

Las sinapsis

Drs. Jorge Eduardo Duque Parra, Genaro Morales Parra, Carlos Alberto Duque Parra
Docentes de ciencias morfofisiológicas de la Facultad de Fisioterapia - Universidad Autónoma de Manizales

Introducción

El estudio del sistema nervioso considera entre múltiples conexiones, aquéllas de carácter bioquímico que se median a través de sustancias elaboradas por las neuronas y que reciben la denominación de neurotransmisores; dichas sustancias se vierten en las zonas de resquicio neuromuscular, neuroneuronal o neuroglandular, para modificar las condiciones de membrana y permitir la continuidad de los potenciales de acción (por creación de nuevos potenciales en las células subsiguientes), de la neurona hacia el órgano blanco.

La integridad de los diversos elementos de la "zona de unión funcional" o sinapsis, asegura la adecuada comunicación entre el sistema nervioso y la mayoría de los elementos restantes del organismo humano.

Las alteraciones de los elementos de las sinapsis, conllevan a la génesis de estados variables fisiológicos y patológicos somáticos, psicósomáticos o psíquicos, inconsecuentes con el estado de homeostasis.

Las moléculas que se vierten en las hendiduras sinápticas, sirven, por tanto, de transductoras para efectos elementales (como los reflejos) y en las estrategias complejas (como los de la actividad intelectual).

Antecedentes

Ya desde los tiempos de Galeno, se sabía que los nervios eran los responsables de la rápida comunicación entre el cuerpo y el cerebro; el estudio de las sinapsis nos remonta de manera indirecta a 1791, fecha en la que Luigi Galvani, descubrió en sus experimentos con ancas de ranas, que entre los eventos eléctricos y los ocurridos en los nervios, existía una relación evidente (28, 37, 45); los experimentos de Galvani se han refinado con el paso del tiempo, en nuestro siglo por ejemplo, el desarrollo del osciloscopio de rayos catódicos combinado con un amplificador potente, ha permitido medir las débiles y variables corrientes bioeléctricas de los nervios (por ende de sus axones) de manera efectiva, especialmente en el calamar, animal que presenta fibras nerviosas grandes de hasta 0.5 mm de diámetro (28).

También se han realizado extensos estudios sobre bioelectroconducción, bioelectrogénesis, sinapsis y electroplacas, estas últimas consistentes en columnas de fibras musculares especializadas a cada lado del cuerpo de las múltiples especies de peces eléctricos (37).

En 1860, Wilhelm Krause y Wilhelm Kuhne, propusieron que la corriente producida por el impulso nervioso excitaba las fibras musculares (37); treinta y siete

años después, Du Bois Reymond sugirió que la transmisión nerviosa podría ser de naturaleza química o eléctrica, en el primer caso el nervio podría secretar algún agente químico excitador del músculo (9, 37).

Aunque la teoría eléctrica dominó durante mucho tiempo, como razón para fundamentar el paso de los potenciales de acción del axón al nervio, fue sólo hasta 1922 cuando Otto Loewi, demostró que el nervio vago producía una sustancia, más tarde identificada como acetilcolina (37).

Posteriormente se estableció el concepto de contacto o continuidad anatómica con continuidad funcional, y se creó el nombre de sinapsis, del griego, que traduce broche, corchete o unión, propuesto por Verrall, aceptado y propagado por Sir Charles Sherrington (17) en 1897, idea explicatoria del retardo en la conducción de los impulsos nerviosos (2) (varía entre 0.3 y 1 milisegundo de duración) (2, 29, 45, 46).

A partir de 1857, Claude Bernard estudió experimentalmente el efecto paralizante del curare, demostrando en sus lecciones sobre los efectos de sustancias tóxicas y medicamentosas, que éste actúa sobre el sistema nervioso periférico y produce muerte por asfixia, al bloquear la acción de los nervios motores de los músculos respiratorios (11).

En 1952 Fatt y Katz demostraron la existencia de las vesículas sinápticas, organelas que acumulan, transportan y liberan neurotransmisores (9); para 1955, con el advenimiento de la microscopía electrónica (el microscopio electrónico fue inventado por Knoll y Ruska entre 1930 y 1933, mas su comercialización se dio entre los años 1952 y 1953) De Robertis, Bennett y Palay, ampliaron el conocimiento de los "contactos" neuronales o sinapsis al esclarecer los elementos básicos de ellas: las vesículas sinápticas y los neurotransmisores (3).

Según Gray, las vesículas sinápticas redondeadas, son indicativas de actividad excitatoria y, por el contrario, las sinapsis con vesículas aplastadas son de carácter inhibitorio (1).

