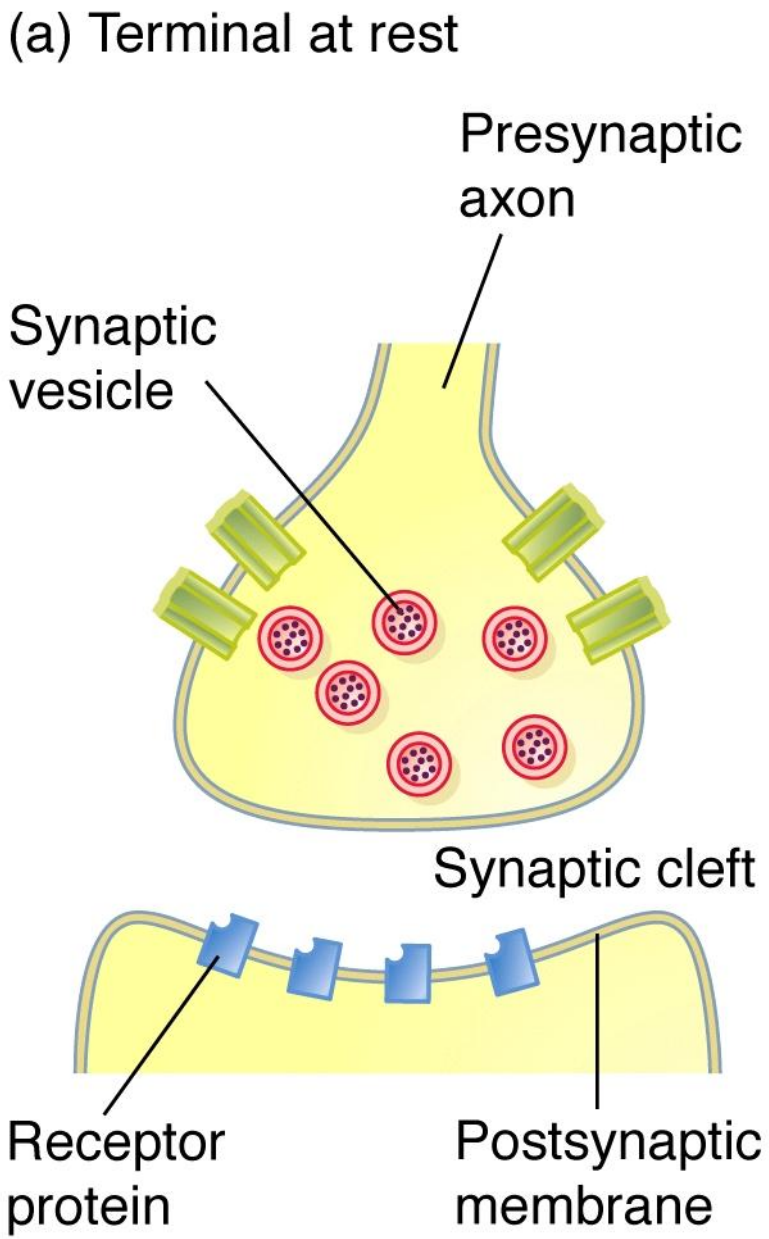
FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

a) Repaso de SNC, SNP
b) Repaso de sinapsis y neurotransmisores
c) Anestésicos
d) Hipnóticos
e) Analgesia central
f) Sistema motor: relajantes, antiepilépticos
g) Antiparkinsonianos
h) Aminas biógenas
i) Antidepresivos
j) Antipsicóticos

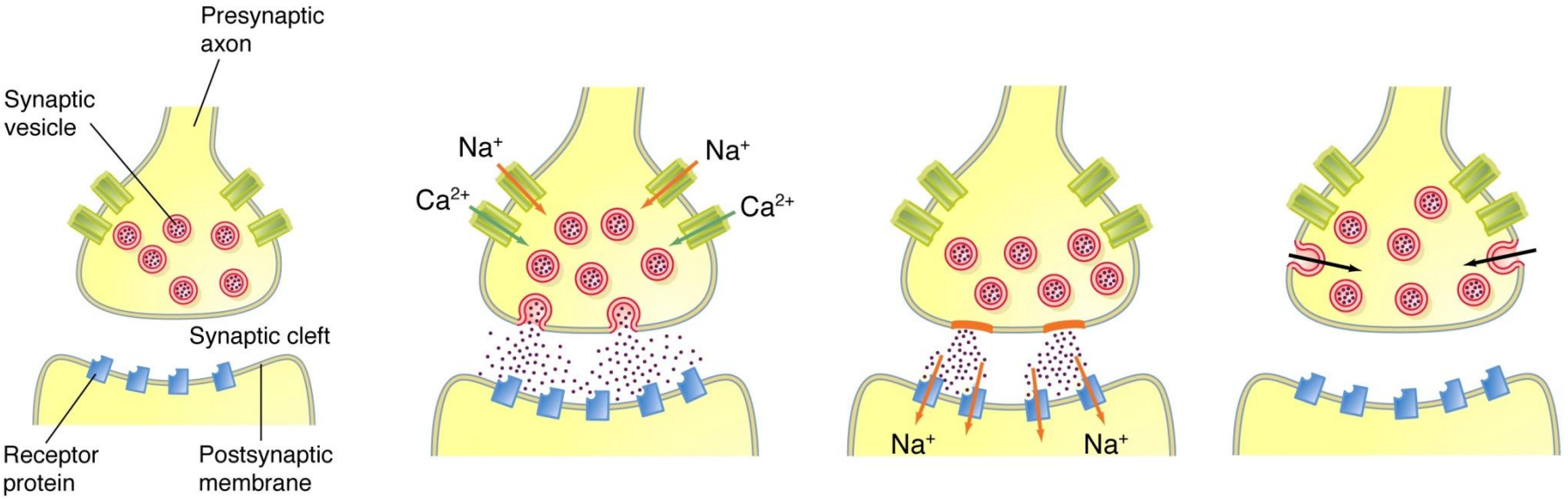
La unidad de la neuro y psicofarmacología es la SINAPSIS

