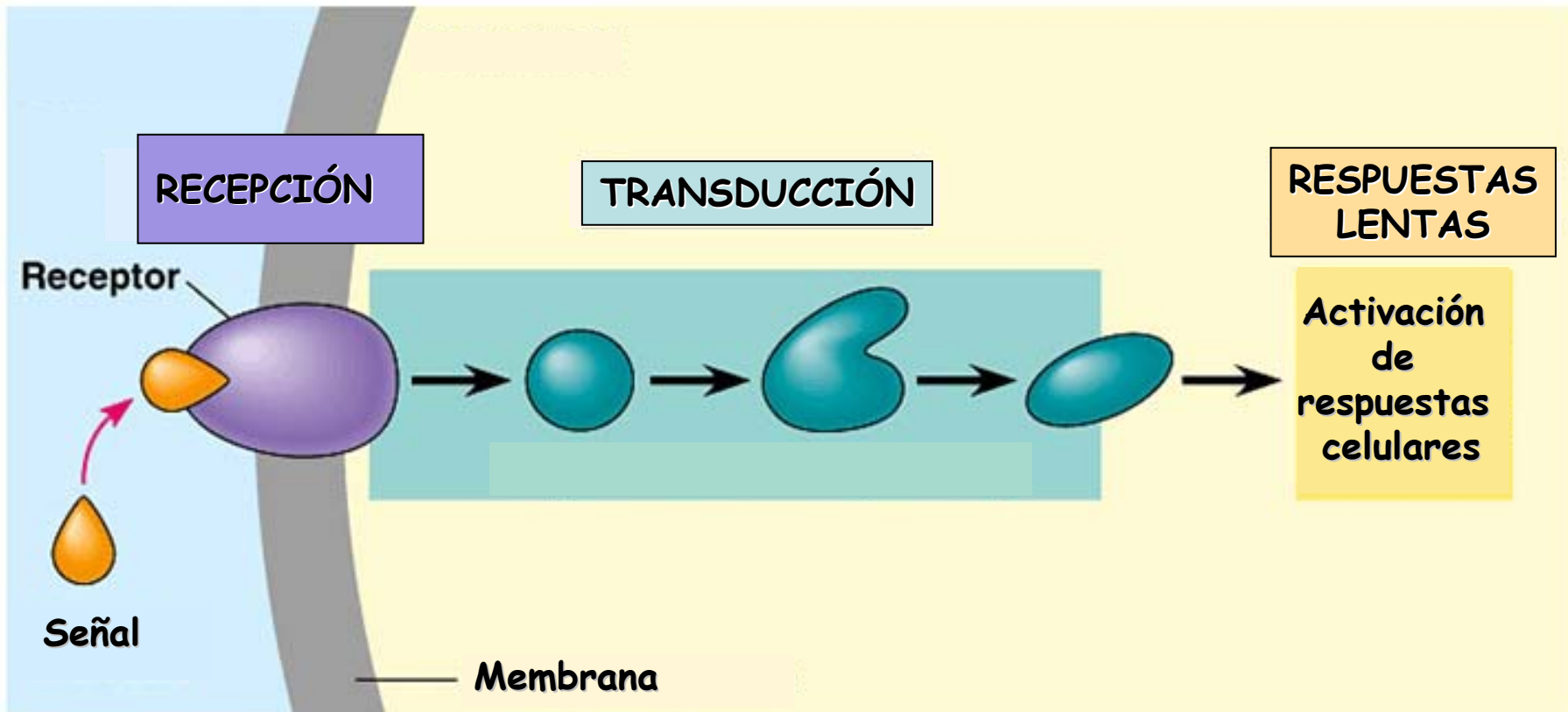


Receptores Metabotrópicos
Activación proteínas G





Mecanismos señalización intracelular



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Acciones relativamente duraderas, por receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G



1. Transmisor-Receptor

2. Mecanismos transducción intracelulares

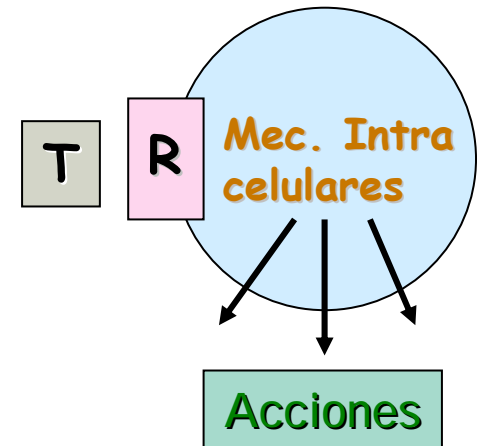
CASCADAS

- Sistema Adenililciclasa (AC)
- Sistema Guanililciclasa (GC)
- Sistema Fosfolipasa C (PLC)

- Segundos mensajeros:
AMPC, GMPc. DG. IP3. Ca⁺⁺,

3. Acciones celulares

- Apertura o cierre de canales
- Hiperpolarización o despolarización
- Contracción o relajación músculo liso
- Estimulación o inhibición de secreción



Receptores Metabotrópicos

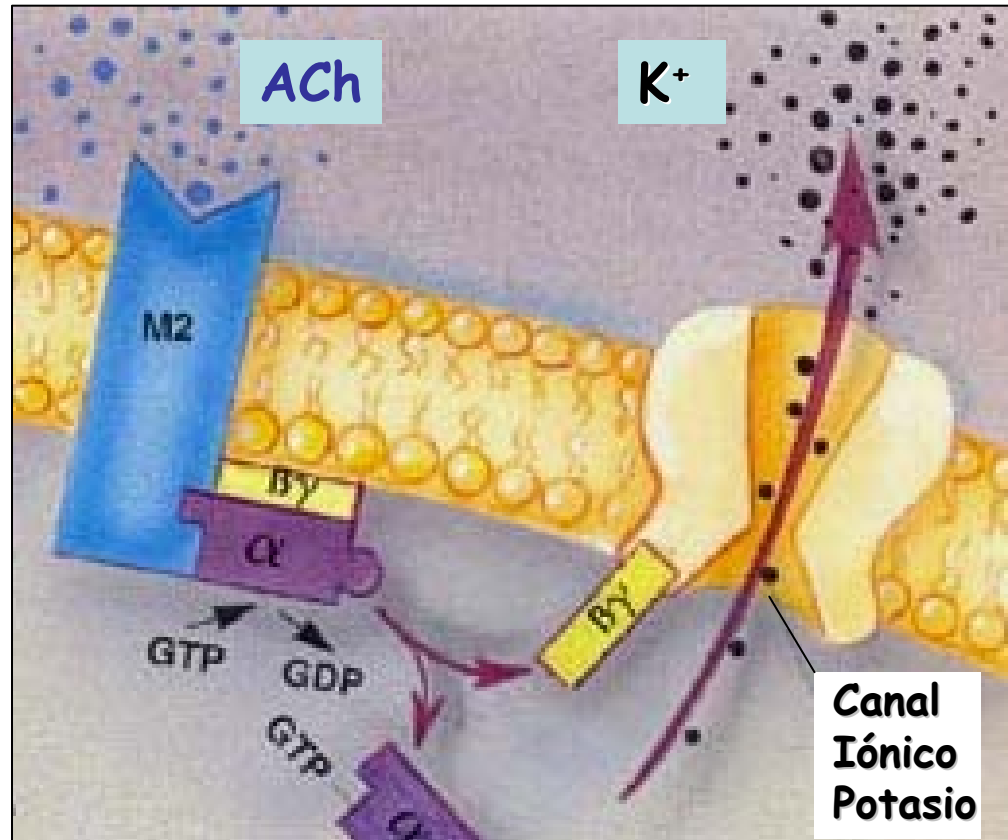


Receptor
Muscarínico

Mecanismos de
Transducción de
Señales
Proteínas G

Apertura canal
iónico

Salen K^+
Hiperpolarización
membrana



Acción sináptica **más duradera** en efectores con receptores asociados a proteínas G

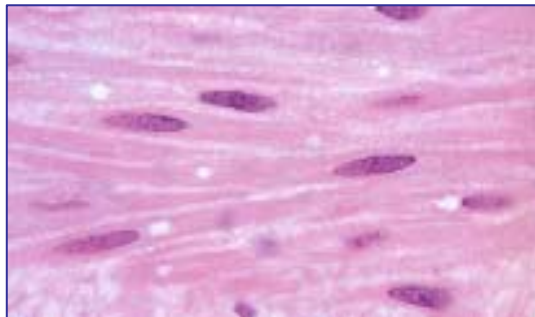


VI. Neurotransmisión autonómica

Efectores

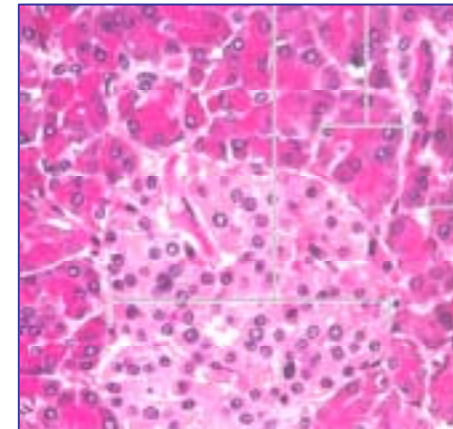


Músculo liso cardiaco



Músculo liso órganos huecos

- **Músculo cardiaco**
- **Músculo liso**
órganos huecos TGI , GU
vasos sanguíneos
- **C. Secretoras**
exocrinas, endocrinas



Glándulas

VI. Neurotransmisión autonómica

2da. parte

- Transmisión Div. Parasimpática
- Transmisión Div. Simpática

VI. Neurotransmisión autonómica

Sinapsis Div. parasimpática

N. Parasimpática preganglionar

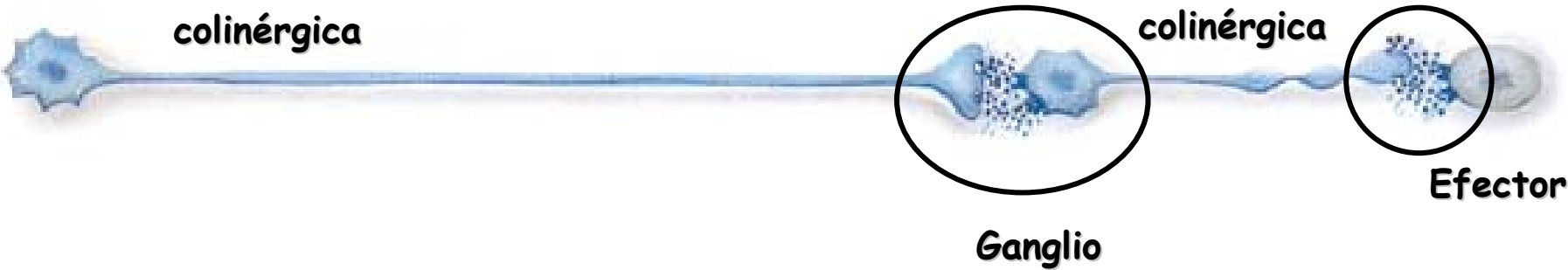
colinérgica

N. Parasimpática postganglionar

colinérgica

Efector

Ganglio





Transmisión Div. Parasimpática

Neurotransmisores: **ACh**

Receptores canal: **Nicotínicos N_N, N_M**

Receptores metabotrópicos: **Muscarínicos 1, 2, 3**

Efectores: **Músculo liso, Glándulas**

Mec. Señales intracelulares:

