

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Dra Teresa Silva Costa Gomes (Hospital Mar-Barcelona)

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) o vegetativo es la parte del sistema nervioso que se encarga de la regulación de las funciones viscerales involuntarias del organismo. Es el responsable del mantenimiento de la homeostasis corporal y de las respuestas de adaptación del organismo ante las variaciones del medio externo e interno. Así pues, ayuda a controlar, entre otras funciones, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la motilidad y secreciones digestivas, la emisión urinaria, la sudoración, la temperatura corporal, etc. Algunas de estas funciones están controladas totalmente por el sistema nervioso autónomo, mientras que otras lo están parcialmente, conjuntamente con hormonas circulantes y/o otros mediadores químicos locales.

Es un sistema tónicamente activo que mantiene a los tejidos y órganos efectores en un estado de función intermedia, con posibilidad de incremento o disminución del efecto partiendo de un tono basal.

Una de sus principales características es la rapidez y la intensidad con la que puede cambiar las funciones viscerales. Así por ejemplo, en cuestión de 3-5 segundos puede duplicar la frecuencia cardíaca y en 10-15 segundos la presión arterial.

Por qué es tan importante para el anestesiólogo?

El éxito de un acto anestésico depende del mantenimiento de la homeostasis corporal y esta refleja el estado y función del sistema nervioso autónomo. Por otro lado, la mayor parte de los fármacos (anestésicos y no anestésicos) que utilizamos tienen efectos importantes en este sistema. Un aspecto muy importante de la formación de un anestesiólogo, consiste en adquirir conocimientos y habilidades para manejar y utilizar los efectos que tienen sobre el sistema nervioso autónomo estos fármacos y saber mantener la homeostasis corporal, en diversas condiciones patofisiológicas; por todo esto podemos afirmar que ***la anestesiología es la medicina práctica del sistema nervioso autónomo.***

ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Teniendo en cuenta las diferencias anatómicas, fisiológicas y neuroquímicas, el SNA se divide en:

1. SN Simpático (SNS) o adrenérgico
2. SN parasimpático (SNP) o colinérgico
3. SN Entérico (SNE)

El SNS y el SNP funcionan en general de forma antagónica y el efecto final depende del balance entre los dos. Sin embargo, hay órganos que solo reciben inervación simpática o parasimpática.

Sistema nervioso autónomo central

No existe un centro bien definido puramente central del sistema nervioso autónomo.

La integración de las actividades del sistema nervioso autónomo ocurre a todos los niveles del eje cerebroespinal.

La activación del SNA se produce fundamentalmente a partir de centros localizados en el hipotálamo, tronco cerebral y medula espinal. El hipotálamo es el centro organizativo por excelencia, ya que controla todas las funciones vitales e integra el SNA con el sistema neuroendocrino. El SNS es controlado por el núcleo posterolateral, de tal forma que un estímulo de esta zona genera una respuesta masiva de actividad simpática. El SNP es controlado por los núcleos hipotalámicos medial y anterior pero su activación ocasiona respuestas más específicas y limitadas.

Los centros autonómicos del tronco encefálico bajo, son en gran medida estaciones intermedias de los centros localizados a niveles superiores.

En el tronco encefálico se localizan los centros de la respuesta aguda del SNA.

En el bulbo encefálico se encuentra el principal centro de integración de los reflejos cardiovasculares. Al núcleo del tracto solitario llega la información procedente de los quimio y baroreceptores, a través de los nervios glosofaríngeo y vago.

La mayor parte de las funciones del SNA son reguladas de forma inconsciente, mediante reflejos viscerales, aunque pueden ser influenciadas por las emociones y los estímulos somatosensoriales. La corteza cerebral es el nivel más alto de integración somática del SNA.

Fruto de esta integración, un único estímulo puede desencadenar respuestas autonómicas, antinociceptivas y de comportamiento.

Sistema Nervioso Autónomo Periférico

El sistema nervioso autónomo es un sistema fundamentalmente *eferente*, y a pesar de que el componente aferente no es tan claramente identificable, las fibras aferentes constituyen el primer paso en los arcos reflejos, ya sea informando del dolor visceral o de cambios en la distensión vascular.

Al igual que los nervios somáticos, las vías aferentes somáticas son unipolares, o sea, están formadas por una neurona y suelen acompañar en su trayecto a la mayoría de fibras eferentes.

Los nervios simpáticos y parasimpáticos eferentes, en cambio, son *bipolares*, es decir que están formados por dos neuronas, la neurona pre-ganglionar (mielinizada con velocidad de conducción rápida, $3-15 \text{ m}^{-\text{s}^{-1}}$) y la postganglionar (no mielinizada de conducción lenta, $<2 \text{ m}^{-\text{s}^{-1}}$).

Existen diferencias entre el SNS y SNP:

- En el sistema simpático la fibra preganglionar es corta, y la sinapsis con la neurona postganglionar ocurre en los ganglios autonómicos, localizados a nivel paravertebral bilateral; la fibra postganglionar es larga y acaba en el órgano efector distal.
- En el sistema parasimpático la fibra preganglionar es larga y la sinapsis ocurre a nivel distal, incluso en la misma pared del órgano efector, siendo la fibra postganglionar corta.

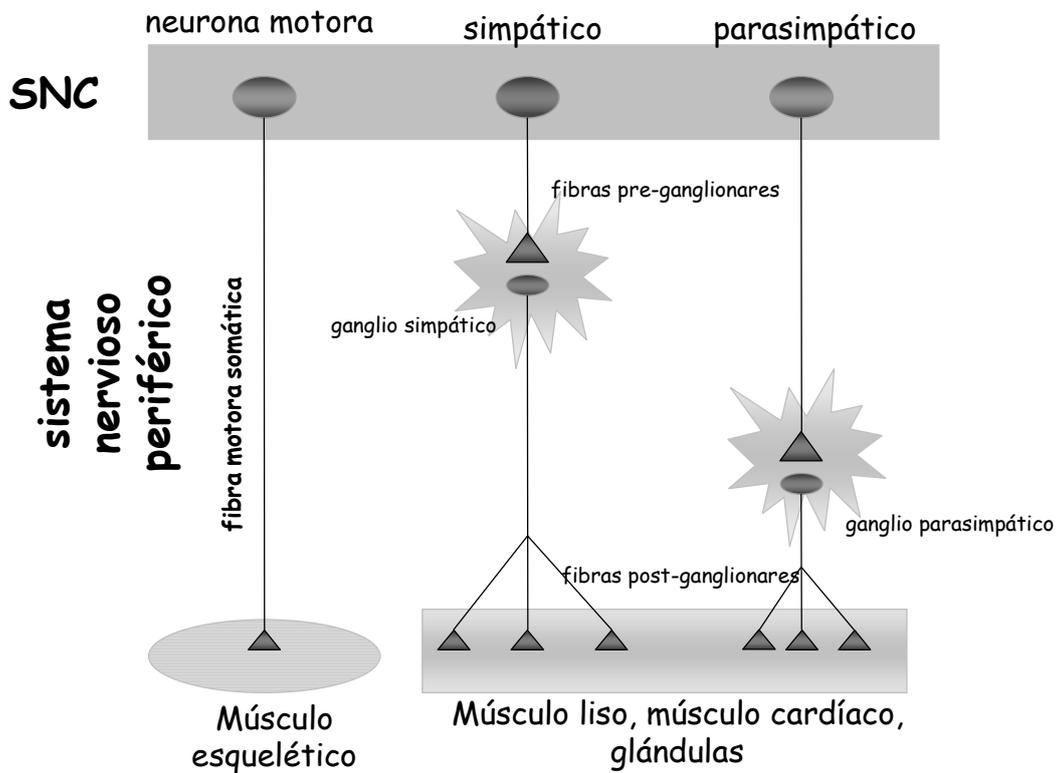


Figura 1. *Fibras eferentes del sistema nervioso autónomo periférico*

Sistema nervioso simpático

Los nervios simpáticos tienen origen en la médula espinal entre los segmentos T-1 y L-2 y desde aquí se dirigen a la cadena simpática paravertebral y finalmente a los tejidos y órganos periféricos.

El cuerpo celular de las fibras simpáticas preganglionares se localiza en el cuerno intermedio-lateral de la médula espinal. Abandonan la medula espinal a través de la raíz anterior junto con las fibras motoras; sin embargo las fibras preganglionares simpáticas abandonan el nervio espinal inmediatamente después de la salida del agujero de conjunción y constituyen las ramas comunicantes blancas. Se dirigen hacia la cadena simpática paravertebral.

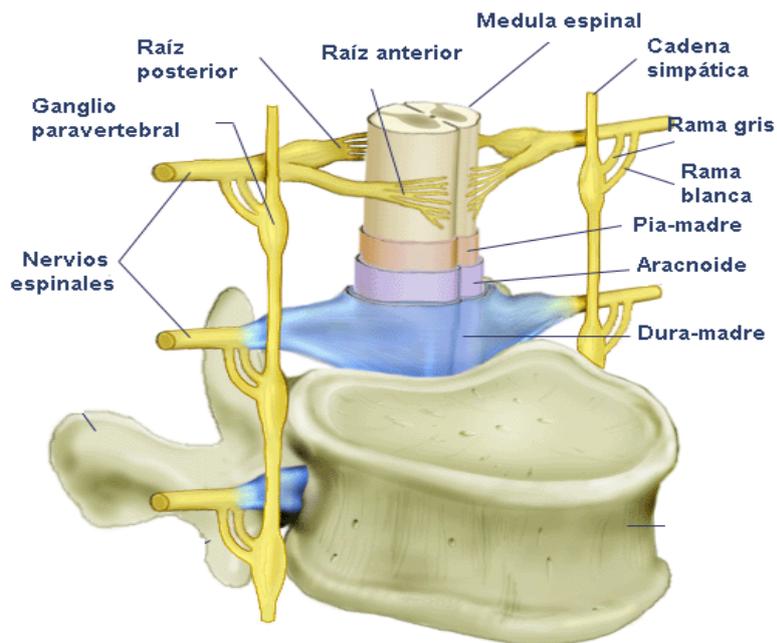


Figura 2. Anatomía del sistema nervioso simpático

Cuando entran en la cadena ganglionar, las fibras simpáticas pueden seguir tres caminos diferentes:

- a) hacer sinapsis con las neuronas postganglionares del ganglio simpático del mismo nivel de la cadena simpática
- b) pueden dirigirse hacia arriba o hacia abajo y hacer sinapsis a otros niveles de la cadena
- c) pueden recorrer distancias variables dentro de la cadena simpática, y abandonarla sin hacer sinapsis. Se dirigen hacia uno de los ganglios simpáticos colaterales, donde realizan sinapsis con la neurona postganglionar; estos ganglios son impares: ganglio celíaco, ganglio mesentérico superior y mesentérico inferior.