Los fármacos pueden actuar en la síntesis, almacenamiento, liberación, interacción y terminación de acción del neurotransmisor



SINAPSIS QUÍMICA

Comunicación mediante neurotransmisores



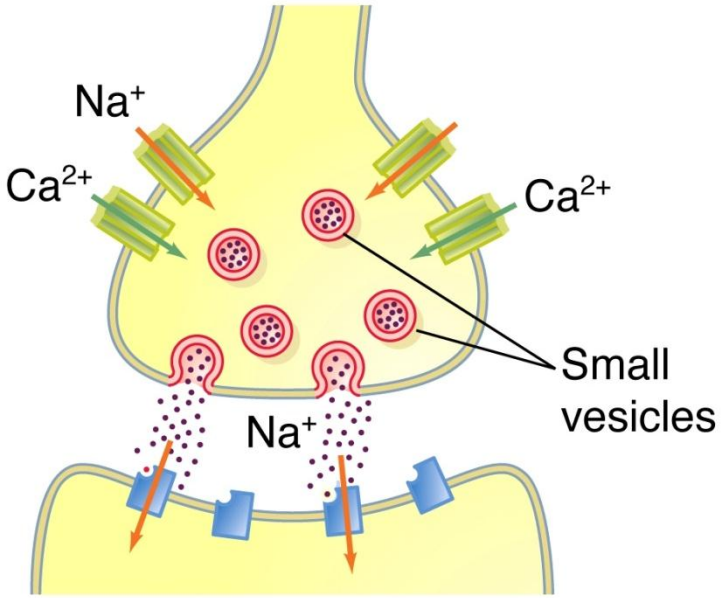
1- Síntesis y almacenamiento

2- Liberación

3- Efecto postsináptico

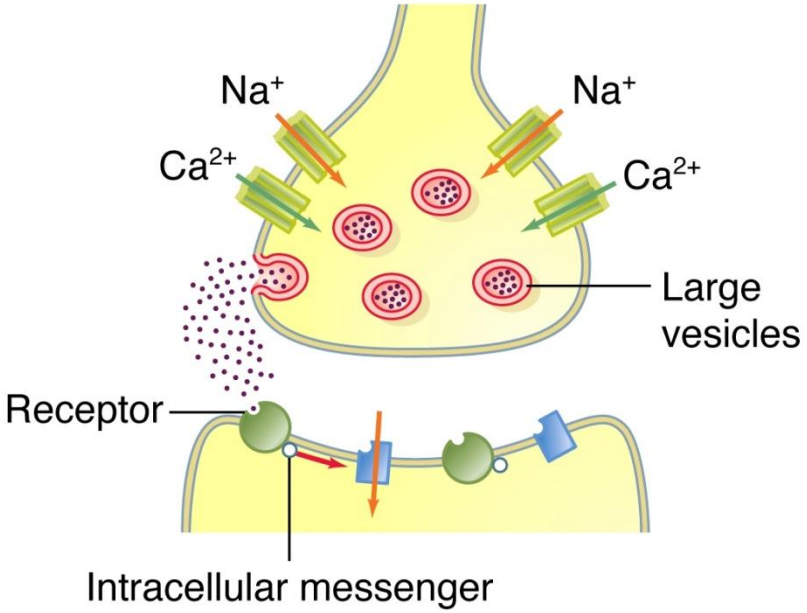
4- Degradación, recaptación

RÁPIDA



- ~ 100 ms
- Receptor postsináptico ionotrópico
- NTs de bajo PM (ej. Ach, GABA)
- Presencia de zonas activas

LENTA



- 1 sec. – 1 hr.
- Receptor postsináptico metabotrópico
- Aminas biogénicas y neuropéptidos

SISTEMA NERVIOSO

Localización	→	Central	Periférico
Función	→	Sensorial	Motor
Control	→	Somático	Autónomo