De acuerdo con su porcentaje existen sinapsis axodendríticas (axoespinosas), axosomáticas (axopericariónicas) aparentemente de marcada acción inhibitoria, axoaxónicas que parecen estar involucradas en la inhibición presináptica (5) y somatodendríticas. En pequeñas proporciones también se han hallado sinapsis dendrodendríticas y somasomáticas (9), son también poco comunes las abundantes sinapsis neuromusculares y neuroglandulares, estudiadas de manera tradicional aparte de las del sistema nervioso central.

Los potenciales de acción generados en una neurona, se propagan a otra o a órganos blanco como aferencias; se había creído hasta hace poco, que dichos potenciales surgían exclusivamente en el polo emisor de la célula nerviosa y que únicamente se propa-

gaban en dirección a la célula meta, pareciendo impensable que se pudiera cambiar la dirección para volver a la dentrita; Greg Stuart combinó el método de *patch clamp*, con técnicas nuevas de microscopía electrónica y las aplicó al estudio de cerebros de ratas, notando que los potenciales de acción se desencadenan también "hacia atrás", pudiéndose registrar en las dendritas (13).

Se han categorizado tres tipos de comunicaciones neuronales: bioquímicas, eléctricas y efápticas, las primeras más abundantes en el sistema nervioso periférico y central de vertebrados (8, 9).

Sinapsis Eléctricas

Las sinapsis eléctricas son comunes en invertebrados y vertebrados inferiores y han sido observadas en pocos sitios del sistema nervioso de mamíferos (54), fueron demostradas inicialmente, por Fushpan y Potter en 1959, al realizar estudios sobre fibras nerviosas del ganglio abdominal del cangrejo de río, posteriormente se demostraron en mamíferos, al menos en el núcleo mesencefálico del nervio trigémino, en el complejo vestibular del nervio vestibulococlear y en el núcleo olivar inferior (6). Sobre este tipo de sinapsis, en el grupo de neurociencias de la Universidad del Valle (Colombia), se informó durante el transcurso de un seminario, que realizan periódicamente en el Departamento de Morfología, la demostración en humanos de una marcada presencia de sinapsis eléctricas en estadios tempranos del desarrollo intrauterino, relación invertida para el caso de las sinapsis bioquímicas

que son más numerosas en el adulto (25). Los potenciales de acción propagados en la neurona presináptica, son mínimamente atenuados en la fibra postsináptica (6, 9) y ofrecen una vía de baja resistencia entre las neuronas (54).

En las zonas de sinapsis eléctricas, las membranas celulares adyacentes, están en contacto estrecho por unidades tipo hendidura (*nexus* o *gap junctions*), entre 1.6 nm y 2 nm de separación (6, 7, 8, 9, 39). Las membranas conectan los citoplasmas vecinos a través de las bicapas lipídicas, por canales formados de seis subunidades de conexinas de varios tipos (6, 7, 8, 24, 39) permeables a iones y moléculas pequeñas, como el c AMP y pequeños péptidos (6, 7, 8, 24), que les permite actuar como vías de comunicación bioquímica intercelular (6, 8), se exceptúan ácidos nucleicos, proteínas y macromoléculas de peso molecular mayor de 1.200 dalton (8). Los conexones de este tipo de sinapsis, asumen la forma de cerrados si el pH celular disminuye (acidosis celular) o si la concentración celular de calcio se incrementa fuertemente (7, 39).

Sinapsis Bioquímicas

Existen por lo menos, dos clases de moléculas proteicas motoras fundamentales para el transporte de las organelas a lo largo de los microtúbulos; se trata de la kinesina y la dineína citoplasmáticas (4, 35, 36), esenciales en la conducción de los neurotransmisores elaborados en el pericarión y vertidos posteriormente por exocitosis en la hendidura sináptica.

El prototipo de sinapsis bioquímica es la placa neuromuscular o sinapsis de la placa motora; Dale en 1934, estudiando la fisiología de la contracción muscular, demostró inicialmente, que el elemento humoral importante en la transmisión del impulso nervioso, era la acetilcolina (26), también abundante en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso autónomo.

Las sinapsis bioquímicas, incluyen por lo menos tres componentes:

1. **La terminación presináptica:** Contiene vesículas de 50 nm de diámetro (7), con cerca de 10.000 a 20.000 moléculas de acetilcolina cada una (7, 9, 15), aunque las estimaciones varían entre 1.000 y 5.000, se ha calculado que una sola terminación nerviosa motora contiene 300.000 ó más vesículas (29, 39).
2. **La hendidura sináptica:** Oscila entre 10 nm y 40 nm de espesor, es la región de difusión del neurotransmisor (39, 45, 46).
3. **La membrana postsináptica:** En el caso de la unión neuromuscular, se trata del sarcolema, membrana con receptores para la acetilcolina (7), que a la llegada del potencial de acción se asocia con la liberación de entre 100 y 300 vesículas del neurotransmisor en la membrana presináptica (15, 45). La cantidad determinada de acetilcolina en cada vesícula se denomina *quantum* y cada uno de ellos, permite la apertura de más de 2.000 canales para el sodio y el potasio,

en una área aproximada de 1 micrómetro cuadrado (39).