El cuerpo de la neurona postganglionar se localiza, por tanto en los ganglios simpáticos y desde aquí sus fibras se dirigen hacia el órgano efector.

Sin embargo, un porcentaje de las fibras postganglionares simpáticas, viajan con los nervios somáticos (aproximadamente un 8% de las fibras de los nervios somáticos son simpáticas).

Desde los ganglios simpáticos paravertebrales, estas fibras simpáticas se dirigen de nuevo al nervio espinal a través de las ramas comunicantes grises. Son las fibras simpáticas que

inervan las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y los vasos sanguíneos de la piel y de los músculos.

En el caso de las glándulas suprarrenales, las fibras preganglionares no realizan ninguna sinapsis en ninguna estructura ganglionar, pero si directamente en las células cromafínicas, que se pueden considerar como la neurona postganglionar por su origen embriológico.

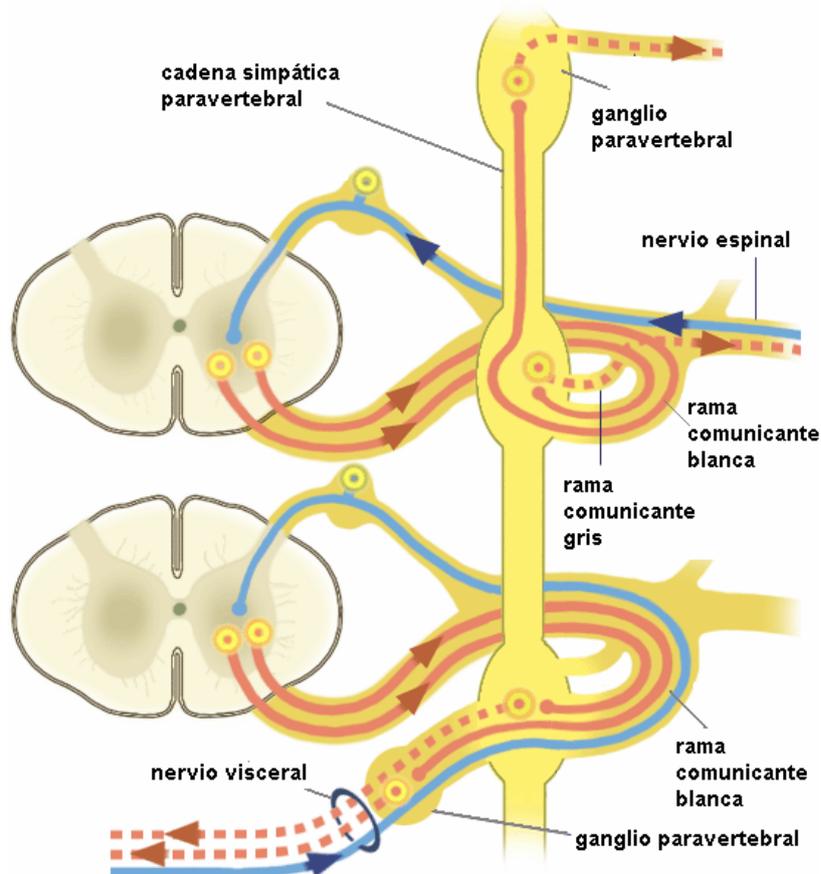


Figura 3. Organización de las fibras eferentes del sistema nervioso simpático.

Las fibras simpáticas no siempre siguen la misma distribución corporal que las fibras somáticas.

Las fibras simpáticas originadas en T-1 generalmente siguen la cadena simpática hacia la cabeza y las de T-2 van hacia el cuello. De T-3 a T-6 se distribuyen al tórax, de T-7 a T-11 al abdomen y de T-12 a L-2 a las extremidades inferiores.

Ésta es una distribución aproximada y siempre se dan superposiciones. Prácticamente todos los órganos reciben inervación simpática y la distribución de los nervios simpáticos para cada órgano va a depender de la posición en la que éste se encuentra originariamente en el embrión (por ej. el corazón recibe inervación procedente de la cadena simpática cervical, ya que es en el cuello donde tiene su origen embrionario).

A nivel cervical, la cadena simpática está constituida por fibras procedentes de T1 a T5 y forman tres **ganglios cervicales**: superior, medio y cervico-torácico. El ganglio cervico-torácico o ganglio estrellado es la fusión del ganglio cervical inferior y el primer torácico y es responsable de la inervación simpática de la cara, cuello, extremidades superiores, corazón y pulmones.

Los **ganglios colaterales o prevertebrales**, inervan los órganos y vísceras abdominales y pélvicas. El ganglio celíaco recibe fibras preganglionares de T5 a T12 e inerva el estómago, hígado, páncreas, vesícula biliar, intestino delgado, bazo y riñones. El ganglio mesentérico superior recibe fibras de T10 a T12 e inerva el intestino delgado y el colon. El ganglio mesentérico inferior recibe fibras de L1 a L3 e inerva el colón distal, recto, vejiga y órganos reproductores.

Una característica importante del SNS es el hecho de que cada neurona preganglionar simpática puede hacer sinapsis con 20-30 neuronas postganglionares, que se distribuyen por distintos órganos; esto explica, la respuesta difusa y masiva de la estimulación simpática en todo el organismo, respuesta que a su vez es potenciada por la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal.

Sistema nervioso parasimpático

Las fibras nerviosas parasimpáticas tienen origen en el tronco encefálico, en los núcleos de los pares craneales III (oculomotor), VII (facial), IX (glossofaríngeo) y X (vago) y en la médula sacra: segundo y tercero nervios sacros, y a veces también del primero y cuarto (S1-S4).

Aproximadamente un 75% de las fibras del SNP viajan a través del nervio vago hacia las regiones torácica y abdominal. El vago, proporciona fibras parasimpáticas al corazón, pulmones, esófago, estómago, intestino delgado, mitad proximal del colon, hígado, vesícula

biliar, páncreas y parte alta de los uréteres. En la pared de estos órganos se localiza la neurona postganglionar.

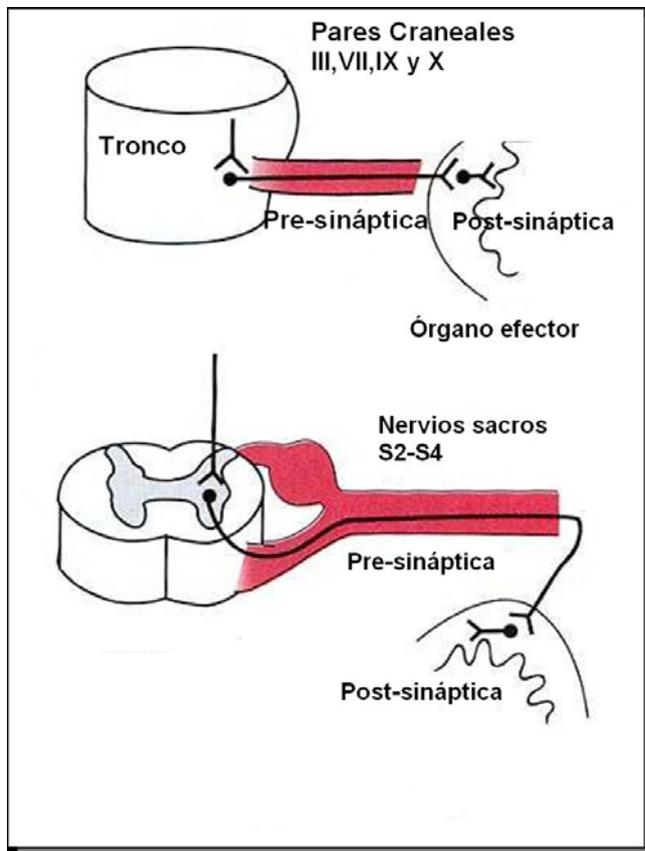


Figura 4. Anatomía del sistema nervioso parasimpático.

Las fibras del III par craneal van a los esfínteres pupilares y músculos ciliares del ojo. Las del VII par inervan a las glándulas lacrimales, sub-maxilares y de la mucosa nasal y las del IX par van hasta la parótida. En estos casos, la neurona postganglionar se localiza en los ganglios de los pares craneales. Las fibras sacras, viajan en los nervios pélvicos, y se llevan la inervación parasimpática al colon descendente, recto, vejiga, porción baja de los uréteres y genitales externos.

A diferencia de lo que ocurre en el SNS, una neurona preganglionar forma sinapsis con muy pocas neuronas postganglionares. La relación de fibras pre y postganglionares es de 1:1 o 1:3. Este hecho, asociado a la proximidad de la sinapsis al órgano inervado, lleva a que la estimulación parasimpática sea más localizada, menos difusa, al contrario de lo que sucede en el SNS.

Sistema nervioso entérico

Las neuronas del SNE están localizadas en la pared del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el ano, y contiene unos 100 millones de neuronas. Es especialmente importante en el control de los movimientos y secreciones del aparato digestivo.