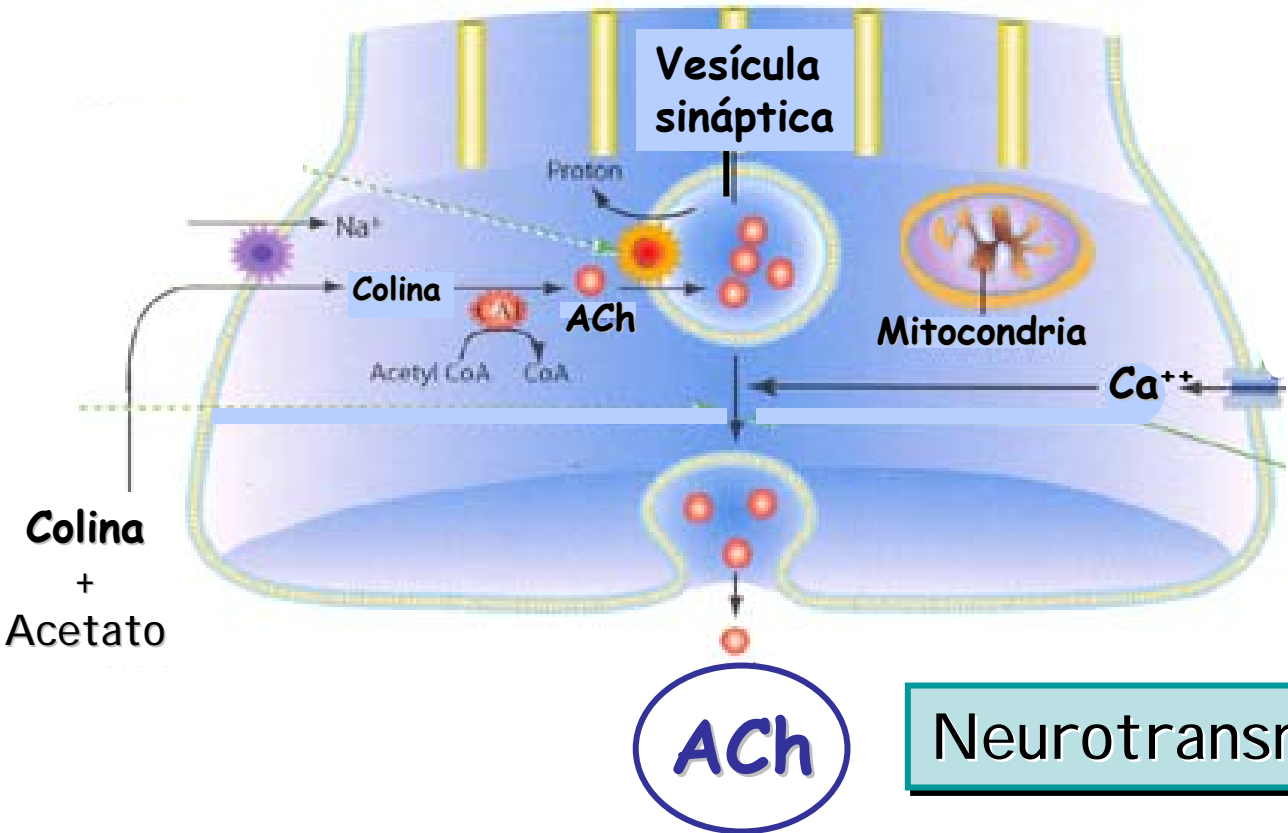
Ejs. Corazón: Marcapaso M₂

Cardiomiocito M₂

Glándulas: M₃

VI. Neurotransmisión autonómica

Terminal COLINÉRGICO

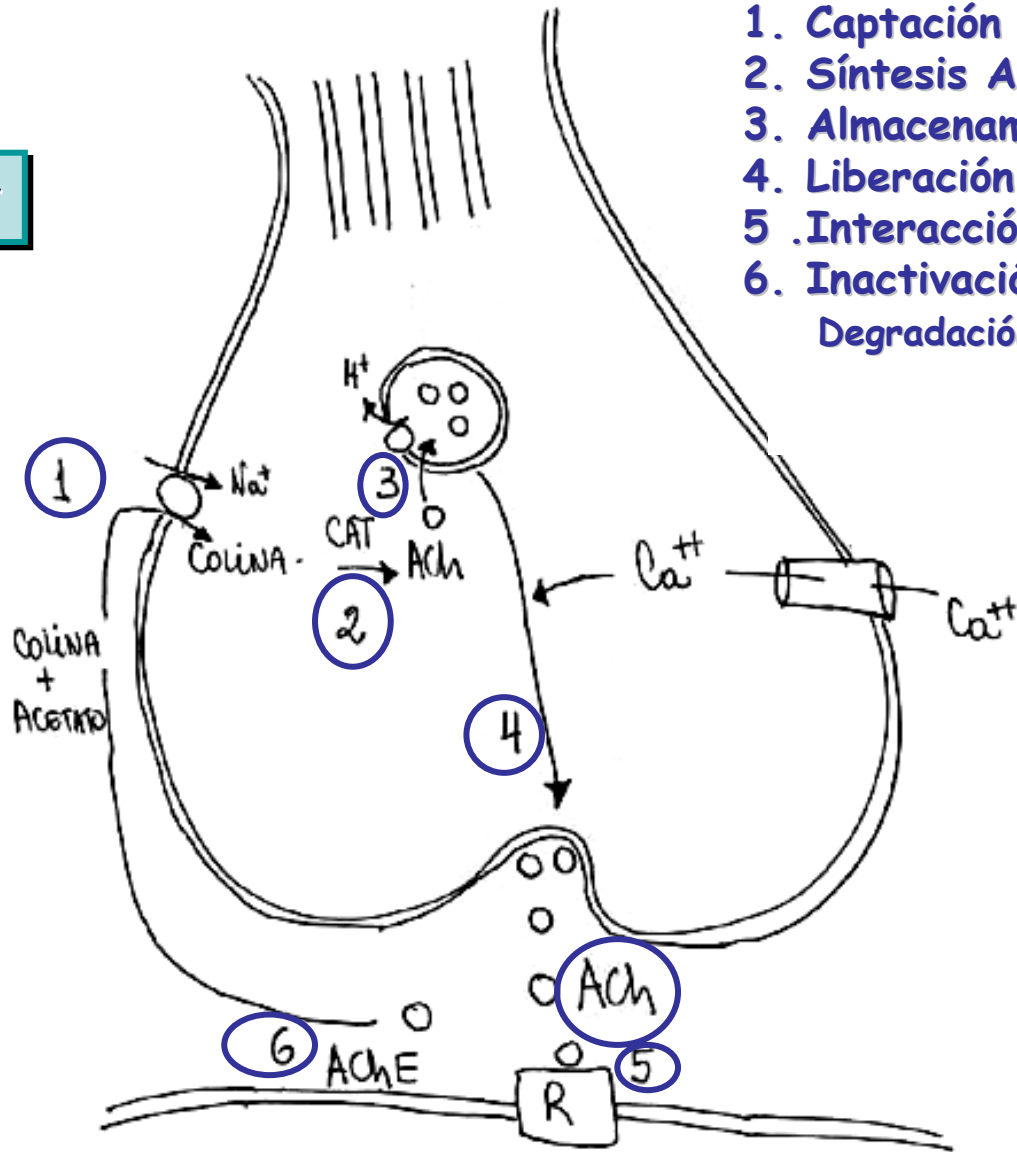


Neurotransmisor



Neurotransmisor

Ciclo metabólico ACh



1. Captación precursor
2. Síntesis ACh
3. Almacenamiento
4. Liberación
5. Interacción NT-receptor
6. Inactivación
Degradación enzimática



Ubicación receptores ACh

F. preganglionares

Neuronas postganglionares

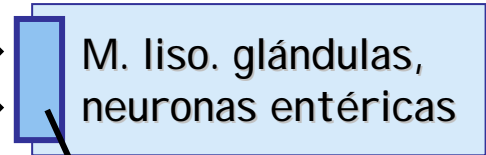
Células efectoras

parasimpática



R. Nicotínicos (muchos)

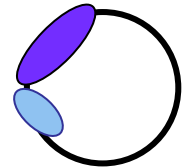
N. Colinérgica postganglionar



M. liso. glándulas, neuronas entéricas

R. Muscarínicos (pocos)

simpática



Médula adrenal

simpática

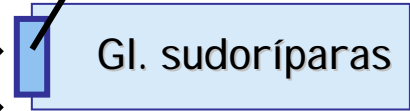


N. Adrenérgica postganglionar

N. Colinérgica postganglionar

R. Muscarínicos

simpática



Gl. sudoríparas

Receptores

Acetilcolina

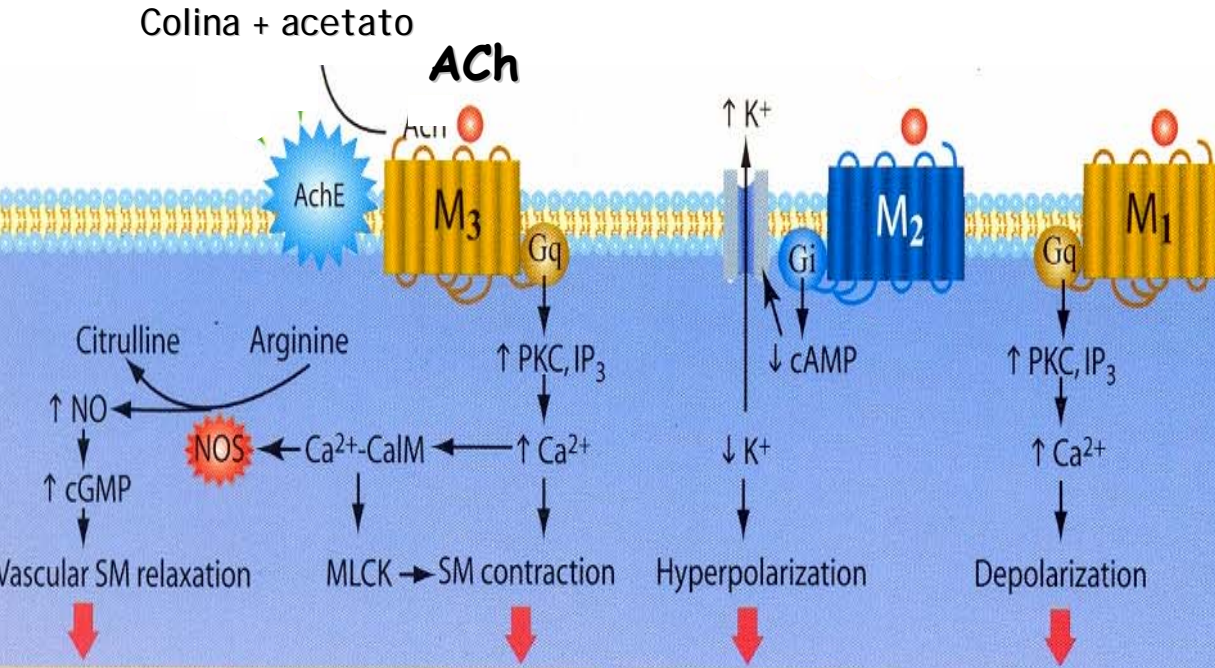
Receptores
NICOTÍNICOS
(canales Na^+/K^+)