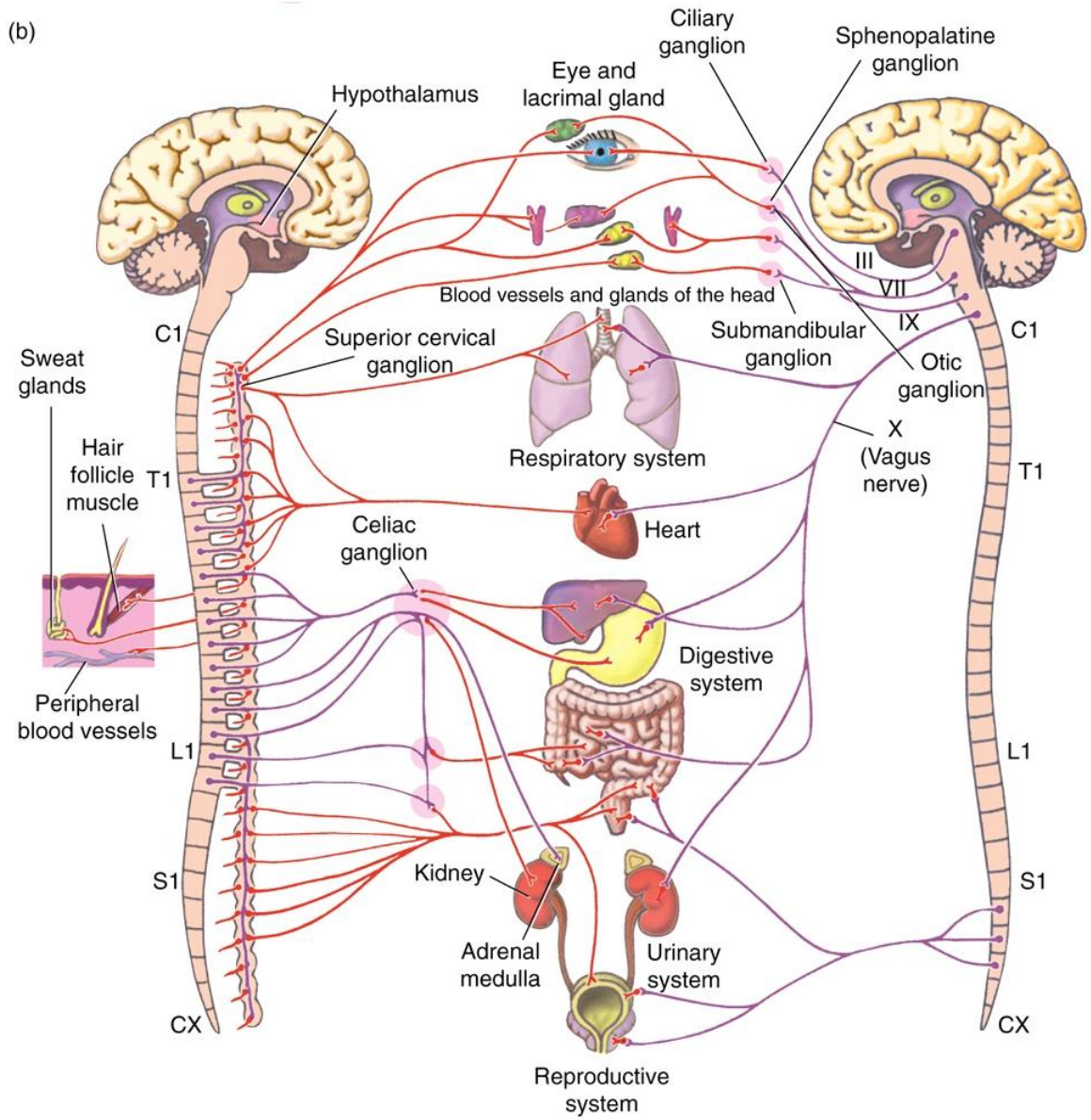
NEUROFARMACOS
- *Anestésicos*
- *Analgésicos*
- *Hipnóticos*
- *Sedantes*
- *Antiepilépticos*
- *Antiparkinsonianos*

PSICOFARMACOS
- *Antipsicóticos*
- *Ansiolíticos*
- *Antidepresivos*
- *Estimulantes*
- *Alucinógenos*