El SNE lo constituyen el plexo mientérico (plexo de Auerbach) y el plexo submucoso que a su vez se divide en tres plexos separados: el plexo de la capa submucosa interna (plexo de Meissner) justo por debajo de la muscularis mucosa, el plexo de la capa submucosa externa (plexo de Henle) directamente adyacente a la capa muscular circular y el plexo intermedio que se encuentra entre estos dos. Estos plexos constituyen una red compleja de microcircuitos conducidos por más neurotransmisores y neuromoduladores que los que pueden encontrarse en cualquier otra parte del sistema nervioso periférico, lo que le permite funcionar con independencia del SNC. Una prueba de esta independencia es la presencia de peristaltismo y de digestión después de una sección medular completa, ya que la pérdida del control parasimpático queda compensada, con el tiempo, por el incremento de actividad del SNE. Por esta característica se le denomina “el segundo cerebro”. Sin embargo, en condiciones normales existe una corriente estable de comunicación entre el aparato digestivo y el SNC a través del nervio vago, de modo que el SNC ejerce también control sobre el SNE.

El plexo mientérico regula la actividad muscular, mientras que el plexo submucoso está involucrado en las funciones mucosas, aunque en ocasiones esta división no es tan estricta. En él se han identificado numerosos neurotransmisores. La acetilcolina es uno de los más importantes y se une sobretodo a receptores nicotínicos (90%) y en menor grado muscarínicos (10%) y es la responsable del peristaltismo intestinal y de la secreción de agua y electrolitos. Las células enterocromafines gastrointestinales contienen el 95% de la serotonina presente en el organismo. También encontramos sustancia P y otros neurotransmisores como la noradrenalina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la adenosina y el óxido nítrico, entre otros. Las fibras preganglionares simpáticas de T5 a L1 inhiben la función intestinal (la noradrenalina actúa como inhibidor de la actividad gastrointestinal). Las fibras C amielínicas simpáticas transmiten sensación de dolor visceral. Las neuronas entéricas pueden ser sensitivas, asociativas (interneuronas) o motoras. Las sensitivas podrían actuar como mecanorreceptores y se activarían por procesos que

deforman la pared intestinal (tensión) o por cambios químicos en el contenido. Las neuronas motoras serían las responsables de la contracción muscular.

Durante la cirugía abdominal, la tracción visceral puede provocar la descarga refleja de las neuronas adrenérgicas inhibitorias cesando la actividad motora intestinal durante un periodo prolongado de tiempo, lo que explicaría el íleo postoperatorio.

La anestesia espinal a estos niveles va a inhibir la actividad simpática predominando la peristalsis y relajando la actividad esfinteriana.

NEUROTRANSMISIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Neurotransmisores

Los neurotransmisores del sistema nervioso simpático y parasimpático son fundamentalmente la noradrenalina (NA) y la acetilcolina (AC). Las fibras secretoras de NA se denominan adrenérgicas y las que secretan AC, colinérgicas.

Neuronas preganglionares: las neuronas preganglionares, tanto las del sistema nervioso simpático como las del parasimpático, son colinérgicas.

Neuronas postganglionares: los NT secretados por la neurona postganglionar en el órgano efector, interaccionan con los receptores de dichos órganos provocando la respuesta biológica. Las neuronas postganglionares del sistema nervioso parasimpático también son colinérgicas. Las del sistema nervioso simpático son adrenérgicas y secretan NA, excepto las que van a las glándulas sudoríparas y a una minoría de vasos sanguíneos que son colinérgicas. Las que se dirigen a la médula suprarrenal secretan sobretodo adrenalina y muy poca cantidad de NA.

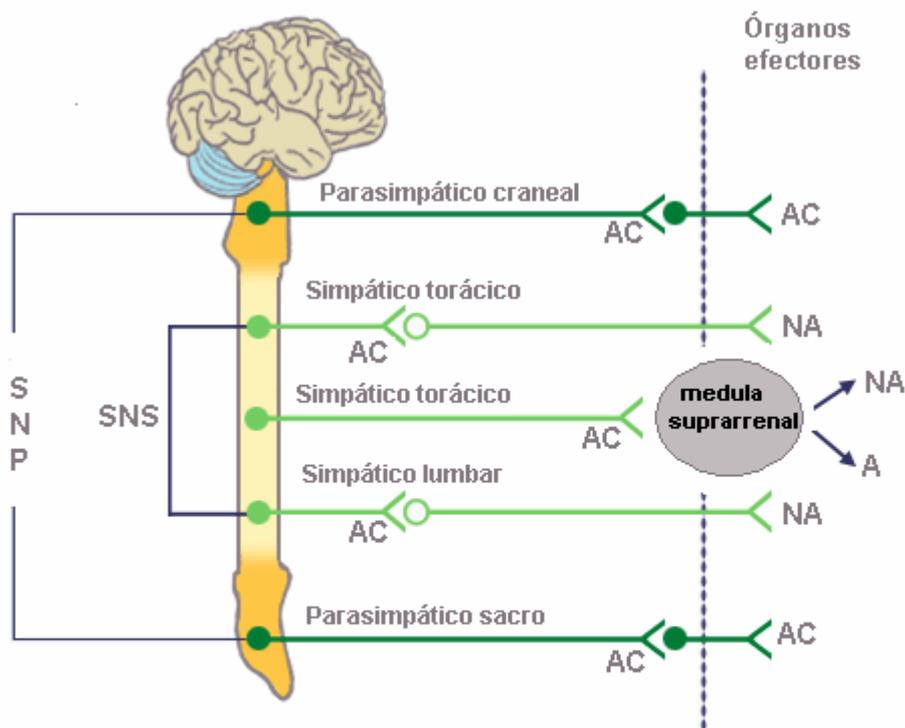


Figura 5. Distribución de las neuronas adrenérgicas y colinérgicas en el SNS y SNP.

La dopamina también se considera un neurotransmisor adrenérgico, ya que es un precursor en la síntesis de NA y adrenalina (A), aunque actúa sobre receptores diferentes.

A parte de la NA y AC existe un gran número de diferentes neurotransmisores relacionados con la transmisión nerviosa en el sistema nervioso autónomo.

Tabla 1. Otros neurotransmisores del SNA.

Neurotransmisores	Funciones en el SNA
Óxido nítrico (NO)	Parasimpático – importante en la erección y vaciado gástrico. Activa la guanilato ciclasa.
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Parasimpático – co-liberación con la acetilcolina, afecta la salivación. Importante en el tracto gastrointestinal
Adenosina Trifosfato (ATP)	Simpático – vasos sanguíneos Co-liberación con las catecolaminas
Neuropéptido Y (NYP)	Simpático – facilita el efecto de la noradrenalina (co-liberación) Causa vasoconstricción prolongada
Serotonina (5HT)	Neuronas entéricas (peristaltismo)
Ácido gamma-amino butírico (GABA)	Neuronas entéricas
Dopamina	Posible mediación de vasodilatación renal
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Co-transmisor con la acetilcolina en los ganglios simpáticos
Sustancia P	Ganglios simpáticos, neuronas entéricas

Secreción de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas autonómicas

La liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica a partir de las vesículas intracelulares, ocurre por un proceso de exocitosis. Los neurotransmisores difunden a través de la hendidura sináptica uniéndose a los receptores postsinápticos. Actualmente se conocen todos los detalles de este proceso y se sabe que existe un ciclo de las vesículas sinápticas, en el que las vesículas que contienen el neurotransmisor son fabricadas, almacenadas justo por detrás de la membrana sináptica y sufren exocitosis para vaciar el neurotransmisor en la hendidura sináptica; el control del movimiento de las vesículas sinápticas es muy preciso y está regulado por proteínas específicas, localizadas tanto en la membrana de las mismas vesículas como en la membrana de la neurona. Este ciclo es extremadamente complejo, existiendo un grupo de gran número de vesículas en reserva y un grupo más pequeño, de liberación inmediata, localizadas muy cerca de la membrana presináptica. La exocitosis ocurre cuando la membrana sináptica sufre una despolarización, con apertura de los canales de calcio y entrada de este ión en la terminación presináptica. El calcio actúa sobre las vesículas de neurotransmisor y provoca la fusión de éstas con la membrana, abriéndose al exterior y vaciando el contenido de neurotransmisor en la hendidura sináptica.

En situación de reposo se liberan continuamente pequeñas cantidades o "cuantos" de NT, cada uno de los cuales origina pequeños cambios eléctricos, "potenciales en miniatura", en la membrana postsináptica que no llegan a desencadenar la despolarización. La llegada de un potencial de acción provoca la liberación sincrónica de cientos de cuantos, que ocasiona la exocitosis simultánea de aproximadamente 100 vesículas, que sí causan la despolarización de la membrana postsináptica.

La liberación de los neurotransmisores está influenciada por múltiples factores, pero hay dos mecanismos básicos; por una parte está la influencia inhibitoria de otras neuronas cercanas, *por ej.* neuronas simpáticas pueden inhibir la actividad de neuronas parasimpáticas cercanas y viceversa, recibiendo este tipo de interacción el nombre de interacción heterotrónica; por otro lado, la membrana presináptica puede tener receptores para sus propios NT, que son estimulados simultáneamente a los postsinápticos, inhibiendo la liberación de más NT, denominándose interacción homotrónica o "feed-back" auto-inhibitorio.

La velocidad de síntesis de neurotransmisor depende de las necesidades, y por ende, del grado de actividad del sistema nervioso autónomo, y está regulada por mecanismos de “feed-back” local.

Las terminaciones postganglionares del sistema nervioso simpático y parasimpático son anatómica y fisiológicamente similares; presentan múltiples ramificaciones que constituyen los plexos efectores terminales que envuelven o rozan la unidad efectora.

Síntesis de neurotransmisores

Acetilcolina

La síntesis de acetilcolina (AC) tiene lugar en la terminación presináptica mediante la acetilación de la colina con acetil-coenzima A. Esta reacción está catalizada por la acetilcolintransferasa. La mayor parte de la síntesis ocurre en el axoplasma y posteriormente es transportada a las vesículas donde queda almacenada.