Receptores
MUSCARÍNICOS
(metabotrópicos)

Receptores COLINÉRGICOS



Muscarínicos



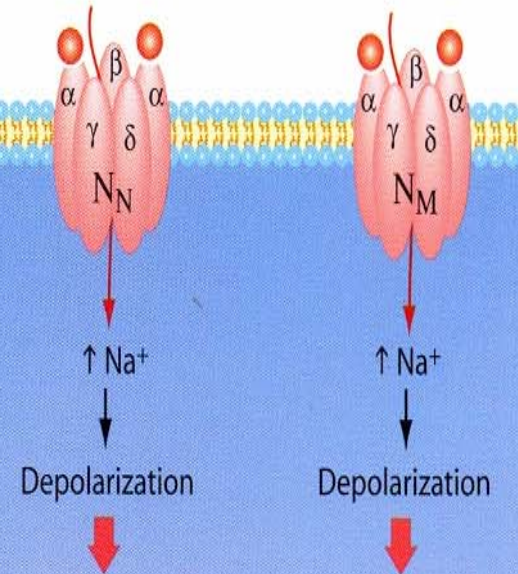
Tracto GI y Músculo liso

Corazón

SNC y ganglios

VI. Neurotransmisión autonómica

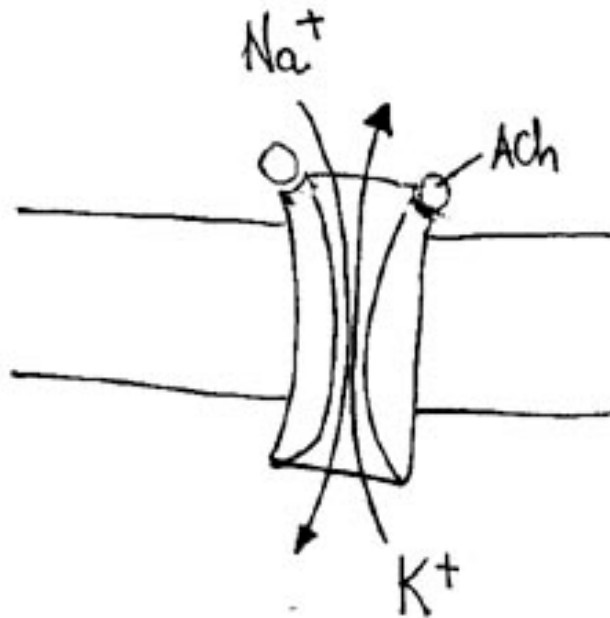
Nicotínicos



Ganglios Autonómicos
Med. adrenal

Placa NM
Contracción m. esquelet.

VI. Neurotransmisión autonómica



RECEPTORES NICOTÍNICOS

Membranas postsinápticas de:

- Todos ganglios autonómicos
- Todas placas NM
- Algunas vías SNC

DESPOLARIZACIÓN

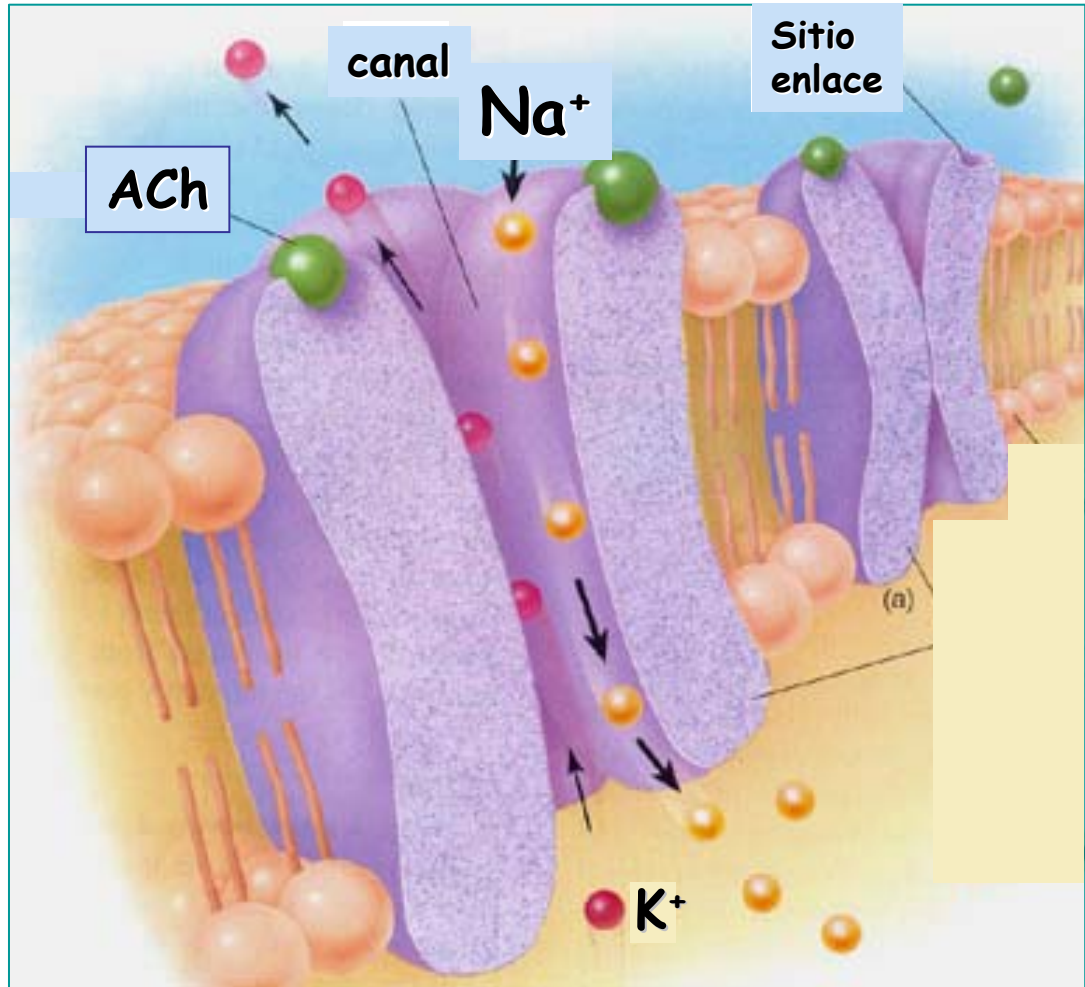


EXCITACIÓN

R. Nicotínico canal

$$g_{Na^+} > g_{K^+}$$

Entrada
neta
cargas +



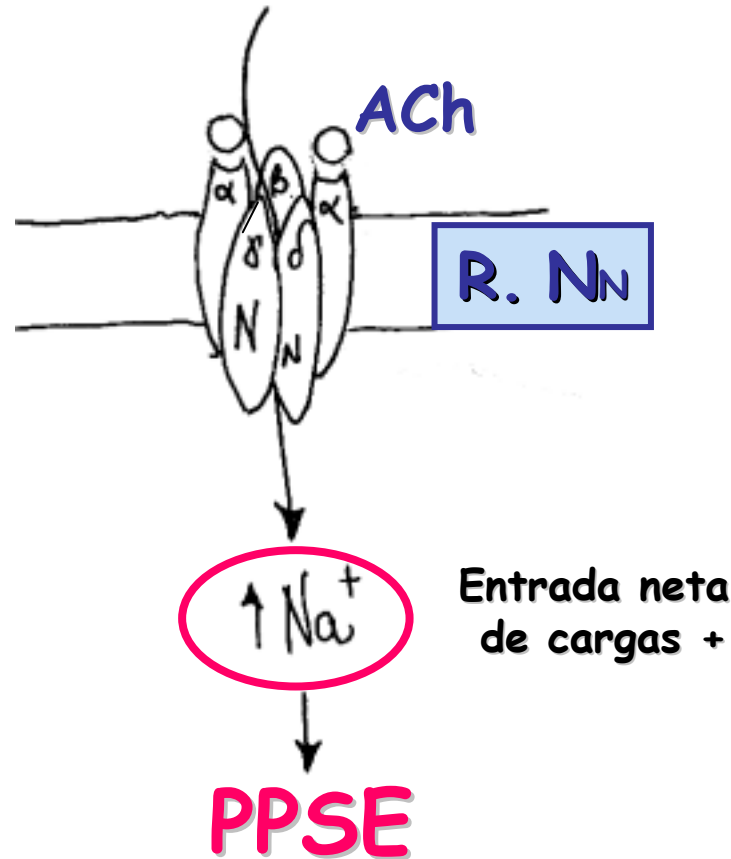


VI. Neurotransmisión autonómica

Receptor
Nicotínico N_N

Ganglio Autonómico
Médula suprarrenal

Receptor N_N
Nicotina (+)
Hexametonio (-)





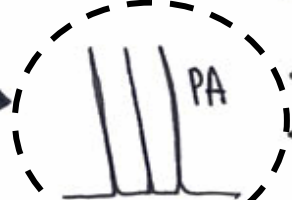
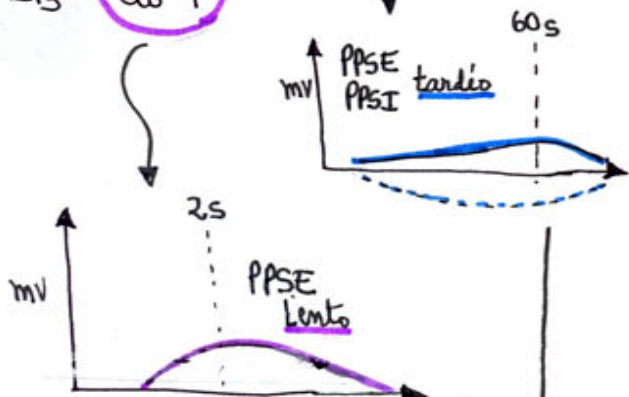
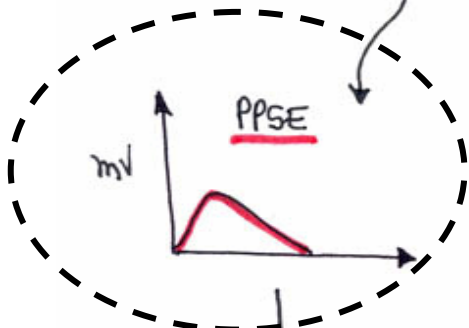
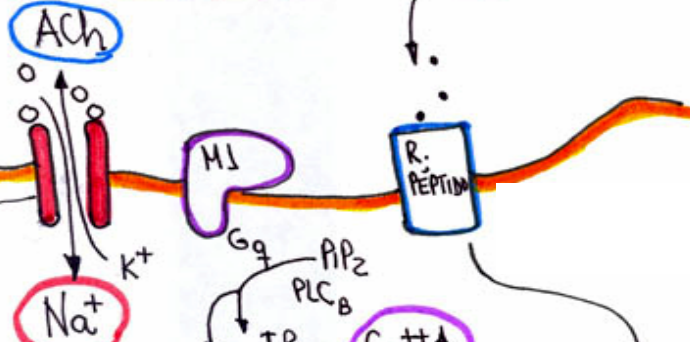
N. preganglionar