sistema nervioso **AUTÓNOMO**

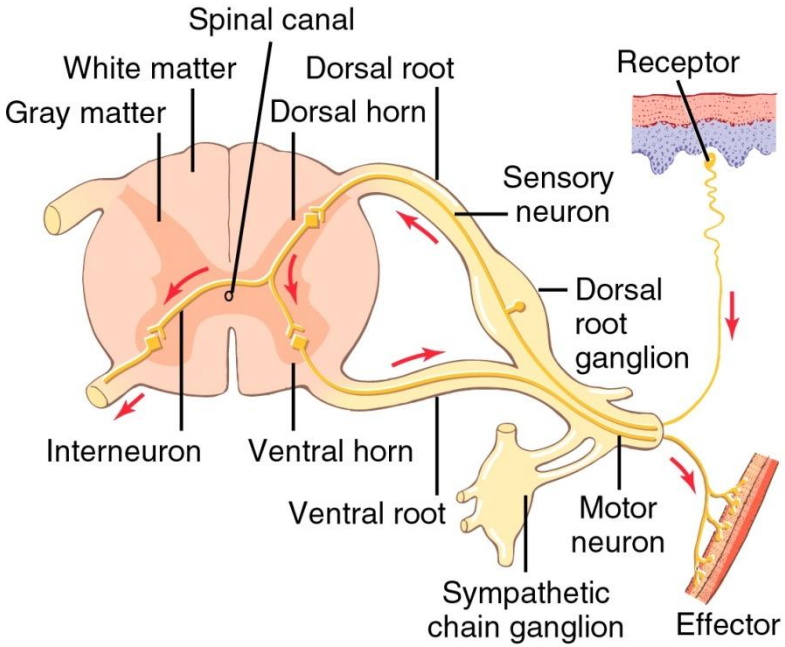
SIMPÁTICO

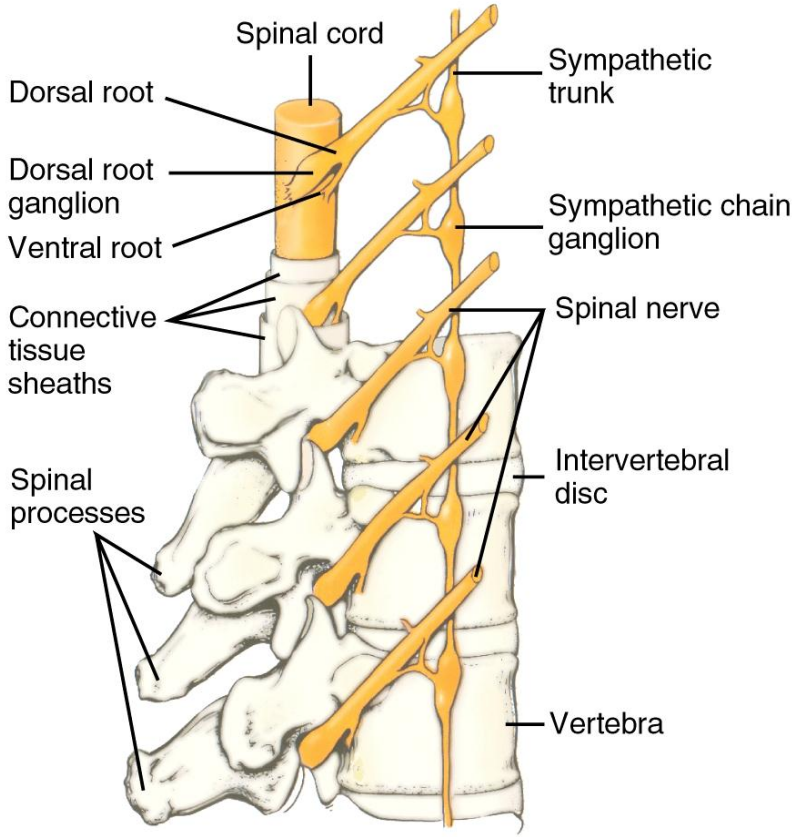
PARASIMPÁTICO



arco reflejo

SOMÁTICO

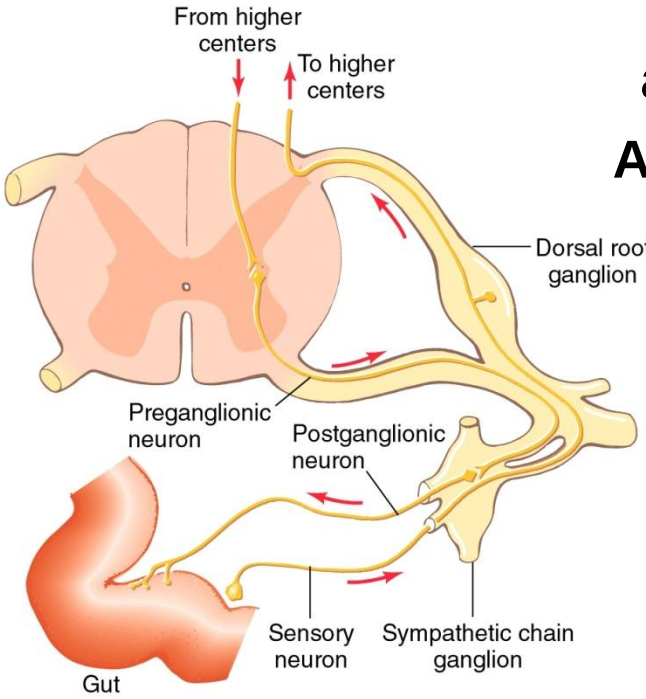




arco reflejo

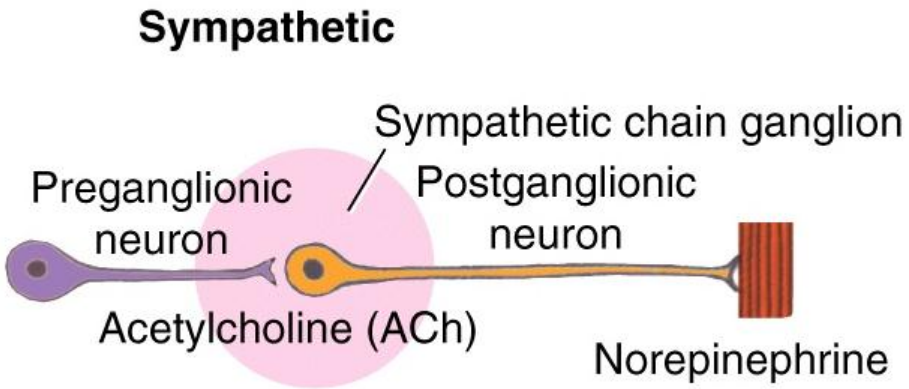
AUTÓNOMO

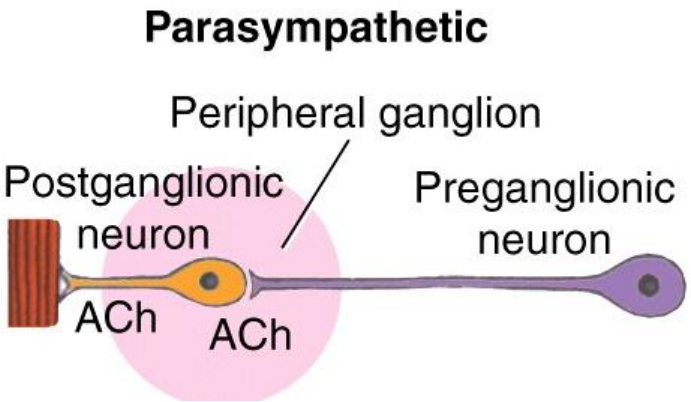
(simpático)