Una vez liberada en la sinapsis, permanece en la sinapsis durante pocos segundos, tiempo durante el cual se produce la respuesta biológica. A continuación, se elimina de forma muy rápida gracias a la hidrólisis por la acetilcolinesterasa, enzima presente en la neurona, la hendidura sináptica y en diversos tejidos, dando lugar a iones acetato y a colina. La colina es reutilizada, siendo transportada hacia el interior de la neurona presináptica mediante transporte activo, para la síntesis de más AC. Una mínima cantidad de AC difunde hacia líquidos vecinos y plasma donde se metabolizará por la pseudocolinesterasa o colinesterasa plasmática, pero esta enzima tiene muy poca importancia en la metabolización de la acetilcolina. La AC como tal no se reutiliza y debe sintetizarse de forma constante.

Noradrenalina y adrenalina

La síntesis de NA se inicia en el axoplasma de las fibras adrenérgicas y acaba en las vesículas de las terminaciones nerviosas. En el axoplasma se sintetiza la dopamina y a continuación ésta es transportada hasta el interior de las vesículas donde se formará la noradrenalina. En la médula suprarrenal se lleva a cabo una última etapa para la formación de adrenalina. El paso limitante en la síntesis de NA es el paso de tirosina a Dopa y aquí se controla la producción mediante un mecanismo de “feed-back” negativo.

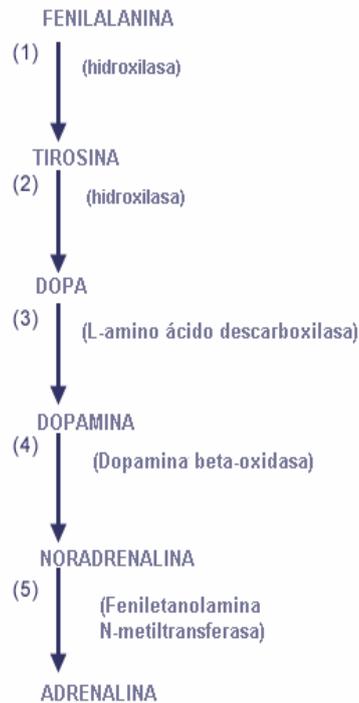


Figura 6. *Síntesis de adrenalina y noradrenalina*

La eliminación de la NA, una vez secretada en la sinapsis ocurre de las siguientes formas:

1/ El 50-80% de la NA es recuperada hacia el interior de las terminaciones adrenérgicas presinápticas por transporte activo para ser reutilizada, siendo este el principal mecanismo de finalización de la acción de la NA. Este proceso de recaptación se realiza por proteínas transportadoras específicas localizadas en la membrana presináptica. Una gran variedad de factores puede influenciar y alterar la actividad del transportador como la exposición al etanol, ciertos fármacos, activación o inhibición de receptores presinápticos, etc.

2/ La NA restante difunde hacia los fluidos corporales vecinos y de aquí a la sangre sufriendo metabolización hepática y renal; esta última es la principal vía metabólica de las catecolaminas administradas exógenamente.

3/ Una pequeña cantidad de NA es metabolizada, por la monoaminoxidasa en las propias terminaciones nerviosas o por la catecolmetiltransferasa presente en el resto de los tejidos, formándose ácido vanil-mandélico que se eliminará por la orina.

4/ Menos de un 5% de la NA se elimina de forma inalterada por la orina.

RECEPTORES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Receptores colinérgicos

La AC actúa como primer mensajero en la transmisión de impulsos en el sistema nervioso parasimpático, ganglios del sistema nervioso simpático y en la unión neuromuscular estriada. Los receptores sobre los que actúa la acetilcolina, se conocen como colinérgicos.

Los receptores colinérgicos, se diferencian en dos tipos: los muscarínicos y los nicotínicos, según su afinidad selectiva para la muscarina o la nicotina.

Los **receptores muscarínicos** se encuentran en los órganos efectores estimulados por las neuronas postganglionares del sistema nervioso parasimpático, como el corazón y el músculo liso de todo el organismo. Pertenecen a una superfamilia de receptores unidos a una proteína G y se han identificado 5 tipos diferentes (M1-M5). Los M1 se localizan fundamentalmente en el sistema nervioso y median efectos excitatorios. Los M2 predominan en el miocardio, aunque también se encuentran a nivel presináptico donde son responsables del “feed-back” negativo. Los M3 y M4 están localizados en las glándulas secretoras y en el músculo liso y son responsables de todos los demás efectos de la estimulación parasimpática.

La estimulación de los receptores muscarínicos produce bradicardia, disminución del inotropismo, broncoconstricción, miosis, salivación, hipermotilidad gastrointestinal y aumento de la secreción de ácido gástrico. Estos receptores pueden bloquearse con atropina sin que se produzcan efectos sobre los receptores nicotínicos.

En la membrana presináptica de las terminaciones nerviosas simpáticas del miocardio, coronarias y vasos periféricos también encontramos receptores muscarínicos que se conocen como receptores muscarínicos adrenérgicos por su localización, pero que se estimulan por acción de la AC; inhiben la liberación de NA de manera similar a la estimulación de los receptores adrenérgicos presinápticos. En estas localizaciones existen plexos del sistema nervioso autónomo donde las terminaciones simpáticas y parasimpáticas están estrechamente asociadas de tal manera que aquí, la AC liberada por el parasimpático, puede inhibir también la liberación de NA. El bloqueo muscarínico eliminará este efecto inhibitorio sobre la liberación de NA, aumentando la actividad simpática; así, la atropina,

además del bloqueo vagal puede aumentar la actividad simpaticomimética. La taquicardia provocada por algunos relajantes musculares podría explicarse por este mismo mecanismo.

Los fármacos **agonistas muscarínicos directos** son: 1/ ésteres de colina: acetilcolina, metacolina, betanecol, carbamilcolina y 2/ alcaloides: muscarina, pilocarpina, arecolina.

Los fármacos **agonistas muscarínicos indirectos** son anticolinesterásicos que producen un aumento de la AC en la hendidura sináptica al inhibir el metabolismo de la misma por la acetilcolinesterasa y son la fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, edrofonio y ecotiopato.

Los **fármacos antagonistas muscarínicos** son la atropina, escopolamina, glicopirrolato e ipatropio.

Los **receptores nicotínicos** se localizan en las uniones sinápticas de las neuronas pre y postganglionares tanto del simpático (ganglios simpáticos) como del parasimpático; así el estímulo nicotínico produce efectos excitatorios en ambos sistemas, pero el efecto final es predominantemente simpático con hipertensión y taquicardia a través de la liberación de adrenalina y NA de la médula suprarrenal.

Los receptores de la unión neuromuscular estriada son también nicotínicos, pero de un tipo diferente a los autonómicos.

RECEPTORES ADRENÉRGICOS:

Existen 2 grande grupos de receptores adrenérgicos, los alfa (α) y los beta (β), que a vez se subdividen en alfa1, alfa2, beta 1 y beta2, aunque se conocen más subdivisiones. A “grosso modo” los alfa1 serían los postsinápticos, los alfa2 presinápticos, los beta1 cardíacos y los beta2 no cardíacos.

Los adrenerreceptores se localizan tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica, así como también en localizaciones extrasinápticas.

Se localizan tanto a nivel post como presináptico, y también pueden ser extrasinápticos.

Los receptores alfa se estimulan sobretodo por la acción de la noradrenalina, mientras que los receptores beta se estimulan sobretodo con el isoproterenol. Existe además, otro

receptor periférico adrenérgico específico para la dopamina, el receptor dopaminérgico (DA).

Los receptores presinápticos se consideran inervados ya que se encuentran muy próximos a la liberación del NT. Los postsinápticos pueden considerarse inervados o no dependiendo de su proximidad a la hendidura sináptica, de manera que los que están en la misma membrana postsináptica se consideran inervados y los extrasinápticos se denominan no inervados.

Receptores alfa-adrenérgicos

Los **receptores alfa1** son postsinápticos y se localizan fundamentalmente en la musculatura lisa de los vasos periféricos y arterias coronarias, útero, trigono vesical y piel (músculo piloerector).

La prazosina es el antagonista más potente de estos receptores.

Su activación comporta un aumento o una disminución del tono muscular dependiendo del órgano efector produciendo constricción del músculo liso, excepto en el sistema gastrointestinal donde provoca relajación.

Los receptores alfa1 tienen subtipos bien identificados: alfa1A, alfa1B, alfa1D; esta subdivisión tiene relevancia clínica y no solamente teórica; el desarrollo de nuevos agonistas y antagonistas con relativa actividad selectiva por los receptores permite, por ejemplo, la terapia con antagonistas selectivos 1A para el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata (los receptores alfa de la próstata son predominantemente del subtipo A), evitando la hipotensión ortostática que ocurría con otros antagonistas no selectivos.

Los **receptores alfa2**, son présinápticos y postsinápticos y se encuentran en una gran variedad de órganos y tejidos como el SNC y periférico, plaquetas, hígado, riñones, tejido adiposo y páncreas. La mayoría de los postsinápticos son extrasinápticos y su importancia clínica radica en el hecho de que están más influenciados por las hormonas catecolamínicas que por los neurotransmisores y la interacción agonista-receptor tiene un inicio más lento y una duración más larga. Estos receptores extrasinápticos parece ser que estarían menos influenciados por los factores determinantes de la regulación al alza o a la baja del receptor.

Los receptores **alfa2 presinápticos** inhiben la liberación de NA en la hendidura sináptica, actuando como un mecanismo de *feed-back* negativo. En el SNC reducen el estímulo simpático con un incremento concomitante del tono parasimpático y en consecuencia

disminuirán las resistencias vasculares sistémicas y el gasto cardíaco. Se le atribuyen efectos sedantes, ansiolíticos, analgésicos e hipnóticos (ej: clonidina, dexmedetomidina).

La NA interacciona tanto con los alfa1 como con los alfa2. Así, por un lado produce vasoconstricción y por el otro inhibe su propia liberación.

A los **alfa2 postsinápticos periféricos** se les atribuyen múltiples acciones: arterio y venoconstricción (su distribución, sin embargo es más importante en el territorio venoso), agregación plaquetar, inhibición de la liberación de insulina, inhibición de la lipólisis e inhibición de la liberación de renina.