Ganglio autonómico



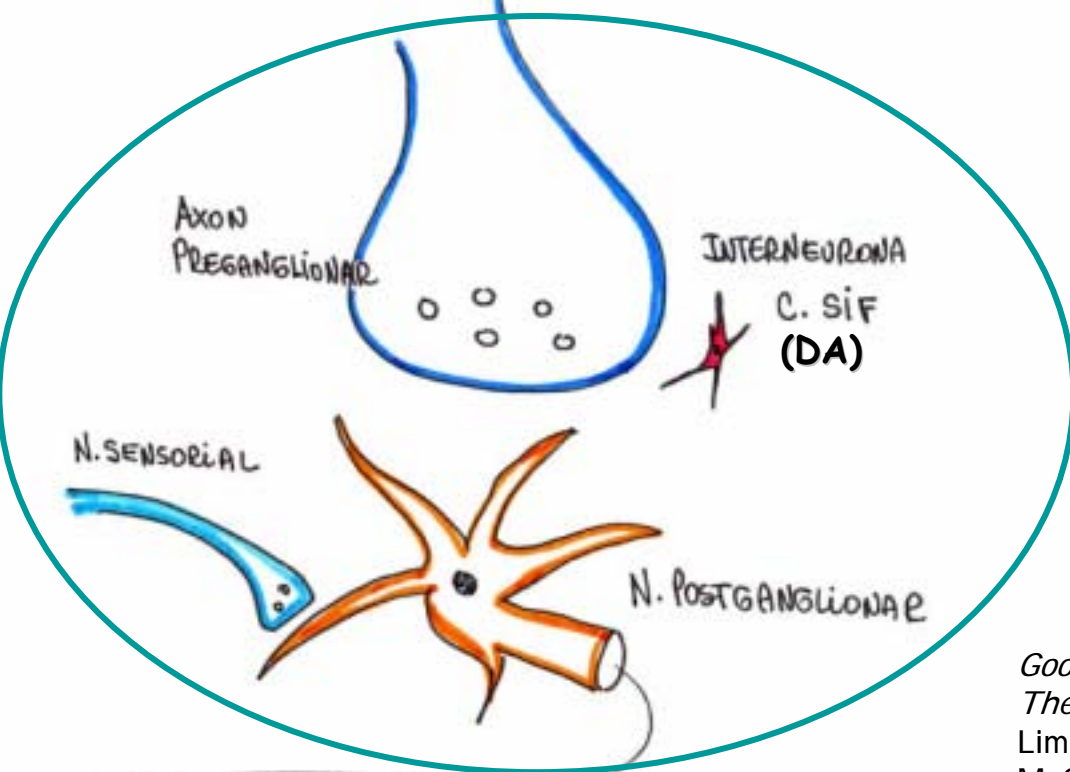
R. NN

N. Post-ganglionar

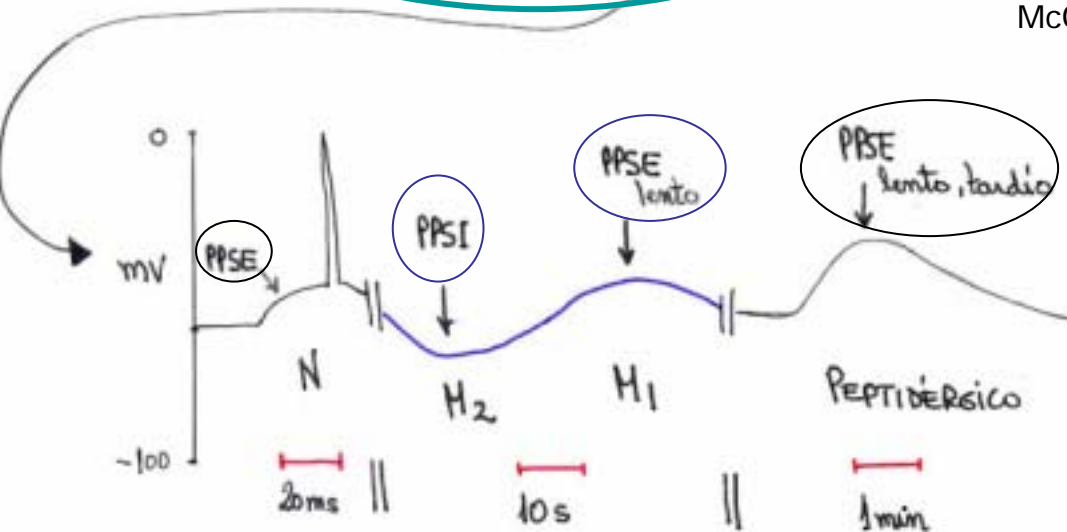


VI. Neurotransmisión autonómica

Transmisión en ganglios



Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird Eds. , A. Goodman Gilman Consulting Ed. McGraw-Hill, 2001.





VI. Neurotransmisión autonómica

Compleja!!

Transmisión en ganglios simpáticos

POTENCIAL	DURACIÓN	MEDIADOR	RECEPTOR	
PPSE rápidos	30 ms	ACh	Nicotínico	✓
PPSI lentos	2 s	DA ACh	D2 M2*	✓
PPSE lentos	30 s	ACh	M1	✓
PPSE lento tardío	4 min	GnRH	GnRH	✓

Tomado: Tabla 13-1 Review of Medical Physiology. W. Ganong. 21st Ed. 2005.

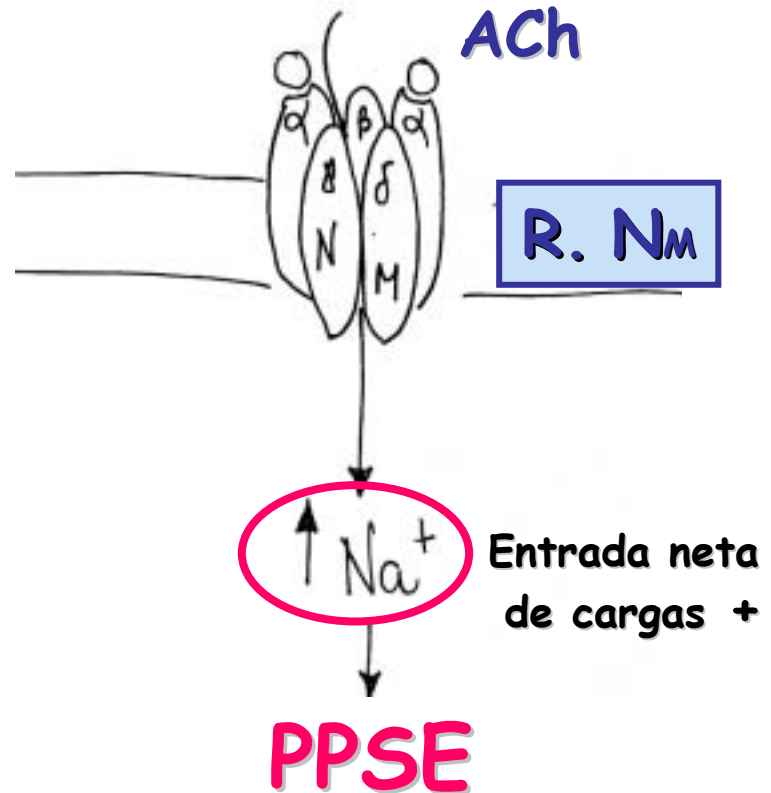
* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird Eds. , A. Goodman Gilman Consulting Ed. McGraw-Hill, 2001.

PPS son más lentos cuando son a través de receptores metabotrópicos

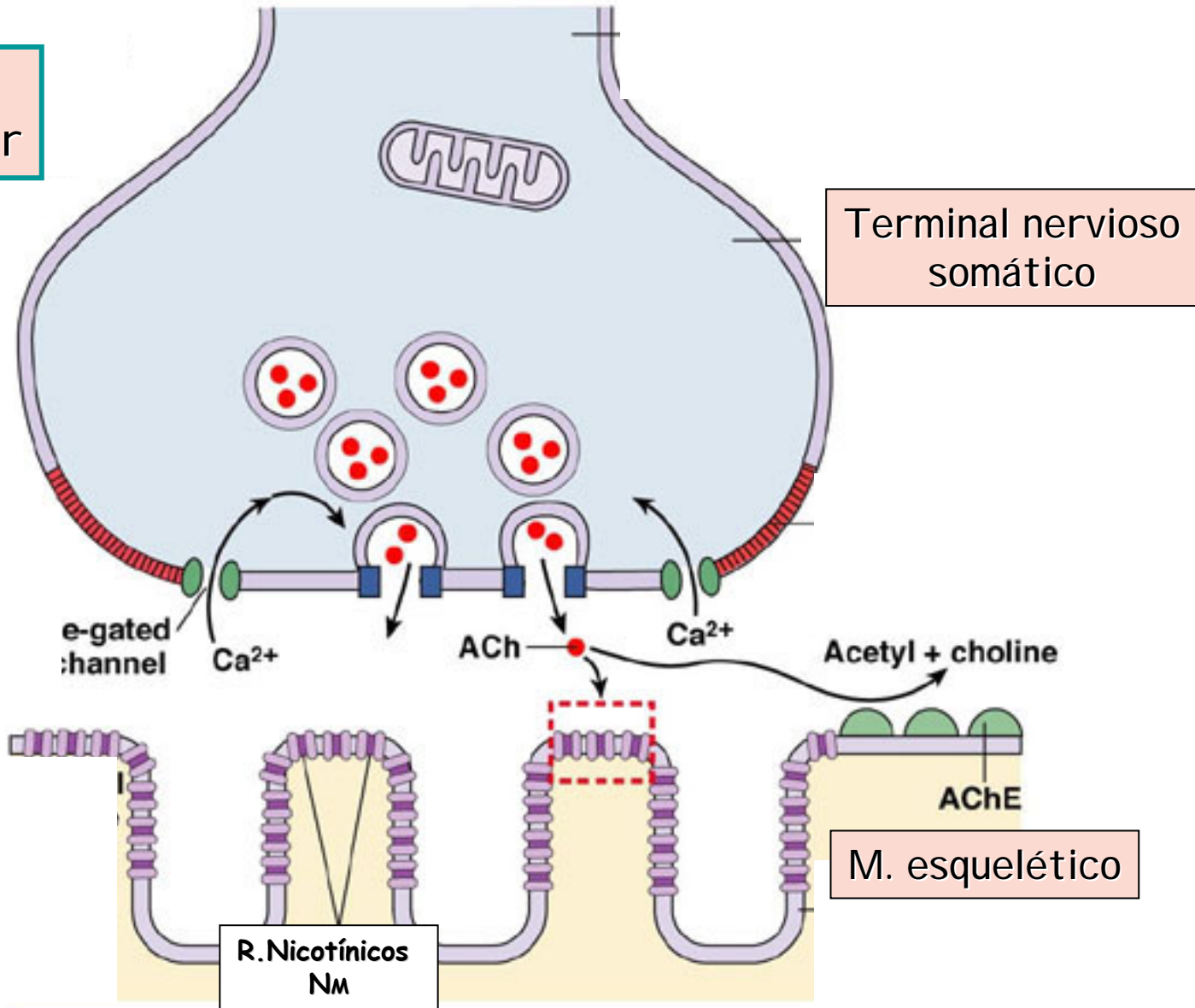
Receptor
Nicotínico N_M

Placa Neuromuscular
M. esquelético

R. Nm
Nicotina (+)
Curare (-)



Placa Neuromuscular



1. Transmisor-Receptor metabotrópico

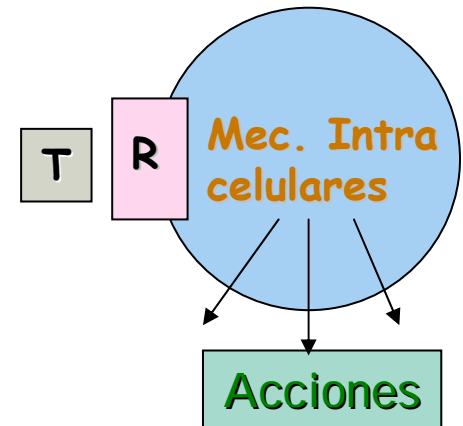
2. Mecanismos transducción intracelulares