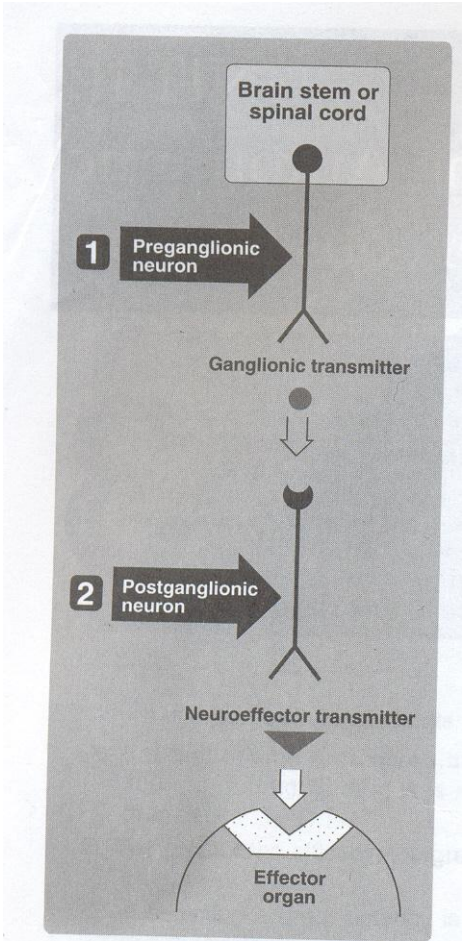
sistema nervioso **AUTÓNOMO**

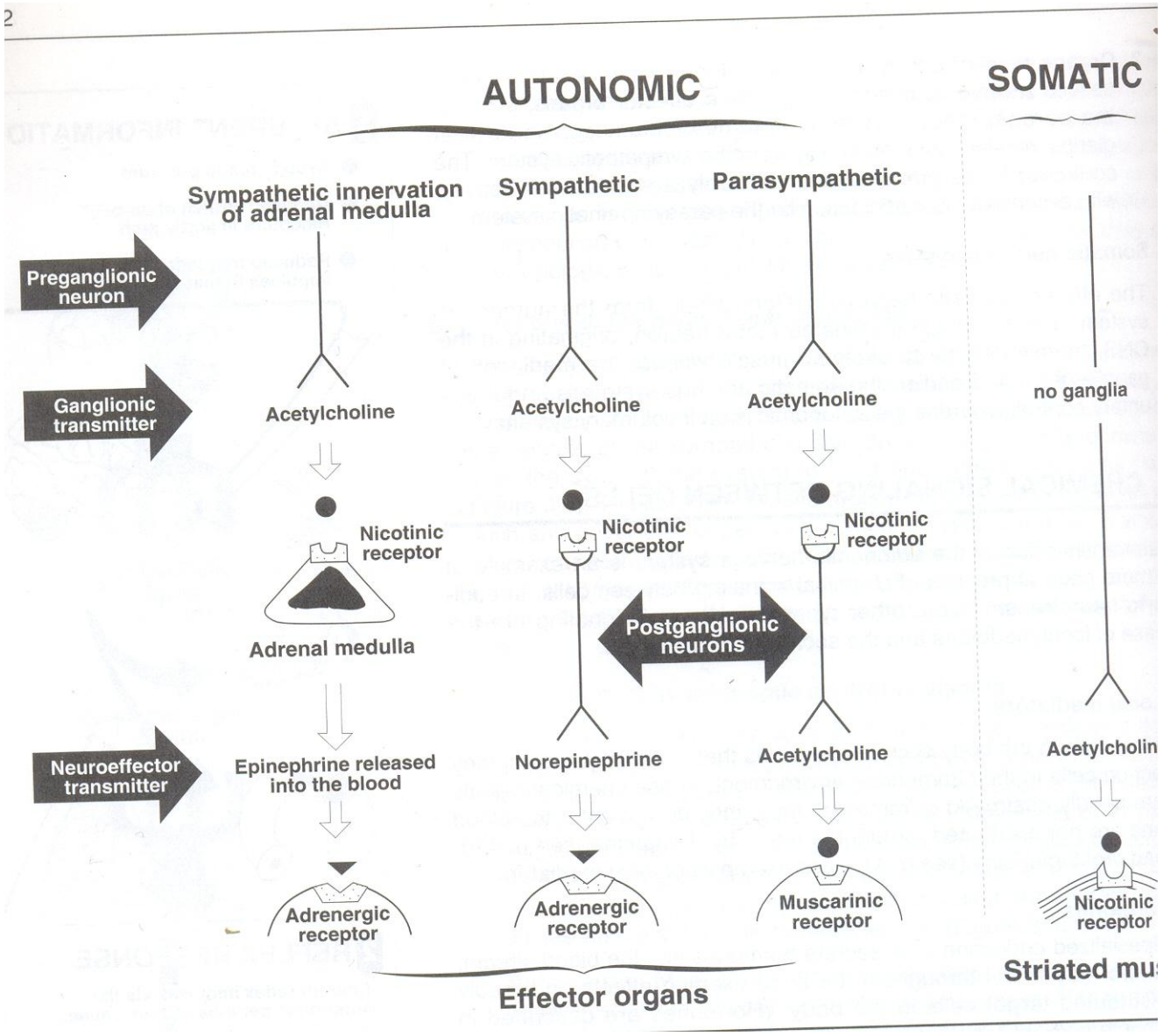
vías neuronales de transmisión