Las funciones del receptor postsináptico en el SNC no son del todo conocidas; se les atribuye la estimulación de la liberación de hormona de crecimiento y la inhibición de la liberación de hormona antidiurética (ADH), así como efectos sedantes, analgésicos e hipnóticos.

En las vías colinérgicas también podemos encontrar receptores alfa2, los cuales pueden modular de forma significativa la actividad parasimpática.

Receptores beta-adrenérgicos

Se han descrito 3 subtipos: beta1, beta 2 y beta3.

Los **receptores beta1** son postsinápticos y no se han identificado en la membrana presináptica. Se consideran receptores inervados. Predominan en el miocardio, nodo sinusal y en el sistema de conducción ventricular. También se han identificado en el tejido adiposo. Son sensibles a la adrenalina y a la NA, hecho que los diferencia de los beta2 que son más sensibles a la adrenalina. Su efecto en el corazón es aumentar el inotropismo y el cronotropismo y en el tejido adiposo estimulan la lipólisis.

Los **receptores beta2** son pre y postsinápticos.

El estímulo de los **receptores beta2 presinápticos** tiene un efecto opuesto al de los alfa2 presinápticos, aumentando la liberación de NA endógena en la sinapsis, funcionando como un mecanismo de “feed-back” positivo. Su antagonismo producirá efectos similares a la estimulación de los alfa2 presinápticos.

Los **receptores beta2 postsinápticos** se consideran no inervados y responden principalmente a la adrenalina circulante. Se encuentran en el músculo liso de los vasos sanguíneos, piel, bronquios, útero, gastrointestinal, vejiga y páncreas. Son más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina. La estimulación de estos receptores provoca relajación del músculo liso con vasodilatación, broncodilatación, relajación uterina, etc. Se encuentran también en el

páncreas endocrino estimulando la secreción de insulina, y en el hígado donde estimulan la glicogenólisis y la gluconeogénesis; en las glándulas salivares aumentan la secreción de amilasa.

A nivel renal están presentes los dos tipos de receptores, predominando los beta1. El efecto de la estimulación de estos receptores es el aumento de liberación de renina (los beta-bloqueantes inhiben esta liberación). Los beta2 parecen tener un papel en la regulación del flujo sanguíneo renal y su estimulación ocasiona una respuesta vasodilatadora.

Los receptores beta3 se han caracterizado fundamentalmente en la grasa parda donde jugarían un papel importante en la termogénesis. El papel de estos receptores en el tejido adiposo normal humano no está bien establecido. También se ha descrito su localización en el miocardio donde antagonizarían los efectos de la estimulación beta1 y beta2.

Receptores dopaminérgicos (DA)

Los receptores dopaminérgicos se localizan en el SNC y en los vasos sanguíneos y nervios simpáticos postganglionares. Se dividen en dos tipos principales: DA1 y DA2.

Se ha sugerido que la dopamina podría ser un regulador intrínseco de la función renal, ya que la zona glomerular del córtex renal tiene receptores DA2 que inhiben la liberación de aldosterona.

La dopamina no solo estimula los receptores dopaminérgicos, estimulando también los receptores alfa y beta de forma dosis-dependiente. Dosis altas de dopamina pueden producir vasoconstricción actuando sobre los receptores alfa1 y alfa2 postsinápticos. Este efecto es relativamente débil ya que la acción de la dopamina sobre estos receptores es 35 veces menos potente que la de la adrenalina y cincuenta menos que la NA. El estímulo de los receptores beta incrementa el gasto cardíaco (aumenta el inotropismo y el cronotropismo).

Receptores DA1: son postsinápticos y se localizan sobretodo en el músculo liso de los vasos mesentéricos y renales, aunque también se encuentran en otros sistemas arteriales como el coronario, cerebral y cutáneo. La activación de estos receptores provoca vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo. El estímulo concomitante de los DA2 presinápticos (inhibidores de la liberación de NA) también contribuyen a la vasodilatación.

A nivel esofágico, gástrico y del intestino delgado están implicados en el aumento de la secreción y disminución de la motilidad (de aquí la utilización de la metoclopramida como antiemético y estimulador del vaciado gástrico).

En el SNC están relacionados con la liberación de prolactina a nivel hipotalámico, con la coordinación de la actividad motora a nivel de los ganglios basales (la degeneración de estos ganglios es la base de la enfermedad de Parkinson) y con el estímulo de la zona "trigger" quimiorreceptora del bulbo provocando náuseas y vómitos (los antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol y el droperidol tienen una actividad antiemética potente).

En el riñón, los receptores dopaminérgicos se localizan en los túbulos renales, inhibiendo la reabsorción de sodio y aumentando de este modo la natriuresis y la diuresis. La natriuresis puede ser el resultado de la combinación de un aumento del gasto cardíaco, de la acción tubular de los receptores y de la vasodilatación renal. Las células yuxtaglomerulares tienen receptores DA1 que aumentan la liberación de renina.

Al causar vasodilatación renal y mesentérica disminuyen la poscarga cardíaca.

Receptores DA2

Se encuentran a nivel pre y postsinápticos. Los presinápticos tienen un efecto similar a los α_2 , con inhibición de la liberación de noradrenalina y un efecto vasodilatador. Los postsinápticos, posiblemente tengan un efecto vasoconstrictor.

Regulación de los receptores adrenérgicos

Los receptores están sometidos a una regulación dinámica, de forma que el número y la sensibilidad de los mismos puede variar con el tiempo alterando la respuesta a las catecolaminas. Los cambios en el número de receptores se conocen como "**up-regulation**" (regulación al alza) y "**down-regulation**" (regulación a la baja). Como norma, el número de receptores es inversamente proporcional a la concentración ambiental de catecolaminas. Así, una exposición marcada a los agonistas acaba provocando una reducción de la respuesta biológica a las catecolaminas por una disminución en el número de receptores.

Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca se produce un incremento crónico de catecolaminas que acaba provocando una reducción del número de receptores beta1 postsinápticos. Algo similar ocurre en la taquifilaxia observada con las perfusiones continuas de catecolaminas. Los pacientes hipertensos tienen un incremento crónico de catecolaminas circulantes y esto provoca una reducción del número de receptores beta. El tratamiento crónico con betamiméticos para el asma también induce taquifilaxia por *down-regulation*. Esta regulación a la baja es reversible al finalizar el incremento del agonismo.

El tratamiento crónico con beta bloqueantes lleva a una *up-regulation*. Esto explica el efecto rebote observado al retirar estos fármacos de forma brusca.

El rebote por retirada de la clonidina se explicaría por el mismo mecanismo.

INTERACCIÓN NEUROTRANSMISOR-RECEPTOR

Los receptores se localizan en la cara externa de la membrana celular unido a una proteína que atraviesa la membrana. Cuando se une al NT, el receptor experimenta un cambio de conformación, ya sea por una alteración de la permeabilidad de la membrana o bien por un cambio en la actividad de una enzima acoplada al receptor. En el primer caso, el efecto del cambio de conformación llevará a una apertura o cierre de canales iónicos, permitiendo el movimiento de iones que llevarán a la despolarización de la membrana.

Que es una catecolamina?

Actúan sobre los receptores adrenérgicos del SNS, produciendo una estimulación del mismo y tienen una estructura química compuesta por un núcleo catecol y una cadena lateral que contiene una amina.

Las catecolaminas endógenas humanas son la dopamina, noradrenalina y adrenalina.

Que es un fármaco simpaticomimético?

Son fármacos que estimulan el SNS pero que no tienen necesariamente la estructura química básica de las catecolaminas.

Así, todas las catecolaminas son simpaticomiméticas pero no todas los simpaticomiméticos son catecolaminas.

Los efectos de estos fármacos sobre los receptores adrenérgicos pueden ser **directos o indirectos**. Los directos estimulan directamente los receptores, y su efecto no depende de la liberación del NT almacenado.

Los indirectos tienen poca actividad sobre el receptor, pero actúan ocasionando una liberación del NT en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Existen fármacos con un efecto mixto, actuando de las 2 formas simultáneamente

Agonistas	α_1	α_2	β_1	β_2	DA₁	DA₂
Noradrenalina	++++	+++	++	+		
Adrenalina	+	++	+++	+++	+++	
Dopamina	+++		++	++	++++	++
Isoproterenol	++		++++	++++		
Clonidina	+	++++				
Fenilefrina						
Metoxamina	++++					
Efedrina	++++		+++	+		
Dobutamina	+++		+++	+		
Fenoldopam					+++	
Antagonistas	α_1	α_2	β_1	β_2	DA₁	DA₂
Fenoxibenzamina						
Fentolamina	++++	++				
Prazosina	+++	++				
Yohimbina	+					
Propranolol		++++				
Atenolol			++	+++		
Labetalol			+++	+		
Esmolol	+		++	++		
Droperidol		+	+	+	+++	

Tabla 2. *Fármacos agonistas y antagonistas del sistema nervioso autónomo*

Fármacos que interfieren con la neurotransmisión del sistema nervioso autónomo

Existen múltiples fármacos que pueden interferir en la transmisión nerviosa en las sinapsis del sistema nervioso autónomo, bien aumentando o bien disminuyendo la neurotransmisión; esto puede ocurrir por distintos mecanismos:

A/ Fármacos que interfieren con la recaptación de NA por las vesículas sinápticas, a nivel de la terminación nerviosa de la neurona presináptica

B/ Fármacos que aumentan la liberación de NA a partir de las vesículas presinápticas

El fármaco más importante de este grupo es la *efedrina*. La efedrina actúa por dos mecanismos: por un lado entra en la neurona presináptica y desplaza a la NA de las vesículas presinápticas, que a su vez pasa a la sinapsis actuando en los receptores postsinápticos y por otro lado, compite con la NA para la recaptación presináptica por lo que prolonga la vida media de la NA en la sinapsis.