Sistema Adenilciclasa
Sistema Guanilciclasa
Sistema Fosfolipasa C

Segundos mensajeros:
AMPC, GMPc. DG. IP3. Ca⁺⁺

3. Acciones celulares

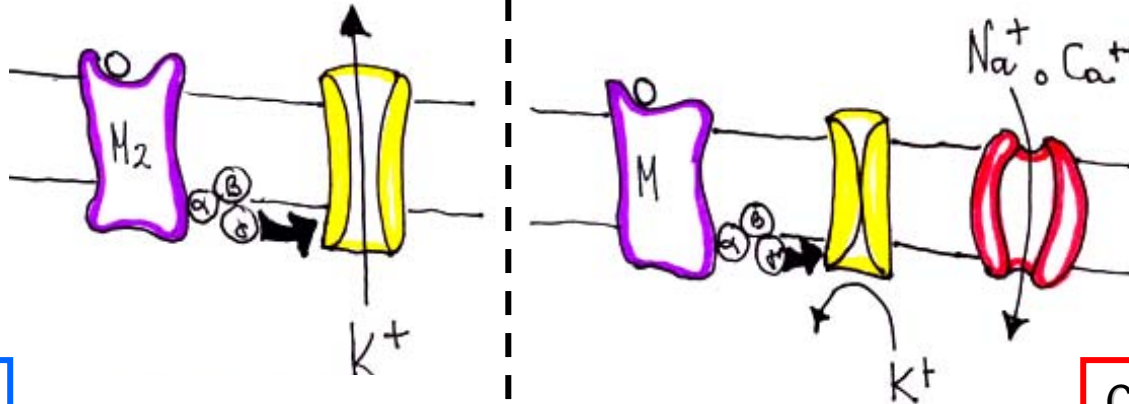
Apertura o cierre de canales
Hiperpolarización o despolarización
Contracción o relajación músculo liso
Estimulación o inhibición de secreción



Receptores Muscarínicos



VI. Neurotransmisión autonómica



Abrir canales K⁺

Hiperpolarización

Inhibición
Corazón
Marcapaso
Disminuye FC

Depolarización

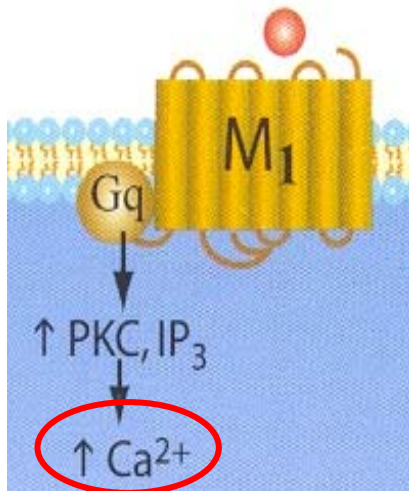
Excitación
M. Liso TGI
Aumenta
motilidad

Cerrar
canales K⁺
Abrir canales
Na⁺ o Ca⁺⁺



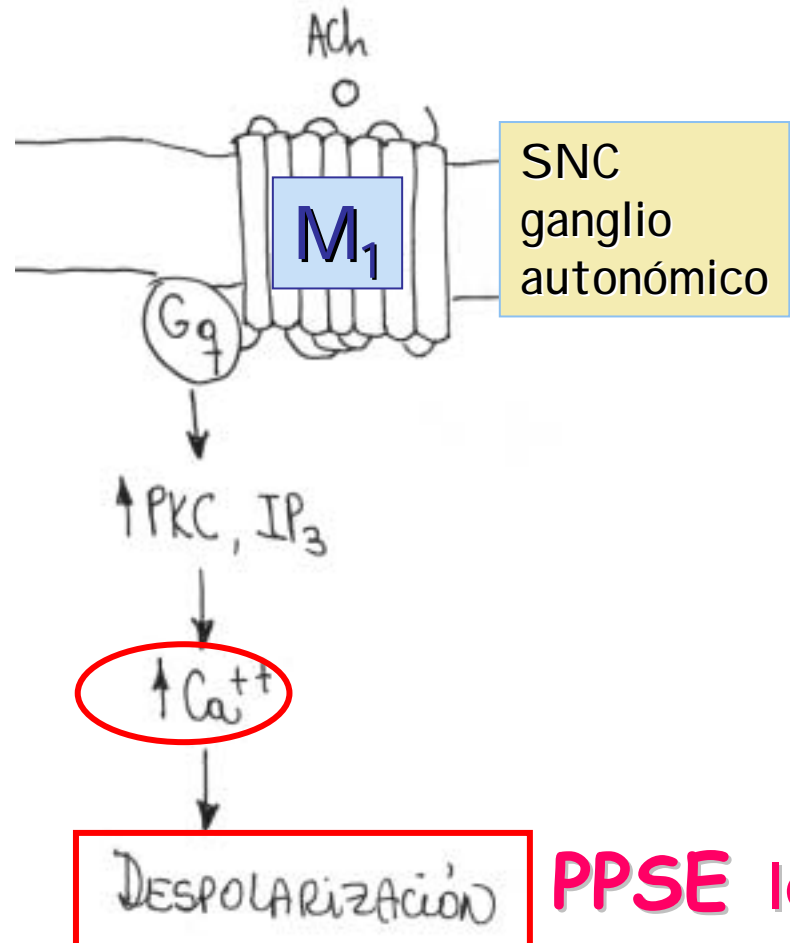
R. Muscarínico M1

Proteína Gq
Activación PLC
Aumenta IP3
Aumenta PKC
Aumenta Ca⁺⁺



Oxotremorina (+)
Atropina (-)
Escopolamina (-)

Transmisión Parasimpática

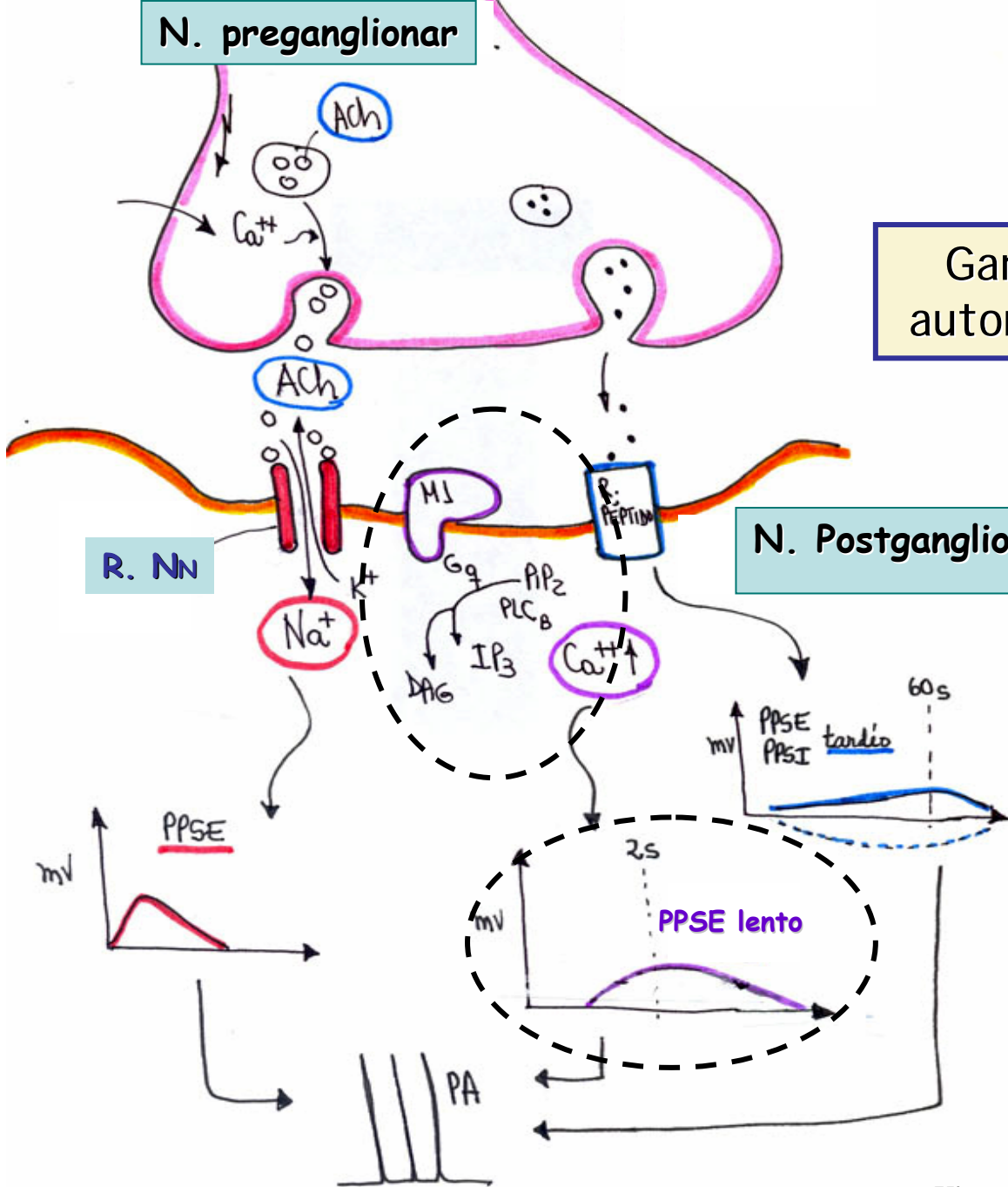




N. preganglionar

Ganglio autonómico

N. Postganglionar



R. NN

ACh

ACh

Ca⁺⁺

K⁺

Na⁺

Gq

AP2

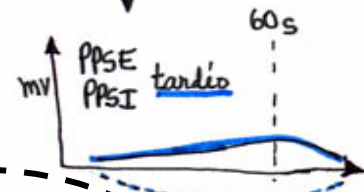
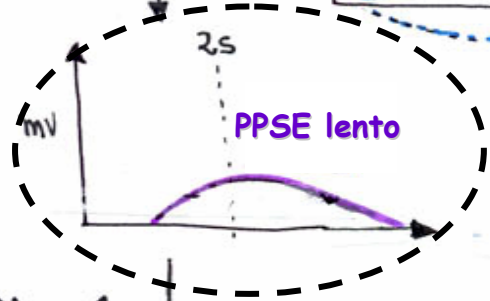
PLC_β