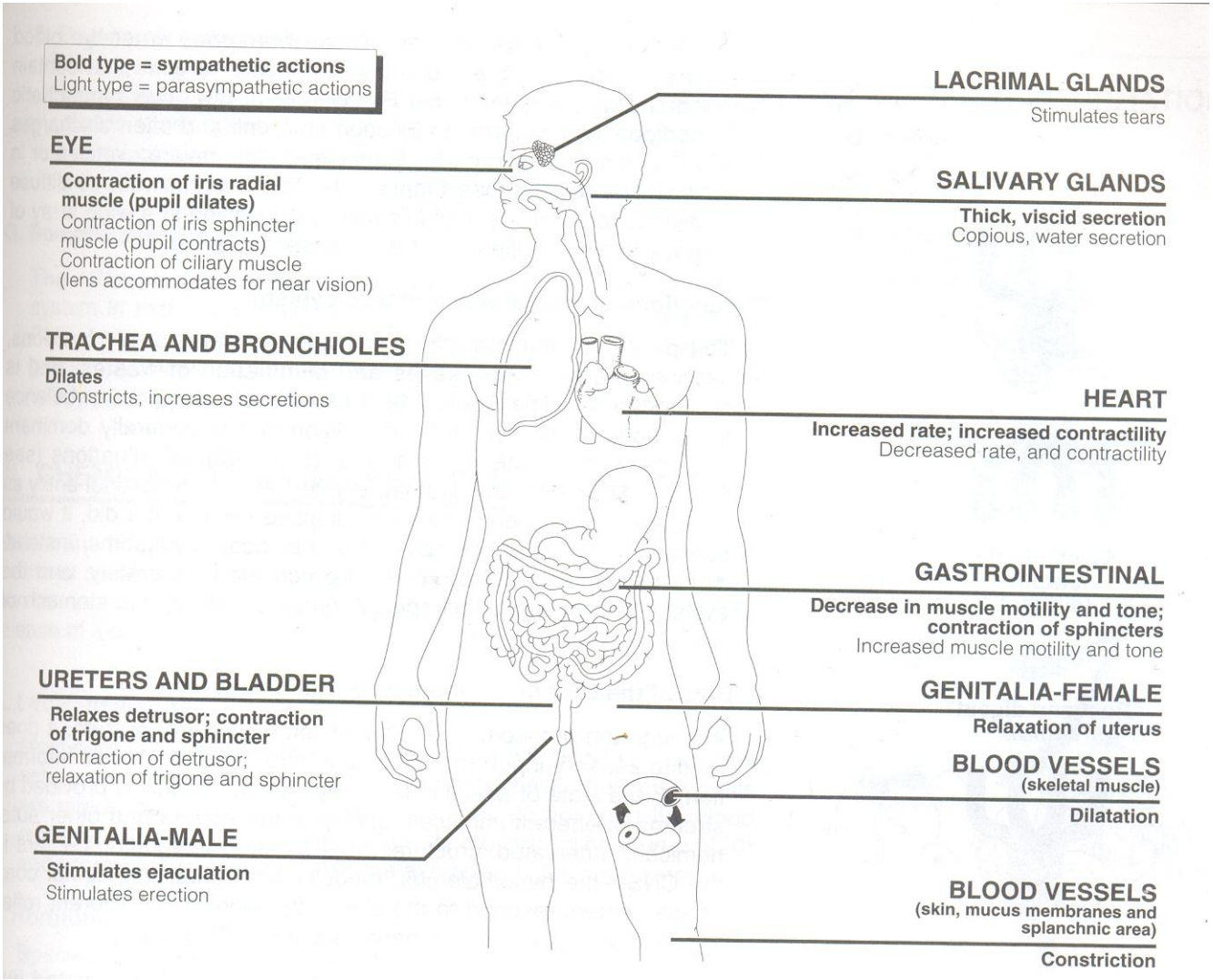


SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO: un sistema de dos neuronas