La tiramina (presente en muchos alimentos) entra en las vesículas presinápticas desplazando a la NA hacia la sinapsis y por otro lado compite con la NA para la degradación por la MAO, funcionando también como un falso neurotransmisor. El efecto final es el aumento de la concentración de NA en la sinapsis. La tiramina es metabolizada a nivel intestinal por las MAO y en presencia de un fármaco inhibidor de la MAO, la ingesta de tiramina puede producir un efecto adrenérgico intenso con hipertensión grave.

Fármacos como la guanetidina y el metaraminol tienen una estructura química similar a la del neurotransmisor y pueden entrar en las vesículas desplazándolo.

C/ Fármacos inhibidores de la recaptación de NA

El principal grupo de fármacos que inhiben la recaptación de la NA por la terminación presináptica con el consecuente aumento de NA en la sinapsis, son los *antidepresivos*.

Los antidepresivos tricíclicos (desipramina, imipramina, nortriptilina, amitriptilina, doxepina) a parte de inhibir la recaptación de la NA en diferentes grados, tienen otros efectos en el sistema nervioso autónomo como son el bloqueo α_1 (hipotensión ortostática) y el bloqueo de los receptores muscarínicos con efectos secundarios similares a los de la atropina. Otros antidepresivos, no tricíclicos tienen efectos similares de inhibición de la recaptación de NA (venlafaxina, trazodona, amoxapina, clomipramina).

Existen también fármacos antidepresivos que aumentan la NA sináptica pero por otros mecanismos; la mirtazapina bloquea los receptores α_2 presinápticos lo que resulta en un aumento de liberación de NA de las terminaciones adrenérgicas; los inhibidores de la MAO como la fenelzina y la tranilcipromina bloquean de forma irreversible y no competitiva la MAO, y la clorgilina y moclobemide la bloquean de forma reversible y competitiva; el efecto final es el aumento de los niveles de NA en la sinapsis.

La cocaína es un potente inhibidor de la recaptación de la NA.

Otros fármacos como la fenoxibenzamina, guanetidina y anfetaminas, tienen efectos complejos a nivel del sistema nervioso autónomo, actuando no sólo a través de la inhibición de la recaptación de la NA sino que tienen también otros mecanismos de acción. Las anfetaminas por ejemplo, a parte de la inhibición de la recaptación de la NA, aumentan la liberación de NA, producen una cierta inhibición de la MAO y tienen también un efecto estimulador α directo.

FUNCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Tono simpático y parasimpático

Tanto el sistema nervioso simpático como el sistema nervioso parasimpático mantienen una actividad constante que se conoce como tono simpático y tono parasimpático. Ello permite que en un momento dado la actividad de cada uno de estos dos sistemas pueda aumentar o disminuir.

El tono simpático mantiene a casi todos los vasos sanguíneos constreñidos hasta aproximadamente la mitad de su diámetro máximo, en condiciones normales. Si aumenta la actividad simpática se producirá una constricción adicional, y en cambio si hay una disminución de la actividad simpática se producirá una vasodilatación. Si no existiera tono simpático sólo podría producirse vasoconstricción.

El tono simpático y parasimpático depende de la actividad de los centros superiores del tronco cerebral; una parte del tono simpático resulta de la secreción basal de NA y A por la glándula suprarrenal.

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSOS SIMPÁTICO

El sistema nervioso simpático puede activarse de forma masiva; esto ocurre cuando el hipotálamo es activado por un determinado evento como un estímulo doloroso o emocional muy intensos. Como resultado se produce una reacción generalizada en todo el organismo conocida como reacción de alarma o de estrés, también denominada reacción de lucha o huida (“fight or flight”). Con la descarga simpática masiva el organismo se pone en marcha para llevar a cabo una actividad muscular enérgica:

- 1/ aumento de la presión arterial, aumento del flujo sanguíneo en los músculos
- 2/ disminución del flujo sanguíneo en los órganos innecesarios para una actividad rápida
- 3/ aumento del metabolismo celular de forma generalizada
- 4/ aumento de la concentración sanguínea de glucosa
- 5/ aumento de la fuerza muscular
- 6/ aumento de la actividad mental

Todo ello permite realizar una actividad física agotadora.

Otras veces, la activación del sistema nervioso simpático se produce de forma selectiva. Ello ocurre por ejemplo en el proceso de regulación térmica donde se controla el sudor y el volumen de sangre que pasa por la piel sin que se vean afectados otros órganos.

Muchos reflejos locales que afectan a la médula espinal, pero no a centros más superiores del SNC, afectan sólo a zonas muy concretas, como por ejemplo la vasodilatación cutánea local originada por el calentamiento de una zona de la piel.

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

Al contrario de lo que ocurre con el sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático se relaciona con procesos de descanso (“rest and digest”), y su activación está orientada al ahorro de energía. Así, la activación parasimpática produce una disminución de la frecuencia cardiaca, de la velocidad de conducción seno-auricular y aurículo-ventricular, constricción del músculo liso bronquial, miosis, etc.

Puede ocurrir una descarga parasimpática, con síntomas como náuseas, vómitos, aumento del peristaltismo intestinal, enuresis, defecación, aumento de secreciones.

Sin embargo, la mayor parte de los reflejos parasimpáticos son relativamente específicos; así por ejemplo, es posible una bradicardia por estímulo vagal, sin otras alteraciones concomitantes ya que los reflejos parasimpáticos cardiovasculares suelen actuar sólo sobre el corazón; otro ejemplo es el reflejo de vaciamiento rectal, sin afectación del resto del intestino. A veces los reflejos parasimpáticos pueden asociarse, como en el caso del vaciamiento vesical y rectal.

Interacción con otros sistemas reguladores

El sistema nervioso autónomo está íntimamente relacionado con sistemas endocrinos que ayudan a controlar la presión arterial y regulan la homeostasis corporal. Estos sistemas incluyen el eje renina-angiotensina, la liberación de hormona antidiurética (ADH), glucocorticoides e insulina.

A pesar de que el principal estímulo para la secreción de ADH es la osmolaridad plasmática, su liberación también se estimula por la disminución de la presión venosa, a través de los receptores auriculares y por la hipotensión, a través de los barorreceptores carotideos. El estrés, el dolor, la hipoxia, así como la anestesia y la cirugía también estimulan la liberación ADH.

En el páncreas, el estímulo beta induce la secreción de insulina, mientras que el estímulo alfa produce el efecto contrario.

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor arterial directo que también actúa en las glándulas suprarrenales, estimulando la secreción de aldosterona y de adrenalina. También aumenta la liberación de NA a través de los receptores presinápticos incrementando el tono simpático periférico.

El estímulo beta sobre las células yuxtaglomerulares del riñón incrementa la secreción de renina.

Los glucocorticoides modulan la síntesis de adrenalina.

FUNCIÓN DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

El estímulo de los nervios simpáticos que llega a la suprarrenal, tiene como consecuencia la liberación masiva de NA y A hacia la circulación sistémica que actúan en todos los órganos del organismo. Aproximadamente el 20% de la secreción de la suprarrenal es noradrenalina y el 80% adrenalina. Sus acciones son las mismas que las producidas por el estímulo

simpático directo, pero el efecto de estas hormonas circulantes, es mucho más largo (5-10 minutos).

La NA y la A de la médula suprarrenal son liberadas a la vez que los diferentes sistemas son estimulados directamente por las terminaciones nerviosas simpáticas, de manera que los diferentes órganos reciben un estímulo casi simultáneo directo y a través de las hormonas circulantes. Estos dos sistemas se complementan y pueden sustituirse mutuamente. Este mecanismo dual de estimulación constituye un sistema de seguridad.

Un factor importante de las hormonas suprarrenales es su capacidad para estimular estructuras que no reciben inervación simpática directa, de tal forma que pueden aumentar la actividad de todas las células del organismo (sólo una pequeña parte de ellas tiene inervación simpática directa).

La adrenalina produce efectos muy similares a la NA, pero con algunas diferencias:

- Su efecto sobre la actividad cardiaca es más pronunciado, aumentando más el gasto cardíaco. Esto se debe a su efecto predominante sobre los receptores beta.
- Sólo causa una ligera vasoconstricción de los vasos sanguíneos musculares, mientras que la producida por la NA es mucho más marcada, lo que hace que el aumento de la presión arterial producido por la adrenalina sea menor
- Tiene un efecto metabólico mucho más importante y puede aumentar el metabolismo de todo el organismo hasta un 100% del normal.

INERVACIÓN AUTONÓMICA DEL CORAZÓN:

El corazón recibe abundante inervación simpática y parasimpática que regulan fundamentalmente la frecuencia cardiaca (cronotropismo) y la contractilidad (inotropismo). Las fibras parasimpáticas vagales se dirigen hacia el ganglio estrellado y a partir de aquí acompañan a las fibras simpáticas eferentes cardíacas formando el plexo cardíaco, que es mixto y está formado por fibras simpáticas y parasimpáticas.

Las fibras parasimpáticas se distribuyen principalmente al nodo sinusal, aurículo-ventricular, en menor grado a la aurícula y con muy poca o nula distribución ventricular; su efecto principal es el cronotrópico negativo (disminución de la frecuencia cardiaca por disminución de la descarga del nodo sinoauricular y disminución de la velocidad de conducción auriculoventricular).

El sistema nervioso simpático tiene la misma distribución supraventricular que el sistema nervioso parasimpático, pero con una distribución ventricular mucho más importante y su efecto predominante es sobre el inotropismo. El tono simpático normal mantiene la contractilidad un 20% por encima de la que habría en ausencia de estímulo simpático.

El flujo sanguíneo coronario está regulado principalmente por factores locales relacionados con los requerimientos metabólicos del miocardio, y clásicamente se atribuye poca influencia del sistema nervioso autónomo en la circulación coronaria; sin embargo existen evidencias de la influencia del sistema nervioso simpático sobre la regulación de los pequeños vasos de resistencia y los grandes vasos de conductancia provocando vasoconstricción.