En el mecanismo de liberación del neurotransmisor, las sinapsinas juegan un papel importante, ya que la ligazón entre las vesículas sinápticas y el citoesqueleto (4, 5); su nombre genérico es dado a la familia de las fosfoproteínas neuronales, asociadas con vesículas sinápticas claras y pequeñas (5).

La sinapsina I adhiere las vesículas al citoesqueleto de la terminación presináptica; las proteínas kinasas II (dependientes de calcio y calmodulina o proteína fijadora de calcio de peso molecular de 16.700 y de similar estructura a la de la troponina C, a la que el calcio se une en una proporción de 4 mol de calcio por cada mol de proteína), se encuentran estrechamente asociadas con las membranas de las vesículas sinápticas (5, 9, 39), al asociarse con la sinapsina I, proveen mecanismos de desfosforilación, con la consecuente liberación de las vesículas con el neurotransmisor, del anclaje citoesquelético, que por exocitosis se fusionan con la membrana celular (4, 9, 51). Existen, además de las proteínas en mención, una clase de proteínas casi únicas, asociadas a las vesículas sinápticas, tipificadas como sinaptofisina y sinaptobrevina (4).

La activación sináptica conduce a la inhibición o excitación de la célula siguiente, actuando como válvulas que pueden ser modificadas, así, la acetilcolina es responsable de la transmisión neuromuscular; cuando el potencial de acción alcanza el terminal nervioso, se activan canales de calcio para el ingreso a favor de su gradiente electroquímico, facilitando la exocitosis de vesícu-

las hacia el espacio intersináptico (15, 39). Se extrae que una característica definitoria de neuronas con sinapsis bioquímica es la presencia de vesículas secretoras, las cuales vierten su contenido en repuesta al influjo de calcio hacia la terminal nerviosa presináptica (4).

La acetilcolina se sintetiza en condiciones aeróbicas y anaeróbicas, corrientemente de la acetilcoenzima A y colina por acción de la colinacetiltransferasa, el primer metabolito se sintetiza en las mitocondrias (16, 17, 39, 44), el último procede de los fosfolípidos ingeridos con la alimentación que atraviesan la barrera hematoencefálica, gracias a un sistema transportador que facilita su difusión.

La colina se origina intrasinápticamente a partir de la hidrólisis de acetilcolina o de la colina almacenada en la membrana neuronal en forma de fosfatidilcolina; cuando se necesita en grandes cantidades y la colina no llega en cantidad suficiente, la neurona la consigue por "autocanibalismo" a partir de sus propias membranas (21). Al liberarse la acetilcolina en la hendidura, su acción finaliza con gran parte de la hidrólisis de la acetilcolina a colina y ácido acético, por la acción de la acetilcolinesterasa del espacio intersináptico, en un breve tiempo comprendido entre 1 y 3 milisegundos; parte de la colina se recapta en el terminal (7, 15, 16, 27, 29, 39).

Algunas sustancias actúan sobre los diversos elementos sinápticos, modificando las condiciones naturales de ellas, entre éstos el carbacol y la pilocarpina son uti-

lizados terapéuticamente para estimular el sistema nervioso parasimpático, debido a que su inactivación directa por la acetilcolinesterasa es más lenta que la de la acetilcolina (39).

En el mecanismo de acción postsináptico, se da un cambio en el receptor, consistente en la apertura de un poro acuoso, que permite el paso de iones, cambio de conformación dado en el receptor que inicia una reacción en cadena, en la que intervienen uno o varios segundos mensajeros como las proteínas G, cAMP o el calcio; estos segundos mensajeros modifican las propiedades electrofisiológicas modulando la actividad de los canales iónicos de la membrana (6, 11). El calcio extracelular constituye un requisito indispensable para la liberación de acetilcolina por el terminal nervioso (9).

Además de su acción en las uniones neuromusculares, probablemente la acetilcolina y el GABA o ácido gammaaminobutírico, modulen la motilidad de las células pilosas externas del oído interno, como protección a lesiones sonoras o para mejorar la captación de señales auditivas (17, 23).