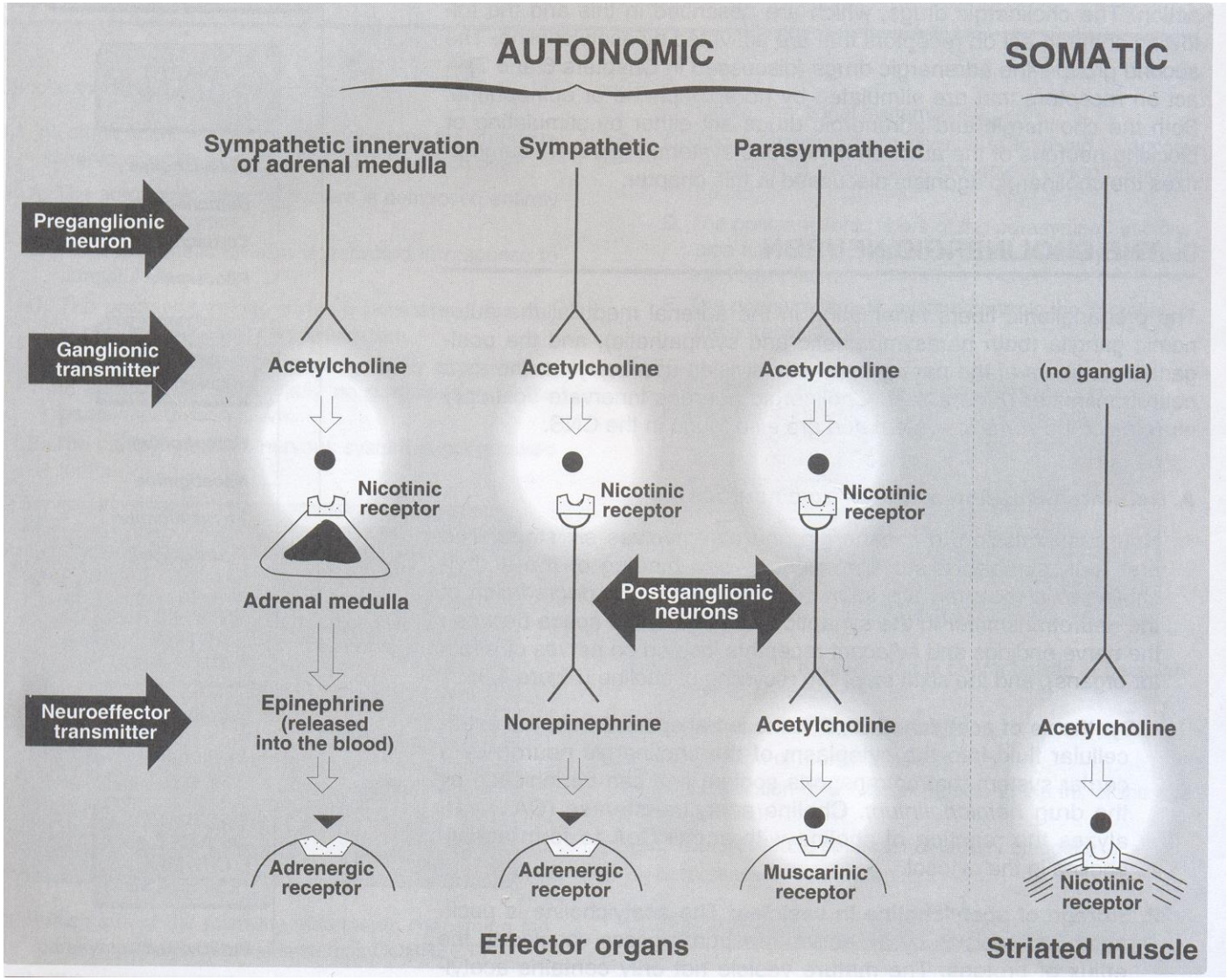




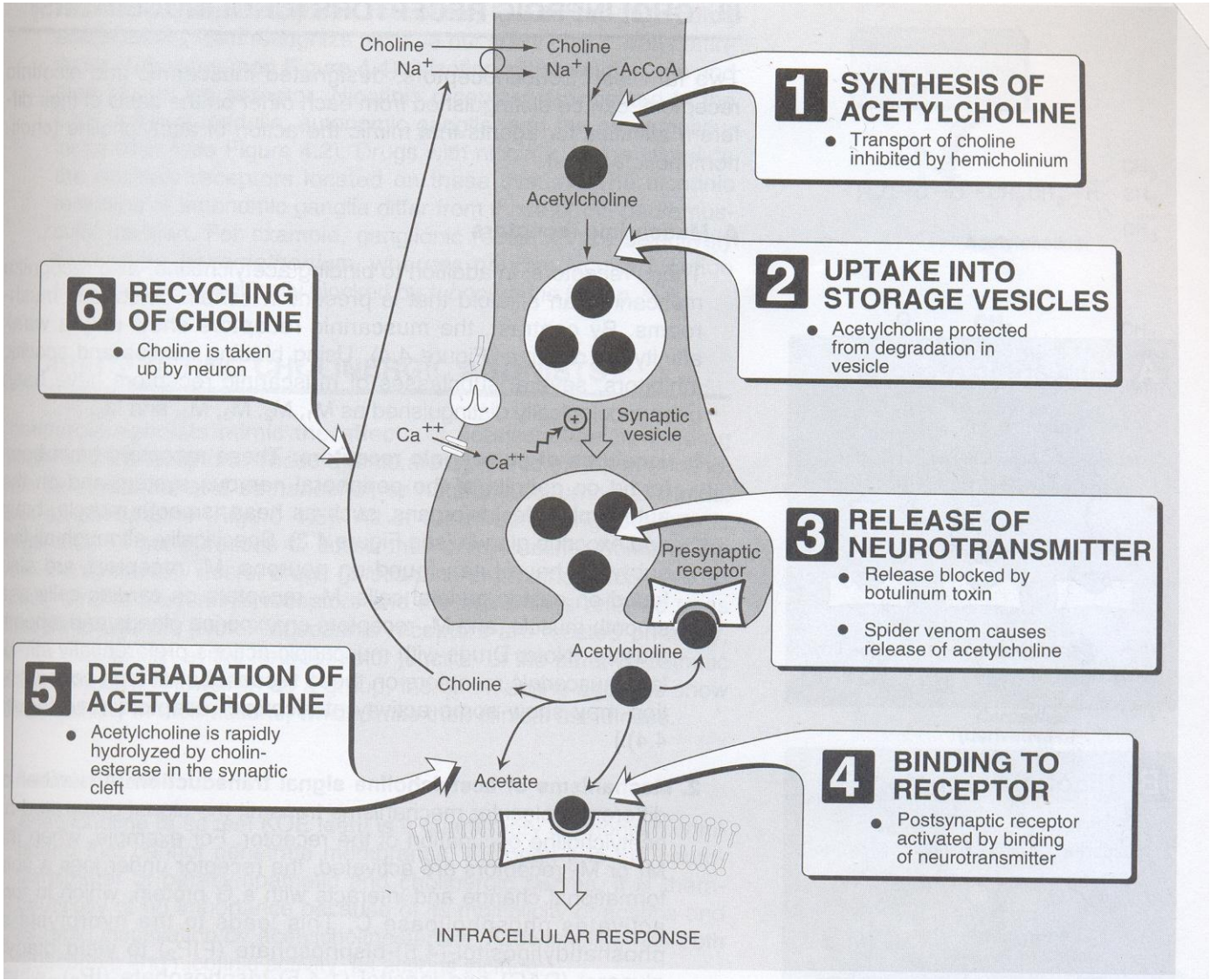
Efectos antagónicos del simpático y el parasimpático