DAG

IP3

Ca⁺⁺

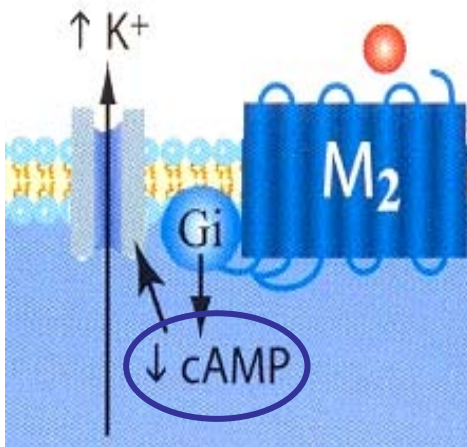
R. PEPTID





R. Muscarínico M₂

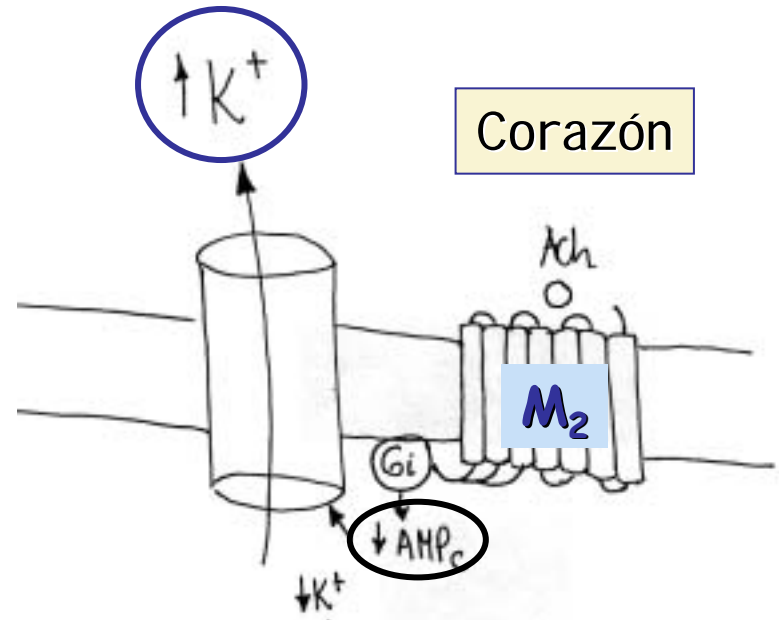
- Proteína Gi
- Inhibe AC
- Disminuye AMPc
- Disminuye PKA
- Cierra canales Ca⁺⁺
- Abre canales de K⁺



Atropina (-)