Las neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior proyectan a casi todas las áreas corticales; generalmente se cree que en el encéfalo las proyecciones colinérgicas corticales están estrictamente implicadas en la cognición, aunque el papel preciso de la acetilcolina cortical en el procesamiento de información, permanece en la incertidumbre (49).

En el corazón, la acetilcolina causa una pequeña depresión en la excitabilidad de su nodo

sinoatrial y gran depresión de la musculatura atrial, el nodo atrioventricular y el haz de His, de allí que sea usada para abolir paroxismos atriales o taquicardias nodales (50).

La acetilcolina presenta receptores nicotínicos, muscarínicos y nicotínicomuscarínicos; los segundos, existen principalmente en el sistema nervioso central, aunque también los hay nicotínicos, funcionando con un sistema de segundo mensajero que emplea GTP en lugar de ATP (1).

Desde el punto de vista "embriológico", se sabe que antes de la formación de la placa motora, durante el desarrollo temprano intrauterino, los receptores de acetilcolina ya están distribuidos a lo largo de la membrana de la fibra muscular embrionaria. La acumulación de los receptores en la membrana postsináptica, es debida a factores quimiotrópicos putativos, esto se acompaña con la reducción drástica de receptores de membrana plasmática de la placa no terminal, en este momento el músculo no puede ya ser innervado por otro axón (22). El estudio de la innervación colinérgica del cerebro fetal humano, especialmente su complejo nuclear basal, demostró según Kostovic, una temprana actividad acetilcolinesterásica, así como el desarrollo de la innervación cortical, coincidente con la aparición de la del adulto en sus relaciones topográficas (38).

Los receptores de acetilcolina, presentan características particularmente estudiadas: Constan de 5 subunidades proteicas homólogas plegadas sobre sí mismas (11, 32), estas unidades represen-

tan una extensa red hidrofílica lindante con el extremo amino y 4 segmentos hidrofóbicos M1 a M4. El canal iónico consta de 5 segmentos M2 ricos en anillos aminoácídicos que intervienen en la operación del receptor, tres de ellos cargados negativamente cuya tarea es sacar por el canal, cargas positivas. Un anillo de leucina sin carga interviene en el cierre del canal iónico cuando el receptor se torna insensible a la acetilcolina (11). Las subunidades proteicas 2 alfa, 1 beta, 1 gamma y otra delta, se encuentran combinadas para formar un poro acuoso transmembranoso, cada una de ellas presenta una región hidrofílica que linda con el extremo amino (11, 27). En la conformación cerrada del poro, se piensa que está ocluido por zonas laterales de cadenas hidrofóbicas de cinco residuos de leucinas, de cada hélice alfa, las cuales forman un puente cerca de la mitad de la bicapa lipídica; este dispositivo de cargas negativas, permite que sólo iones con carga positiva de diámetro menor a 0.65 nm, pasen a través del canal, el tráfico normal consistente principalmente de iones sodio, potasio junto con algunos de calcio. Las dos subunidades alfa contienen sitios con aminoácidos de la región hidrofílica para la unión con la acetilcolina, cuando ésta se une a ambos sitios, el canal sufre un cambio de conformación abriendo el puente, probablemente por causa de los residuos de leucina que los mueven afuera (11, 27).

Los receptores de acetilcolina fueron los primeros en aislarse (11, 27), existen dos tipos de receptores, entendidos como complejos moleculares que reconocen

señales específicas y que ponen en marcha respuestas celulares, con mecanismos de acción diferentes, son los nicotínicos y los muscarínicos.

1. Los receptores nicotínicos. Activados por la nicotina, se pueden bloquear por la d-tubocurarina, alcaloide que posee propiedades típicas parecidas a las del curare (extracto vegetal obtenido de la corteza de diversos árboles de la familia *Strychnos*, como lo es la especie *Strychnos toxifera* típica de nuestra Orinoquia, también se extrae del tallo de la planta *Chondrodendron tomentosum*) y el *pancuronium*, propician relajación muscular y efecto antiespasmódico (40, 41, 11), porque se unen como la acetilcolina a los receptores postsinápticos, sin provocar apertura de canales del receptor, y desplazan competitivamente la acetilcolina (11).

Los receptores nicotínicos son inotrópicos de acción rápida, responden a la estimulación mediante la apertura de canales para cationes monovalentes en la membrana postsináptica (30); este receptor es una glicoproteína intrínseca de la membrana celular postsináptica, sus fuentes más importantes de estudio han sido los órganos eléctricos de la anguila (*Electrophorus electricus*) (9, 27, 29) y de elasmobranchios eléctricos, el torpedo (*Torpedo californica*) y la raya (*R. smithii*) (27, 29). Los receptores en mención se pueden localizar en la placa neuromuscular, en todas las terminaciones preganglionares vegetativas, en múltiples sinapsis del sistema nervioso (en esta parte del organismo se encuentran restringidos grupos nucleares, que contienen neuronas colinérgicas

en el núcleo basal de Meynert, el núcleo estriado, el área septal, la región tegmental del mesencéfalo, el núcleo interpendular y otros) (7, 22, 39).