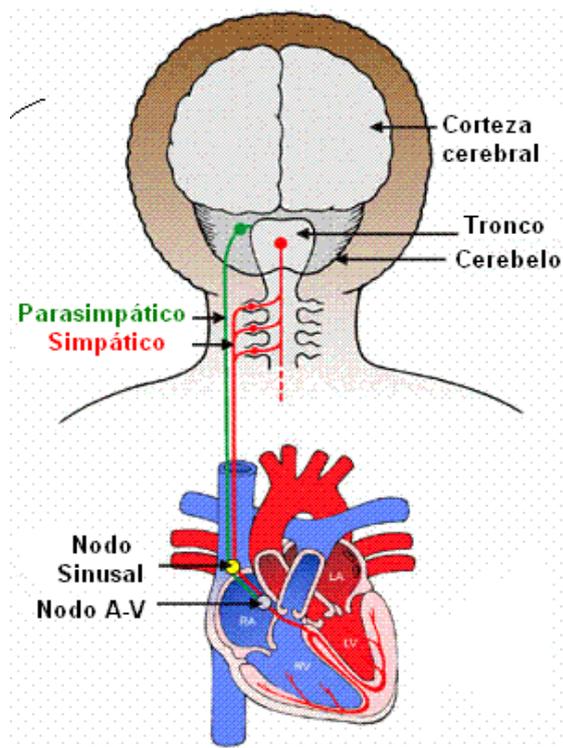


Figura 7. *Inervación autónoma del corazón*

CIRCULACIÓN PERIFÉRICA:

El sistema nervioso simpático es sin lugar a duda el principal sistema de regulación de la circulación periférica. El sistema nervioso parasimpático ejerce un efecto mínimo en la circulación periférica.

Los vasos sanguíneos, a excepción de los vasos de los genitales externos, están inervados fundamentalmente por el sistema simpático.

Los receptores son alfa1, y cuando la NA y la A se unen a estos receptores se produce una vasoconstricción.

El tono vasomotor se mantiene por la acción constante del sistema nervioso simpático, a partir del centro vasomotor del tronco encefálico. La adrenalina de la médula suprarrenal tiene un efecto aditivo, contribuyendo al tono basal vascular. Este tono mantiene a las arteriolas y las vénulas en un estado de constricción parcial, con un diámetro intermedio, con la posibilidad de vasoconstricción adicional o por el contrario de vasodilatación; si el tono basal no existiera, el sistema nervioso simpático solo podría ejercer un efecto vasoconstrictor sin posibilidad de vasodilatación arteriolar.

Los cambios en la constricción arterial se manifiestan como cambios de resistencia al flujo sanguíneo. En cambio el sistema venoso es un sistema de capacitancia y no de resistencia y el tono venoso produce una resistencia al flujo mucho menor que en el sistema arterial y los efectos de la estimulación simpática alteran la capacidad más que la resistencia del sistema venoso. Como el sistema venoso funciona como un reservorio de aproximadamente el 80% del volumen sanguíneo, pequeños cambios en la capacitancia venosa producen grandes cambios en el retorno venoso y por tanto en la precarga cardíaca.

Los vasos sanguíneos de los genitales reciben inervación parasimpática, que ejercen un efecto fundamentalmente vasodilatador.

SISTEMA RESPIRATORIO:

La inervación simpática llega a través de las fibras postganglionares del ganglio estrellado y la parasimpática proviene del nervio vago. Las fibras simpáticas y parasimpáticas viajan juntas al igual que sucede en el corazón e inervan el músculo liso bronquial y vascular pulmonar.

La estimulación simpática produce broncodilatación y también vasoconstricción pulmonar. Sin embargo, la circulación pulmonar está regulada en gran medida por factores locales (vasoconstricción pulmonar hipóxica).

El sistema nervioso parasimpático, por el contrario, es broncoconstrictor y además aumenta las secreciones bronquiales.

Órgano efector	Respuesta adrenérgica	Respuesta colinérgica	Receptor adrenérgico
Corazón			
Cronotropismo	Aumenta	Disminuye	β_1
Inotropismo	Aumenta	Disminuye	β_1
Vasos sanguíneos			
Arterias	Vasoconstricción		α_1
Músculo esquelético	Vasodilatación		β_2
Venas	Vasoconstricción		α_2
Bronquios	Broncodilatación	Broncoconstricción	β_2
Útero	Contracción	Variable	α_1
Cápsula prostática	Contracción		α_1
Tracto gastrointestinal	Relajación	Contracción	α_2
Ojo			
Músculo radial iris	Contracción (midriasis)	Contracción (miosis)	α_1
Músculo circular iris			
Músculo ciliar	Relajación	Contracción (acomodación)	β
Riñón	Secreción renina		β_1
Vejiga urinaria			
Detrusor	Relajación	Contracción	β
Trígono y esfínter	Contracción	Relajación	α_1
Uréter	Contracción	Relajación	α_1
Liberación insulina pancreática	Disminuye		α_2
Células grasas	Lipólisis		β_1
Glicogenolisis hepática	Aumenta		α_1
Folículo piloso, músculo liso	Contracción (piloerección)		α_1
Secreción nasal		Aumenta	
Glándulas salivares	Aumento secreción	Aumento secreción	α_1
Glándulas sudoríparas	Aumento secreción	Aumento secreción	α_1

Tabla 3. Efectos de la estimulación simpática y parasimpática en los órganos efectores

Anestesia y sistema nervioso autónomo

Durante una intervención quirúrgica el sistema nervioso autónomo es influenciado por la estimulación quirúrgica y por los efectos de los fármacos anestésicos empleados.

En la anestesia general se ha demostrado una disminución en las fluctuaciones del ritmo cardíaco en el curso de la inducción anestésica y un aumento del tono simpático durante la intubación orotraqueal a pesar de una inducción anestésica correcta. Durante el mantenimiento anestésico se producen fluctuaciones muy sutiles de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, no visibles en la monitorización convencional, que son evidencia de la alteración del sistema nervioso autónomo. En estos casos el análisis espectral nos da una evaluación precoz cuantificable de los barorreflejos y del sistema cardiovascular en ausencia de signos clínicos evidentes. En general, los anestésicos disminuyen la variabilidad a corto plazo de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y deprimen los barorreflejos.

La anestesia espinal produce un bloqueo del sistema nervioso simpático proporcional al nivel del bloqueo alcanzado.

REFLEJOS NEUROVEGETATIVOS

Los reflejos neurovegetativos, están mediados por el sistema nervioso autónomo y regulan muchas de las funciones viscerales del organismo. En este sistema de control participan sensores, vías aferentes, sistemas de integración en el SNC, vías eferentes y órganos efectores.

Reflejos cardiovasculares

Los reflejos del sistema cardiovascular tienen un papel fundamental en el control de la presión arterial, del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca. Uno de los más importantes para el anestesiólogo es el reflejo barorreceptor. Los barorreceptores son sensores de distensión localizados en las paredes de las arterias principales, sobretudo en el arco aórtico y senos carotideos. La subida de la presión arterial por encima de los valores habituales provoca un aumento de la distensión de la pared vascular estimulando a los barorreceptores, que aumentan los impulsos enviados al centro vasomotor del tronco cerebral a través de los nervios glosofaríngeo (impulsos de los senos carotideos) y vago (impulsos del arco aórtico); esto ocasiona una inhibición de la actividad simpática con predominio de la actividad parasimpática que producirá vasodilatación con disminución de

la presión arterial y enlentecimiento de la frecuencia cardíaca. Cuando la presión sube por encima de los valores normales, el aumento del tono vagal llega a ser realmente importante. Si la presión arterial disminuye, la frecuencia de los impulsos que llegan al centro vasomotor desde los barorreceptores disminuye, lo que ocasiona una estimulación simpática, con el consecuente aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Este reflejo se pone de manifiesto al realizar la maniobra de Valsalva la cual provoca un aumento de la presión intratorácica que desplaza la sangre intratorácica hacia el corazón con un incremento momentáneo de la precarga y de la tensión arterial. La presión intratorácica elevada mantenida provoca a su vez una caída del retorno venoso y en consecuencia del gasto cardíaco y de la tensión arterial. A continuación se produce vasoconstricción y taquicardia refleja. Al finalizar la espiración forzada, la tensión arterial retorna a sus valores normales, pero en un primer momento se elevará debido a la vasoconstricción que había y al aumento del retorno venoso y el aumento de la presión se acompañará de bradicardia. Estas respuestas a la maniobra de Valsalva requieren un circuito intacto, por lo que es una maniobra útil para identificar a aquellos pacientes con disfunción autonómica. Se considera que hay una disfunción de este sistema si la caída de la tensión arterial con la maniobra de Valsalva es prolongada y superior al 50% de la basal y además tampoco se observará el rebote al finalizar la maniobra.

Reflejo de Bainbridge

Existen también barorreceptores venosos localizados en la aurícula derecha y grandes vasos, que tienen importancia en la regulación continua del gasto cardíaco. El estiramiento de estos receptores por un aumento de presión en la aurícula derecha (aumento de la precarga), lleva a un aumento la frecuencia cardíaca y la disminución de la presión venosa produce bradicardia. Parece ser que este reflejo no altera el tono vascular directamente, aunque se postula que al caer la presión en la aurícula se produciría venoconstricción. Este reflejo se conoce como reflejo de Bainbridge.

Este reflejo explica la bradicardia paradójica que se observa durante la anestesia espinal; esta bradicardia está más en relación con la hipotensión arterial que con el nivel del bloqueo. El factor principal del desarrollo de la hipotensión en este tipo de anestesia es la caída del retorno venoso lo que da lugar a un descenso de la precarga y en consecuencia, a una bradicardia. Ello se debe a que en pacientes no medicados, los barorreceptores venosos

dominan sobre los arteriales. Por el contrario, la taquicardia ocurrirá en una hipotensión por otras causas diferentes a la caída del retorno venoso.