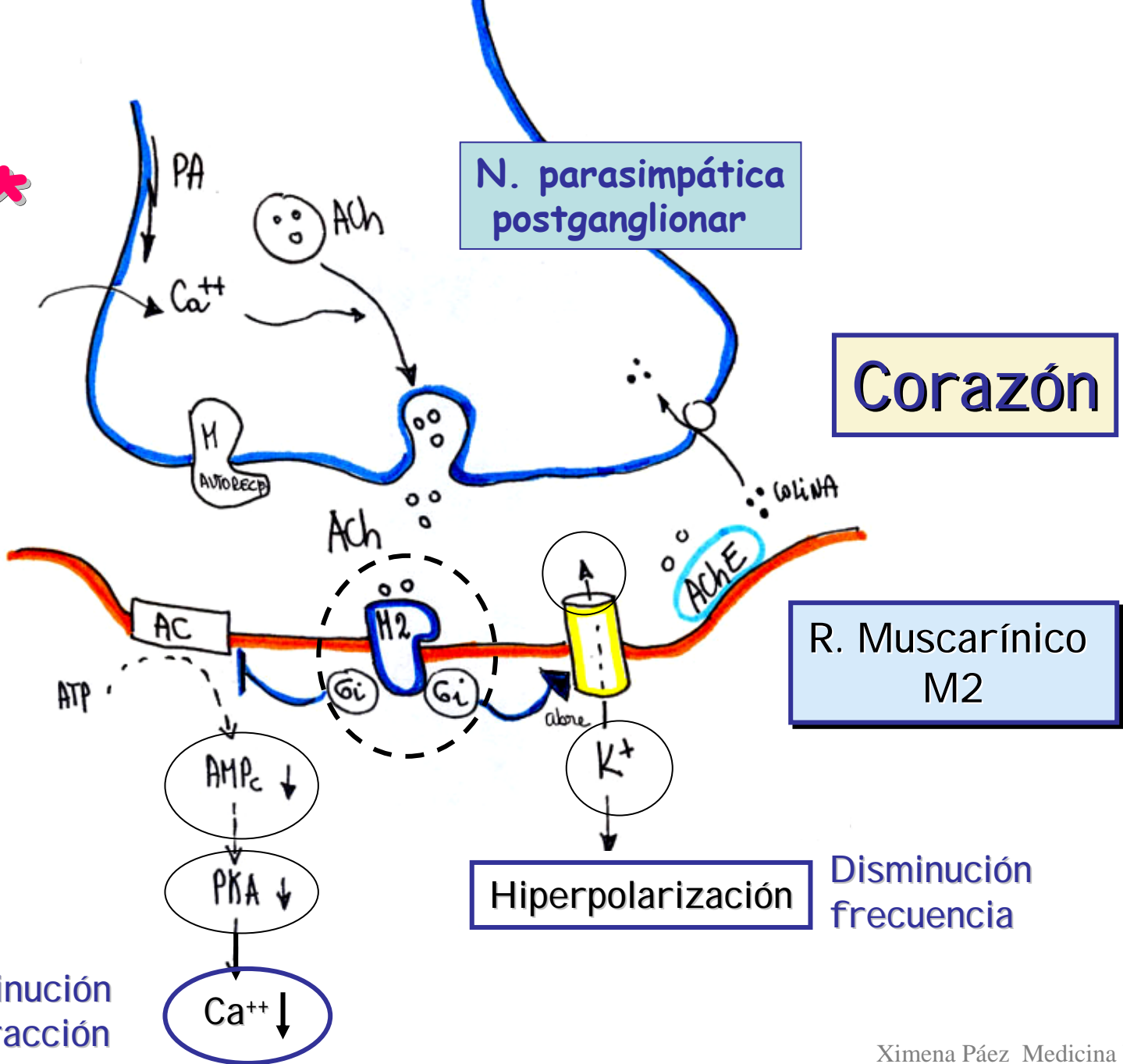
VI. Neurotransmisión autonómica

Corazón



Hiperpolarización

Bradycardia
Disminución contractilidad



N. parasimpática postganglionar

Corazón

R. Muscarínico M2

Hiperpolarización

Disminución frecuencia

Disminución contracción

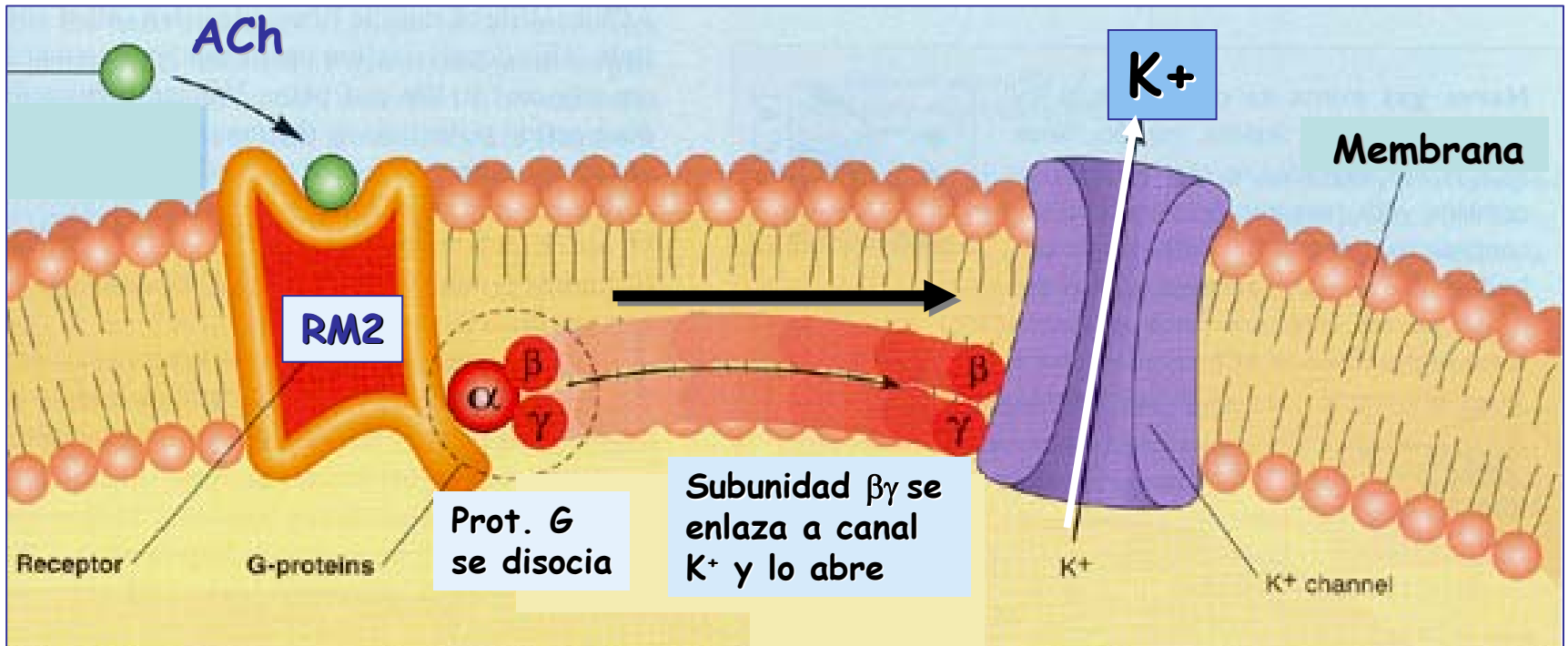
Ca⁺⁺ ↓

Mecanismo señalización intracelular

VI. Neurotransmisión autonómica

R. acoplados a Proteínas "G"
abren o cierran canales iónicos

RM₂: Abre canal K⁺

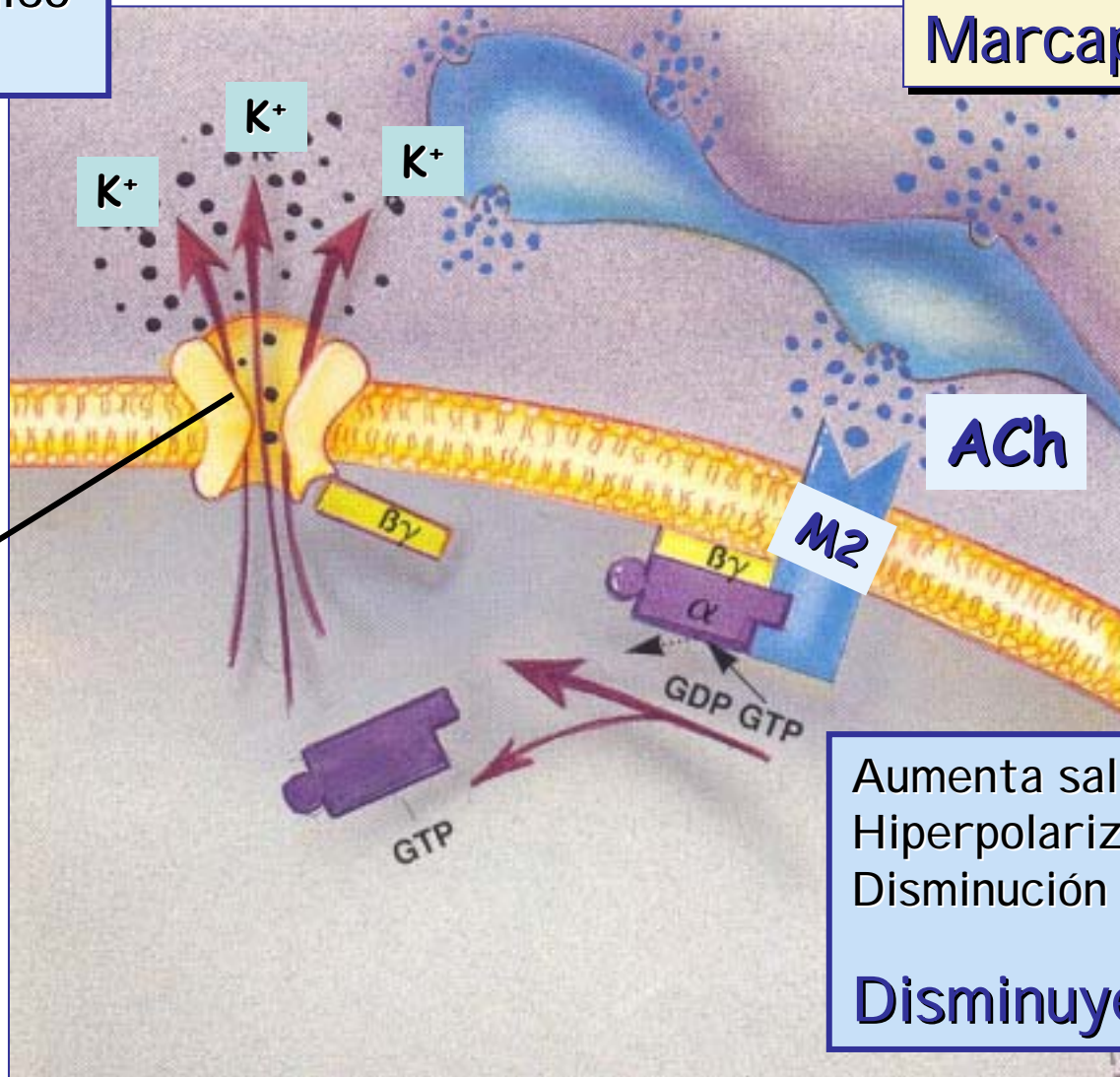


R. Muscarínico
M2



Corazón
Marcapasos

Apertura canal K^+



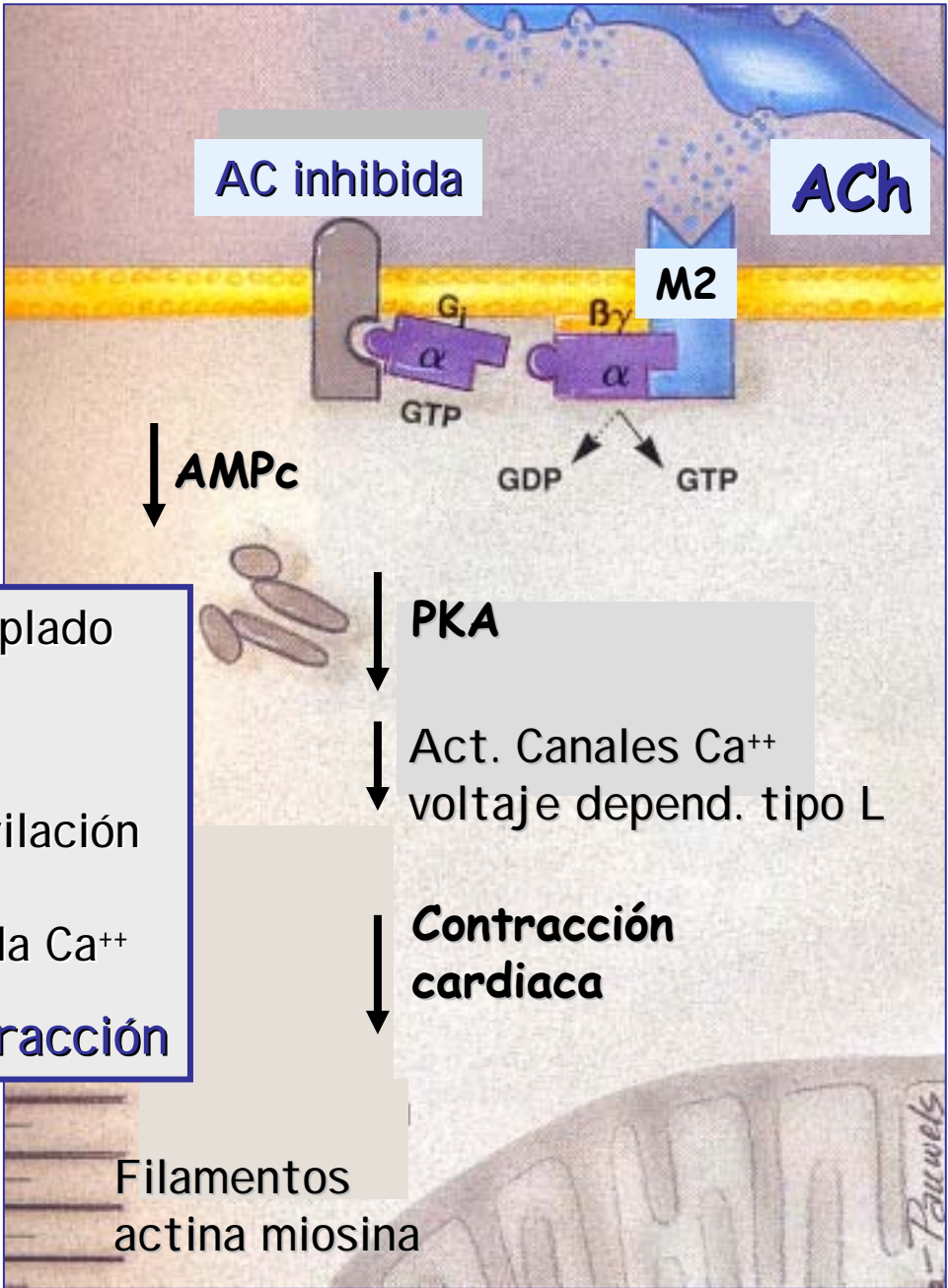
Aumenta salida K^+
Hiperpolarización
Disminución frec. PA

Disminuye FC

R. Muscarínico
M2



Corazón
Músculo



Receptor M2 acoplado a proteína Gi

Disminuye AMPc

Disminuye fosforilación Canales Ca⁺⁺

Disminuye entrada Ca⁺⁺

Disminuye contracción

VI. Neurotransmisión autonómica

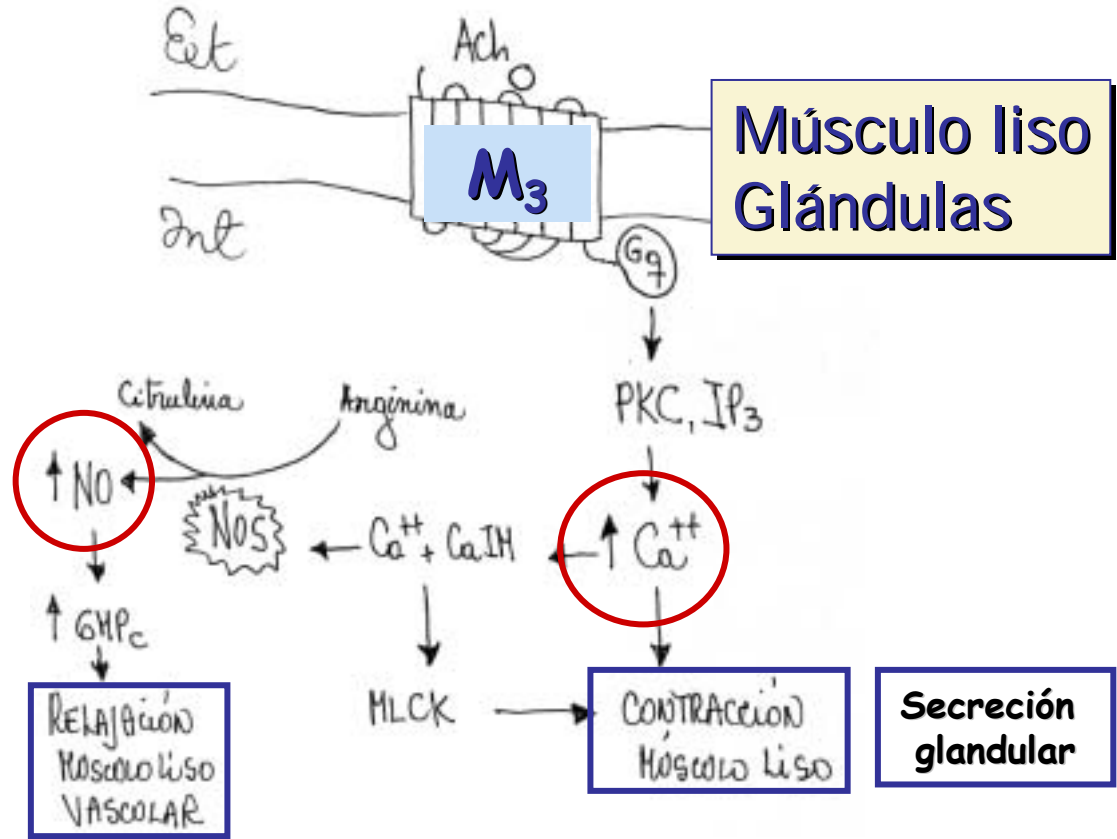


R. Muscarínico
M3

Proteína Gq
Activación PLC
Aumento IP3
Aumento Ca⁺⁺

Aumento NO

Muscarina (+)
Pilocarpina (+)
Betanecol (+)
Atropina (-)