2. Los receptores muscarínicos. Activados por la muscarina, pueden ser bloqueados por la atropina o el hexametonio (16); los receptores muscarínicos M1 se hallan en la corteza cerebral, el hipocampo y los ganglios simpáticos; los receptores M2 abundan en el corazón, las glándulas y la musculatura lisa (16). A diferencia de los receptores nicotínicos, los muscarínicos actúan lentamente, activando el cGMP (30). Los receptores muscarínicos (llamados así, porque la muscarina es el alcaloide que causa toxicidad del experimento del sapo, que se extrae también de la seta venosa *Amanita muscaria*), imitan la acción estimulante de la acetilcolina sobre el músculo liso y glándulas, de allí el nombre de sus acciones y de sus receptores (32); en el nodo sinoatrial por la aferencia del nervio vago derecho, estos receptores son influidos por la acetilcolina y aumentan la conductancia de potasio (7), también hay receptores de este tipo en todas las terminaciones vegetativas postganglionares parasimpáticas vasodilatadoras que hacen efectiva la innervación de glándulas salivares, páncreas exocrino, mucosa gástrica, tejido genital eréctil, arterias y arteriolas cerebrales y coronarias, también inerva algunas terminaciones postganglionares simpáticas (7, 22). La atropina, extracto de la *Atropa bella-donna*, actúa sobre el receptor muscarínico, inhibiéndolo en el corazón, el músculo liso y en el sistema nervioso central (39).

A finales de la década de 1950, Eccles y colaboradores, demostraron que la excitación de neuronas espinales de Renshaw, era sensible a antagonistas colinérgicos nicotínicos (29).

La unión de acetilcolina con el lugar activo del receptor nicotínico, causa la apertura del canal permeable para el sodio (6,17), cierre del poro iónico y despolarización de la membrana, hasta que la ATPasa sodio potasio elimina el sodio y vuelve al desequilibrio inicial de concentraciones (18). Existen receptores muscarínicos presinápticos que participan en la regulación de la liberación del transmisor y su fenómeno molecular depende de la interacción con una proteína G (16).

Los neurotransmisores se unen a sus receptores de las células diana, merced a su naturaleza polar, se ha calculado que representan un poco menos del 1% de la masa proteica total de la membrana plasmática, su cinética de unión receptor-ligando es muy similar a la de Michaelis-Menten para las enzimas y por lo tanto pueden llegar a saturarse (24).

Las Efapsis

Con este término se designa otro tipo especial de comunicación celular (del griego *ephapsis* que significa contacto falso), empleado inicialmente por Hering en 1882, quien observó al cortar el nervio isquiático de una rana a nivel de su cadera, que al estimular una de las ramas distales del nervio, obtenía la contracción de los músculos de la cadera, comprobándose posteriormente que las interacciones de las corrientes extrínsecas formadas por los impulsos nerviosos,

se llevaban a cabo en los puntos de la lesión (53).

Las efapsis se dan entre células o neuronas, sin mediación sináptica, debido a las interacciones producidas entre axones vecinos, cuyas corrientes extracelulares ejercen una influencia, aunque en pequeña medida, sobre los potenciales de membrana de las neuronas vecinas (7, 51). En 1942 Arvanitaki reprodujo experimentalmente esta situación, poniendo en contacto dos axones gigantes de calamar en un medio carente de calcio, para aumentar la excitabilidad eléctrica de la región de contacto, observando que un potencial de acción en uno de los axones, al llegar a la zona de contacto, estimulaba al otro que originaba a la vez otro impulso (53).

En la transmisión efáptica, la influencia de las corrientes extracelulares es despreciable normalmente, pero parece ser marcada en heridas, enfermedades de los nervios periféricos y vías del sistema nervioso central, su base explicativa radica en la degeneración de la vaina de mielina con una hipersensibilidad simultánea entre las fibras nerviosas (7, 51). El término efapsis se aplica más corrientemente a los puntos de contacto patológico (7).