Reflejo óculo-cardíaco

Se desencadena como consecuencia de la tracción de la musculatura extraocular, especialmente del recto medial, o bien por la presión sobre el globo ocular. El estímulo viaja a través de fibras aferentes de los nervios ciliares cortos y largos hasta el ganglio ciliar y posteriormente a través de la división oftálmica del nervio trigémino hasta el ganglio de Gasser. La vía eferente la constituye el X par craneal. Se produce bradicardia e hipotensión, aunque también se han descrito varios tipos de arritmias cardíacas.

Otros reflejos neurovegetativos

Otro ejemplo de reflejo neurovegetativo es el desencadenado por la distensión rectal cuando el recto está ocupado por heces para producirse su vaciamiento. El vaciamiento vesical se desencadena de forma similar. Los reflejos sexuales también están mediados, en parte, por reflejos neurovegetativos.

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA – SÍNDROMES CLÍNICOS

Diabetes mellitus

Es la causa más frecuente de disfunción autonómica y se manifiesta con hipotensión ortostática, taquicardia en reposo, disminución y/o ausencia de variabilidad latido a latido la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda y gastroparesia. La alteración responsable por la hipotensión ortostática es la falta de vasoconstricción secundaria a la disfunción simpática; en estos pacientes los niveles plasmáticos de NA al incorporarse son menores que en el no diabético. La poca variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración se explica por la denervación vagal cardíaca precoz y la respuesta de la frecuencia cardíaca a los fármacos como la atropina y el propranolol también está disminuido.

La neuropatía autonómica también puede interferir en el control de la respiración haciendo que estos pacientes sean más susceptibles a los efectos depresores respiratorios de los anestésicos pudiendo ocurrir paros respiratorios inesperados.

La gastroparesia incrementa el riesgo de broncoaspiración gástrica y afecta a un 20-30% de los pacientes. Se manifiesta con náuseas, vómitos y dolor abdominal.

La denervación simpática periférica da lugar a cortocircuitos arterio-venosos, a disminución del flujo sanguíneo capilar cutáneo y disminución de la sudoración de extremidades.

Edad avanzada

La edad se relaciona con cambios de la reactividad vascular que se manifiestan con hipertensión arterial e hipotensión ortostática. La respuesta de la frecuencia cardíaca a los cambios de la tensión arterial, a la maniobra de Valsalva y al ciclo respiratorio está muy disminuida.

La primera alteración del sistema nervioso autónomo detectada en el paciente de edad avanzada es una disminución de la recaptación de NA; el incremento de la concentración de ésta asociado con la reducción de la actividad vagal puede precipitar arritmias y muerte súbita en pacientes con patología cardíaca asociada. Para compensar este fenómeno, ocurre una regulación a la baja en el número de receptores.

Lesión medular

La sección medular no sólo afecta al sistema motor y sensitivo sino que también afecta a las fibras autonómicas constituyendo una de las formas más graves de disfunción autonómica.

En la fase aguda o fase de shock medular, que dura entre 1 y 3 semanas, existe una pérdida de la regulación de la temperatura y de los reflejos espinales por debajo del nivel de la sección que cursa con atonía generalizada. Es frecuente observar hipotensión, bradicardia y alteraciones electrocardiográficas (extrasistolia ventricular y alteraciones del ST y onda T sugestivas de isquemia miocárdica). Los niveles plasmáticos de catecolaminas están muy por debajo de lo normal. Si la lesión es baja pueden presentar taquicardia compensadora por estímulo simpático procedente de zonas intactas del sistema nervioso autónomo. En lesiones altas, el único nervio intacto es el vago manifestando bradicardia con el Valsalva, cambios de posición y en las maniobras de aspiración traqueal.

Durante la fase crónica o de hiperreflexia autonómica se recuperan gradualmente los reflejos espinales y se caracteriza por hiperactividad del sistema nervioso simpático y espasmos musculares involuntarios. Presentan inestabilidad cardiovascular y alteraciones de la termorregulación. La respuesta simpática refleja puede desencadenarse a partir de

estímulos cutáneos o viscerales por debajo del nivel de la lesión; estos impulsos aferentes llegan a la médula espinal y desencadenan una hiperactividad simpática en los tractos espláncnicos que no puede compensarse mediante estímulos inhibidores de centros superiores del sistema nervioso central. La consecuencia de todo ello es una vasoconstricción generalizada mantenida que genera hipertensión arterial; esto a su vez estimula a los senos carotideos, que inhiben la actividad simpática, con predominio parasimpático en el corazón y vasos periféricos, pero este efecto sólo ocurre por encima del nivel de la sección. Así, si la lesión es alta, por encima de T6-T4, la vasodilatación compensadora es insuficiente para contrarrestar los efectos de la vasoconstricción de la parte inferior observando hipertensión arterial persistente.

Un estímulo frecuente es la distensión de vísceras huecas como el recto o la vejiga urinaria. La cirugía supone un estímulo muy potente para la hiperreflexia y hasta puede desencadenarla en pacientes que previamente no habían presentado síntomas.

La incidencia de hiperreflexia depende del nivel de la sección: 85% de los lesionados por encima de T6 y es muy improbable en lesiones por debajo de T10.

El tratamiento es con fármacos bloqueantes ganglionares (trimetafán), antagonistas alfa-adrenérgicos (fentolamina, fenoxibenzamina) y vasodilatadores de acción directa (nitroprusiato). Los antihipertensivos solo de acción central no serán efectivos.

Hipertensión arterial esencial

En algunos pacientes con hipertensión esencial, el mecanismo causal primario puede ser la activación crónica del sistema nervioso simpático. El 40% de los pacientes con hipertensión arterial esencial no tratada tiene un aumento crónico de noradrenalina en corazón y riñón y niveles más altos de descarga simpática eferente en los vasos del músculo esquelético. Esta hiperactividad simpática se originaría en el sistema nervioso central y contribuiría a la hipertensión arterial a través del aumento del gasto cardíaco en las fases más iniciales, y a través de la vasoconstricción y el aumento de la secreción de renina y reabsorción tubular de sodio en el riñón.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En la insuficiencia cardíaca, la liberación y recaptación neuronal de noradrenalina cardíaca se encuentra incrementada, en algunos casos hasta cincuenta veces. Estudios prospectivos han

demostrado que el grado de actividad simpática en el corazón insuficiente es un predictor potente e independiente de mortalidad temprana. Éste concepto constituye la base del uso de los beta-bloqueantes en dicha enfermedad.

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica se asocia a una neuropatía difusa de causa poco clara, aunque parece que está relacionada con los efectos de ciertas toxinas urémicas. Si además se asocia a neuropatía diabética el cuadro es mucho más problemático. Sobre el sistema cardiovascular afecta tanto al sistema nervioso simpático como parasimpático, pero parece ser que la afectación parasimpática es más precoz. Clínicamente se manifiesta con retraso en el vaciamiento gástrico, diarrea o constipación, impotencia en el hombre, hipotensión ortostática e hipotensión durante la hemodiálisis. El trasplante renal y la hemodiálisis parecen mejorar parcialmente y a muy largo plazo la neuropatía.

Distrofia simpática refleja o síndrome de dolor complejo regional

El papel que juega el sistema nervioso autónomo en la generación y el mantenimiento de ciertos estados dolorosos es significativo. Así, después de una lesión nerviosa traumática se pueden observar una serie de cambios vasomotores y sudomotores marcados que son consecuencia de la importante participación de este sistema en la modulación y percepción del dolor. El CRPS consiste en un dolor mantenido y constante junto con alteraciones de aumento de la sudoración, enrojecimiento y aumento de la temperatura y con el tiempo se desarrollan osteoporosis y atrofas. Es una respuesta anómala y excesiva del sistema nervioso simpático a algún tipo de lesión en alguna extremidad.

Existe una variante idiopática en la que no se identifica ninguna lesión nerviosa, también denominado CRPS Tipo I, y la variante producida por lesiones nerviosas o traumatismos, denominada CRPS Tipo II (antes llamada causalgia).

Para el diagnóstico es útil la realización de pruebas de función del sistema nervioso autónomo como el QSART, prueba de termorregulación sudomotora, la producción de sudor en reposo y pruebas de función vasomotora. Estas pruebas se realizan de forma simultánea y simétrica en los dos lados del cuerpo.

Se ha demostrado que los diferentes patrones obtenidos en la QSART pueden ser predictivos en cuanto a la respuesta de estos pacientes al bloqueo simpático.

Las fibras viscerales aferentes también juegan un papel remarcable en los estados de dolor crónico, donde se producen una serie de interacciones entre el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso somático.

Activación noradrenérgica	Inhibición noradrenérgica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensión esencial ▪ Insuficiencia cardiaca congestiva ▪ Infarto de miocardio ▪ Síndrome de taquicardia postural ▪ Depresión melancólica ▪ Pánico ▪ Endarterectomía carotidea ▪ Hemorragia intracraneal ▪ Síndrome de circulación hiperdinámica ▪ Hipertensión renovascular ▪ Síndrome de Guillain-Barré ▪ Insuficiencia barorrefleja ▪ Epilepsia autonómica ▪ Déficit de transporte de noradrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármacos ▪ Síncope neurocardiogénico ▪ Neuropatía autonómica diabética ▪ Alcohol ▪ Enfermedad de Parkinson ▪ Atrofia multisistémica ▪ Mieloma múltiple ▪ Cuadriplejia ▪ Amiloidosis ▪ Insuficiencia autonómica pura ▪ Enfermedad de Chagas ▪ Disautonomía familiar ▪ Déficit de dopamina beta-hidroxilasa

Tabla 4. *Patologías asociadas a disfunción del sistema nervioso autónomo*

BIBLIOGRAFIA

1. *Medical Physiology; Guyton AC, Hall JE.; 12th edition 2010.*
2. *Paul G. Barash et al. Clinical Anesthesia; Autonomic nervous system: physiology and pharmacology. 7th Ed., 2013*
3. *Anesthesia. Ronald D Miller. 7th Ed., 2009*
4. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice; Stoelting R., 4th Ed 2005*
5. *Anesthesia and Co-existing diseases, Stoelting. 6th edition, 2012*