Transmisión Parasimpática

Glándulas exocrinas



R. Muscarínico M3

Sistema PLC

ACh

M3

K⁺ ATP Na⁺



IP₃

Ca⁺⁺

IP₃ receptor

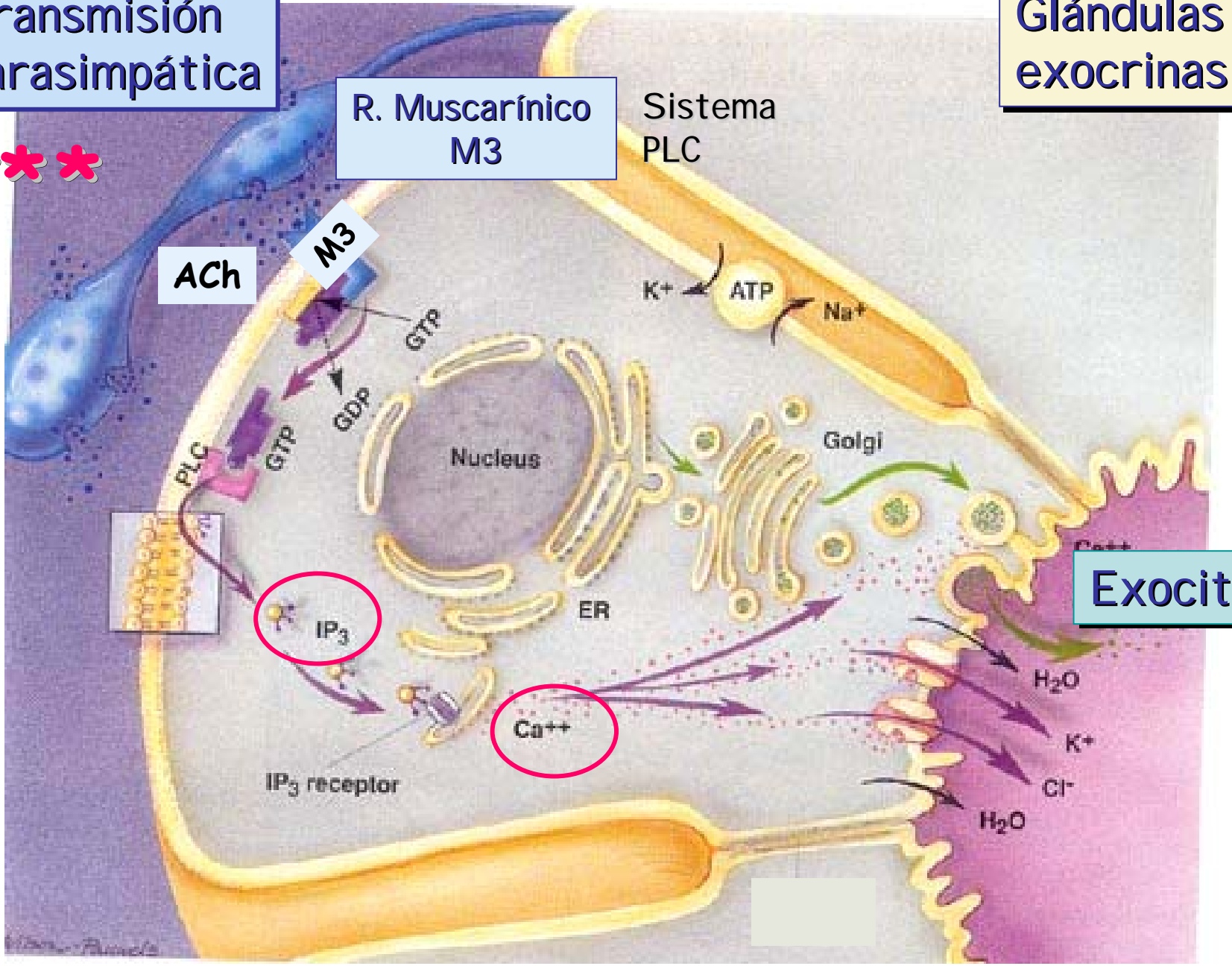
Golgi

Nucleus

ER

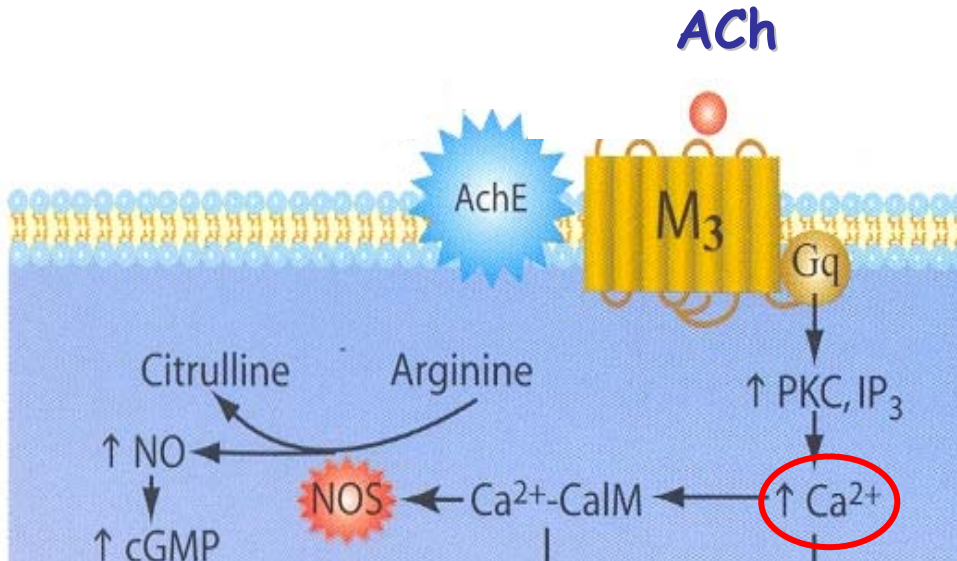
Exocitosis

H₂O
K⁺
Cl⁻
H₂O



VI. Neurotransmisión autonómica

R. Muscarínico
M3



Tracto GI y Músculo liso

Aumenta secreción glándulas

- Sudación
- Lagrimo
- Salivación
- Sec. Bronquial
- Aumenta sec gástrica ácida

Disminuye tono esfínteres

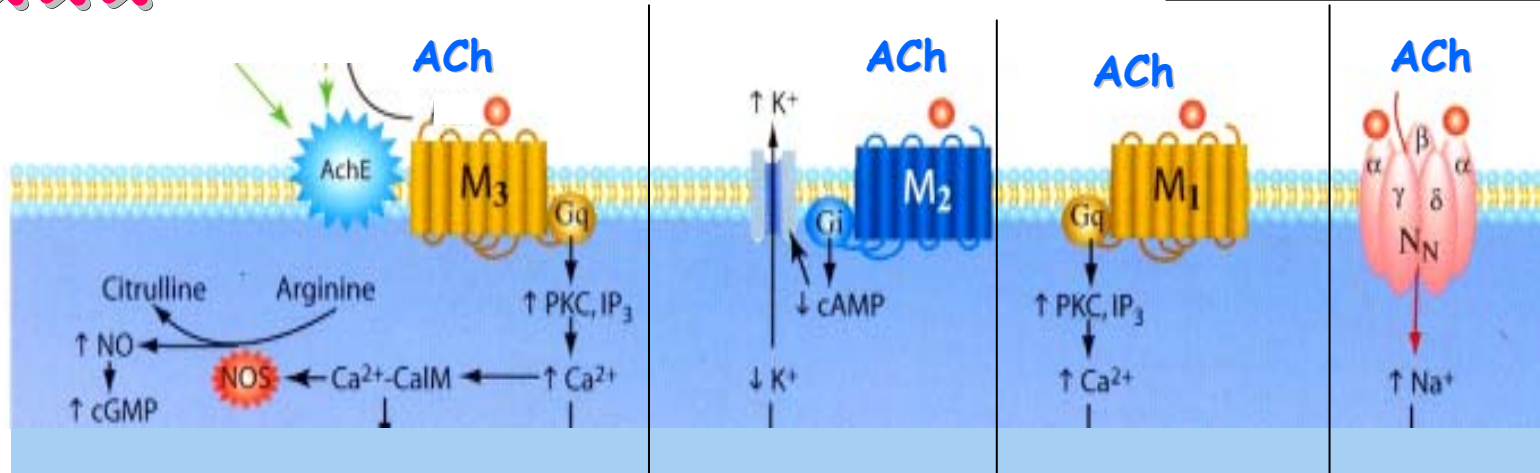
Contracción músculo liso

- Miosis
- Espasmo mus ciliar
- Broncoespasmo
- Espasmo TGI, diarrea
- Micción

Vasodilatación

- Rubor

Acciones R. Colinérgicos



Tracto GI y Músculo liso

Aumenta secreción glándulas

- Sudación
- Lagrimo
- Salivación
- Sec. Bronquial
- Aumenta sec gástrica ácida

Disminuye tono esfínteres

Contracción musc. Liso

- Miosis
- Espasmo mus ciliar
- Broncoespasmo
- Espasmo TGI, diarrea
- Micción

Vasodilatación: rubor

Corazón

- Bradicardia
- Disminución de Contractilidad

SNC ganglios

PPSE lento

- Aumento función Cognitiva
- Enf. Mov.
- Parkinsonismo
- Convulsión

Ganglios

- Autonómicos
- Médula adrenal



Mecanismos Señalización Intracelular

M1, M3 Gq: Ganglio autónomo, Músculo liso, Glándulas
activación PLC, aumento Ca^{++} i,
PPSE, aumento contracción,
exocitosis, aumento secreción

Sistema PLC

M2 Gi: Cardiomiocitos
disminuye activación AC, disminuye AMPc,
disminuye PKA, disminuye fosforilación
canales Ca^{++} voltaje dependientes L,
disminuye Ca^{++} i, **disminuye contracción**

Sistema AC

Marcapasos
Gi subunidad $\beta\gamma$ abre canal K^+ ,
hiperpolarización, disminuye frecuencia PA,
disminuye FC

Apertura directa
Canal K^+



Receptores colinérgicos y respuesta a la ACh

Receptor	Tejido	Respuesta	Mecanismo
NICOTÍNICO N_M	Músculo esquelético	Despolarización, producción PA, contracción muscular	ACh abre canal iónico , entra Na ⁺ y sale K ⁺ , carga neta de entrada: cargas positivas
NICOTÍNICO N_N	Ganglios autonómicos	Despolarización, activación neuronas postganglionares PPSE	ACh abre canal iónico entran cargas positivas
MUSCARÍNICO (M₃)	Músculo liso, glándulas	Despolarización y contracción músculo liso, secreción glandular	ACh activa r. metabotrópico , abre canales de Ca ⁺⁺ y augmenta Ca⁺⁺ citosólico
MUSCARÍNICO (M₂)	Corazón	Hiperpolarización, disminuye FC, enlentece tasa de despolarización espontánea	ACh activa r. metabotrópico , abre canales K⁺



Transmisión Colinérgica

NT	Receptor	Efectores	2do mens.	Efecto
ACh	N _N	N. postgangl.	-	Despolarización membrana postsináptica
ACh	M ₃	Detrusor vejiga		Aumento Ca ⁺⁺ i, contracción mus liso
ACh	M ₂	Cardiomiocitos	AMPc	Disminución Ca ⁺⁺ i y fuerza contracción
ACh	M ₂	Marcapasos cardiacos	Gi βγ	Aumento gK ⁺ hiperpolarización, Disminución frec P. acción
ACh	M ₃	C. secretoras	IP ₃	Aumento Ca ⁺⁺ , eflujo K ⁺ , Cl ⁻ , y H ₂ O, exocitosis dependiente de gránulos secretores
ACh	M ₃	Mus liso vascular/ C. endoteliales		Vasodilatación vía liberación de NO de c. endoteliales

Transmisión
Colinérgica

Receptores, mecanismos señales, NT

M1	Metabotrópicos	Aumento IP ₃ , DAG	ACh
M2		Disminución AMPc; Aumento gK ⁺	
M3		Aumento IP ₃ , DAG	
Nn	I onotrópico	Aumento gNa ⁺ , gK ⁺	

Factores que regulan el número de receptores

Factor	Tejido
Presencia de agonista o ligando endógeno	Disminución de receptores y sensibilidad
Envejecimiento	Disminución de receptores y sensibilidad
Denervación	Aumento de receptores y sensibilidad
Presencia de antagonista	Aumento de receptores y sensibilidad
Inervación durante el desarrollo	Aumento de receptores y sensibilidad
Hormonas	Aumento o disminución de Receptores y sensibilidad