Aplicación Biomédica

La aplicación biomédica de los elementos de sinapsis bioquímicas especialmente, está ampliamente documentada, tal es el caso de la acción de las benzodiazepinas que modulan la actividad del neurotransmisor inhibidor GABA (siglas del ácido gammaaminobutírico) (10), así cuando éste alcanza el receptor de la molécula diana, fijándose

a él, provoca un flujo de aniones cloruro, haciendo más insensible la neurona postsináptica a estímulos de otros neurotransmisores (10, 11), las benzodiazepinas se fijan en un lugar secundario del receptor, refuerzan la acción del GABA y determina su actividad ansiolítica (10).

En animales, vegetales y microorganismos se han encontrado sustancias que actúan sobre las sinapsis colinérgicas, la cobra (*Naia naia*), la *Bungaro coeruleus* y otras serpientes al morder, inoculan toxinas como la alfa bungarotoxina (caracterizadas y purificadas por Chen Tua Lee), que produce efecto paralizante similar al del curare, actuando a concentraciones bajas y de manera casi irreversible (7, 11). Del veneno de la serpiente mamba (*Dendroaspis*) se han aislado fasciculinas, neurotoxinas selectivas en el bloqueo del receptor nicotínico, inhibidoras de la acetilcolinesterasa (48).

La toxina de la araña viuda negra tiene un sitio de unión similar a la toxina botulínica, pero provoca un efecto opuesto (29), y produce una intensa liberación de acetilcolina y depleción de las vesículas sinápticas; en presencia de calcio el veneno causa liberación de acetilcolina y la depleción de las vesículas sinápticas (9).

La histriónicotoxina derivada de las secreciones cutáneas de la rana dardo dorado (*Phyllobates terribilis*), descubierta en 1973 en el oriente de nuestro país (28), bloquea la respuesta eléctrica de la acetilcolina (11).

La neurotoxina botulínica que produce el bacilo *Clostridium botulinum*, puede proliferar en alimentos enlatados, empacados,

carnes crudas en descomposición y otros, se absorbe en el intestino y pasa a los nervios motores e inhibe la liberación de acetilcolina en la membrana presináptica, se liga y sobreviene irreversiblemente a los sitios de acción la parálisis muscular (7, 19, 29, 39, 42) y la muerte por parálisis de los músculos respiratorios (46).

Sintéticamente se han fabricado sustancias que alteran el mecanismo de las sinapsis colinérgicas, por ejemplo: El cloruro de succinilcolina actúa sobre las sinapsis musculares, como despolarizante, lo que relaja la musculatura estriada esquelética, es agonista de los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular y en otros tejidos; esta droga no se metaboliza tan rápidamente como la acetilcolina, produce un retraso en la despolarización de la placa motora, y causa inexcitabilidad de la membrana muscular; por su acción rápida y de corta duración, es utilizada como droga ideal en los procedimientos cortos en las unidades de cuidados intensivos (14).

Algunos insecticidas de amplio uso en la agricultura, como el paratión (su metabolito activo el paraxón), nombre comercial del dietil-p-nitrofenil monotiofosfato, actúan inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa, que produce una contracción sostenida muscular que afecta entre otros, los músculos laríngeos fonatorios y los músculos respiratorios (39). El diisopropilfluorofosfonato, el tetraetilpírofosfato ejercen la misma acción, inhibiendo la colinesterasa (44).

Muchos agentes bloqueadores colinérgicos, ejercen un efecto escaso o nulo en el sistema nervioso central, por no poder atravesar

la barrera hematoencefálica en concentraciones significativas; en el cuerpo humano normal, la escopolamina y el diisopropilfosfofluoridato, pueden atravesar con eficacia dicha barrera y modificar la conducta humana en alteraciones temporales de la memoria, bloqueando los receptores muscarínicos de la acetilcolina (20, 46).

En la corea de Huntington, enfermedad de carácter hereditario, las interneuronas colinérgicas degeneran en los núcleos de la base (estriados-pálido-sustancia nigra) (7, 42).

Las personas que sufren de la enfermedad de Alzheimer, tienen déficit de acetilcolina en sus cerebros, lo que amplía los trastornos cognitivos y de la memoria, consecuente con la pérdida de neuronas colinérgicas en la base de los lóbulos frontales, de la región septal e hipocámpal (20) y del núcleo de Meynert, que se proyecta ampliamente a regiones de los hemisferios cerebrales (30, 31); también se ha detectado en personas que padecen este mal, un declive funcional en los receptores colinérgicos (24).

La acetilcolina en exceso se ha asociado en la enfermedad de Parkinson, pues los receptores muscarínicos en el putamen se encuentran aumentados, por esta razón algunas drogas anticolinérgicas como el trihexifenidilo y la amantadina, han sido útiles en el tratamiento de esta entidad (43).

La *miastenia gravis* se ha asociado con la disminución de receptores nicotínicos de acetilcolina en las uniones neuromusculares, debido al ataque autoinmune, el problema en sí es el anticuerpo que intensifica el recambio del re-

ceptor de acetilcolina y el daño de la membrana postsináptica por lisis, los anticuerpos están dirigidos contra la molécula alfa 2 resultando ser la más inmunógena (33, 34).

La fisostigmina y la neostigmina, son drogas que se combinan con la acetilcolinesterasa e impiden que ésta active la acetilcolina: sus acciones se han usado con éxito en el tratamiento de la *miastenia gravis* ya que incrementan la transmisión colinérgica (20, 39, 46).

No todos los neuromediadores producen el mismo efecto que la acetilcolina, así la glicina o el GABA en vez de provocar la apertura de canales permeables a los cationes de calcio, sodio y potasio, facilita el transporte de aniones cloruro, su consecuencia es un efecto bioeléctrico contrario al que desencadena la acetilcolina, es decir, inhibe los efectos excitatorios ejercidos por ésta u otros neuromediadores como el glutamato (11).

Referencias Bibliográficas

1. Toledano Gasca, A; Díaz L, M.G. *La conexión morfofuncional de las neuronas: sinapsis y neurotransmisión*. Merck, 1985.
2. Palacios Pru, Ernesto. *Breves comentarios sobre neurobiología celular y del desarrollo*. Instituto Internacional de Estudios Avanzados. Cátedra Santiago Ramón y Cajal, 1984.
3. Duque Parra, Jorge Eduardo. *Las neurociencias*. Universidad Autónoma de Manizales, 1996.
4. Kelly, R.B. and Grote E. Protein targeting in the neuron. *Annu Rev Neurosci* 1993. 16:95, 127.
5. Trimble, W. S; Linial, M and Scheller, R H. Cellular and molecular biology of the presynaptic nerve terminal. *Annual Reviews Neurosciences*, 1991, 14:93. 122.

6. Geijo, E. Transmisión sináptica. en: *Fisiología humana*. Interamericana Mc Graw Hill, 1992, 43-62.
7. Schmidt, R. F. *Memoria especial fisiología*. Interamericana Mc Graw hill. 1995. 5, 17-19, 26, 46, 116, 129, 166, 188.
8. Fawcett, Don W. *Tratado de Histología*. Interamericana Mc Graw Hill, 1989, 68-71.
9. De Robertis, E. D. P; Robertis E M P. *Biología celular y molecular*. El Ateneo, 1990, 581, 593, 603.
10. Escande, Michel. ¿Se puede prescindir de los ansiolíticos? *Mundo científico*. Número 163, diciembre, 1995, 1067-1071.
11. Changeux, Jean Pierre. Química de las comunicaciones cerebrales. *Investigación y ciencia*. Enero, 1994, 18-26.
12. Staehelin, L A; Hull, B E. Uniones intercelulares. *Investigación y ciencia*. Julio, 1978, Número 22, 18-26.
13. Degen, Rolf. Las vías nerviosas no son calles de un solo sentido. *Novedades científicas alemanas* 1995, Vol. XXVII, Número 7, 4-6.
14. Hoffman, W D; Natauson, Ch. Endotracheal intubation. In: *Current therapy in critical care medicine*. B. C. Decker Inc. 1991, 10-11.
15. Tamargo, J; Delphon E. Fisiología del músculo. En *Fisiología humana*. Interamericana Mc Graw hill, 1992, 12.
16. Solís, R. A. Neurotransmisores y neuromoduladores. En: *Fisiología humana*. Interamericana Mc Graw Hill, 1992, 68-71.
17. Ferrer, Diego. Tejido nervioso. En: *Esquemas de histología*. Editorial Espax, 1975, 225.
18. Toledano G, A; Díaz L, M G. *Neurorreceptores: estructuras fundamentales en la comunicación neuronal*. Merck, 1988, 128.
19. Jawetz, E; Melnick, J L y Adelberg, E A. *Microbiología médica*. El manual moderno, 1990, 128.
20. Wurtman R J. Neuronas colinérgicas cerebrales y demencias asociadas a la edad: hacia el desarrollo de fármacos activos. En: *Trastornos cerebrales orgánicos*. Viweg Sohn Verlagsgesell Schaft mbh, 1989, 7-13.
21. Wurtman R J. Blusztajn, J K and Maire, J C. "Autocannibalism" of

choline containing membrane phospholipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurochemical international*. 7, 369-372.

22. Noback, Ch R; Strominger, N L y Demarest, R J. *El sistema nervioso, introducción y repaso*. Interamericana McGraw Hill, 1993, 19-21.

23. Corwin, J T and Warchol, M E. Auditory hair cells: structure, function, development and regeneration. *Annual reviews neurosciences*, 1991, 315.

24. Bravo M, E. *Curso de biología celular*. Unidad temática 2. Universidad del Valle. Facultad de Ciencias. Departamento de Biología, 1995, 104, 107, 118.

25. Avances de investigación (seminario). Grupo de neurociencias. Universidad del Valle, 1995.

26. Walton, John N. *Brain's diseases of the nervous system*. Oxford University Press, 1977, p. 988.

27. Alberts, Bruce *et al.*: *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, Inc. 1994, 538-540, 745, 726, 727.

28. Schmidt, Heribert. Los sentidos informan, los nervios transmiten. En: *Cómo se comunican los animales*. Salvat. 1986, 45-46.

29. Weiner, N; Taylor, Palmer. Drogas que actúan en las sinapsis y uniones neuroefectoras II. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial Médica Panamericana, 1988, 88, 89, 91, 93.

30. Plum, F; Posner, J B. Neurología. En: *Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad*. Editorial Médica Panamericana, 1993, 920.

31. Roberts, G W; Corw, J J and Polak, J M. Location of neuronal tangles in

somatostatin neurones in Alzheimer's disease. *Nature* 314. 1985. 92-94.

32. Ganong, W F. Transmisión en las sinapsis y en las uniones mioneuronales. En: *Fisiología médica*. El Manual Moderno, S.A., 1990, 79.

33. Granner, D K. Características de los sistemas hormonales. En: *Bioquímica de Harper*. El Manual Moderno, S.A., 1992, 471.

34. Rojas, W M. *Inmunología*. C I B, 1990, 405, 475, 476.

35. Kikkawa, Masahide *et al.*: Three dimensional structure of the kinesin head microtubule complex. *Nature* Vol. 376.20, July 1995, 274-277.

36. Hirose, Keiko *et al.*: Nucleotide dependent angular change in kinesin motor domain bound to tubulin. *Nature* Vol. 376.20, July 1995, 277-279.

37. Grundfest, Harry. Electric fishes. *Scientific American* Vol. 203. Num. 4, October, 1960.

38. Kostovic, I. Prenatal development of nucleus basalis complex and related fiber system in man: A histochemical study. *Neuroscience* 17 (4): 1047-1077, 1986.

39. Despopoulos, Agamemnon y Silbernagl, Stefan. *Texto y Atlas de fisiología*. Mosby Doyma libros, 1994, p. 7, 13, 17, 22, 32, 54.

40. *Diccionario de Ciencias Médicas*. Dorland. El Ateneo 1979, p. 1493.

41. Braier, L. *Diccionario enciclopédico de medicina*. JIMS 1980, p. 231, 955.

42. Rubenstein, Edward y Federman, Daniel. Intoxicación alimentaria. En: *Scientific American*. Medicina, abril 30, 1992, p. 1635.

43. Roman, C Gustavo. Neurotransmisores. En: *Neurología*. CIB. 1990, p. 31.

44. Cumings, J N. Metabolic diseases of the nervous system. In: *Diseases of metabolism*. W. B. Saunders Company, 1964, pp. 1424-1425.

45. Carpenter, R H S. *Neurofisiología*. El Manual Moderno, 1986. pp. 74-75.

46. Snell, Richard S. *Neuroanatomía clínica*. Editorial Médica Panamericana, 1995, pp. 65, 68, 126, 132, 133.

47. Mayorga, Luis S y Colombo, M I. Transporte entre compartimientos intracelulares. *Investigación y Ciencia* junio 1994, pp. 6-12.

48. Bourne, Yves; Taylor, P; Marchot, P. Acetylcholinesterase inhibition by fasciculin: Crystal structure of the complex. *Cell* 1995, Vol. 83, 503-512, November 3.

49. Sarter, M F and Bruno, J P. Cognitive functions of cortical ACh: lessons from studies on trans-synaptic modulation of activated efflux. *Tins* Vol 17, No. 6, 1994, pp. 217-220.

50. Corday, Eliot and Irving, D W. *Disturbances of heart rate, rhythm and conduction*. W. B. Saunders, 1961, pp. 312-313.

51. Mora, Francisco y Sanguinetti, Ana María. *Diccionario de neurociencias*. Alianza Editorial, 1994, pp. 69, 284, 310.

52. *Dorland's illustrated medical dictionary*. W.B. Saunders Company, 1994, pp. 563, 1733.

53. Houssay, Bernardo A y colaboradores. *Fisiología humana*. El Ateneo, 1972, p. 958.

54. Barr, M L y Kiernan, J A. *El sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico*. Harla, 1986, pp. 28-29.