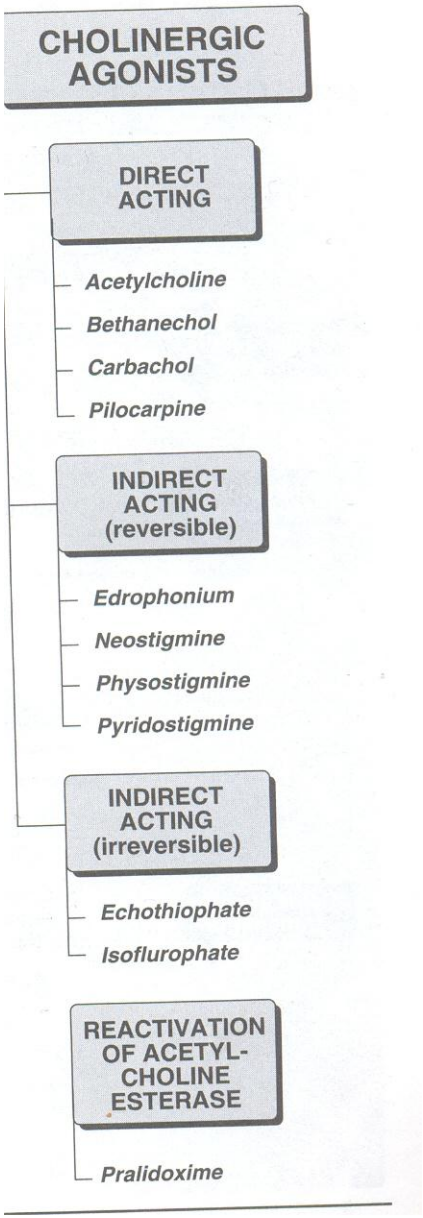
Acetilcolina en el SNA

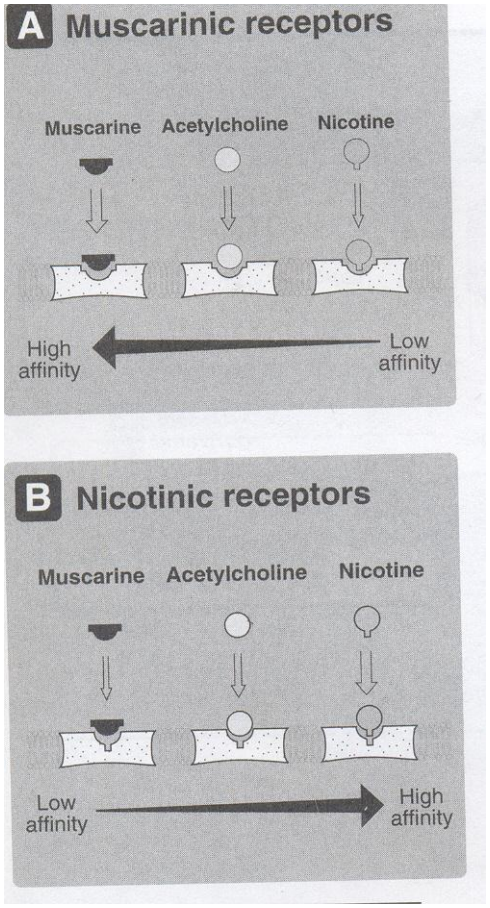


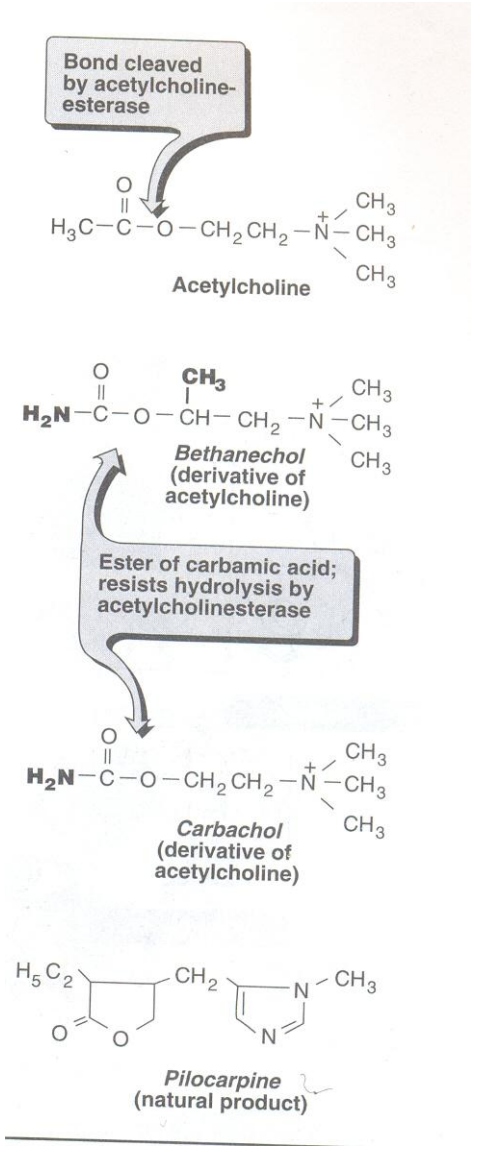
LA SINAPSIS COLINÉRGICA



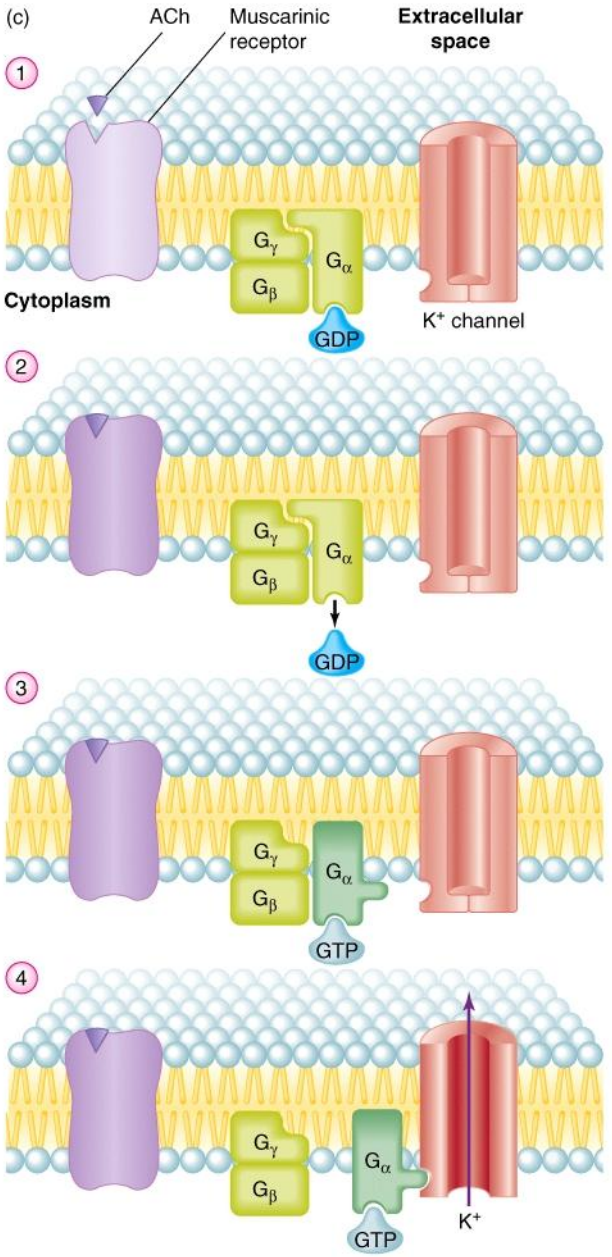
AGONISTAS COLINÉRGICOS



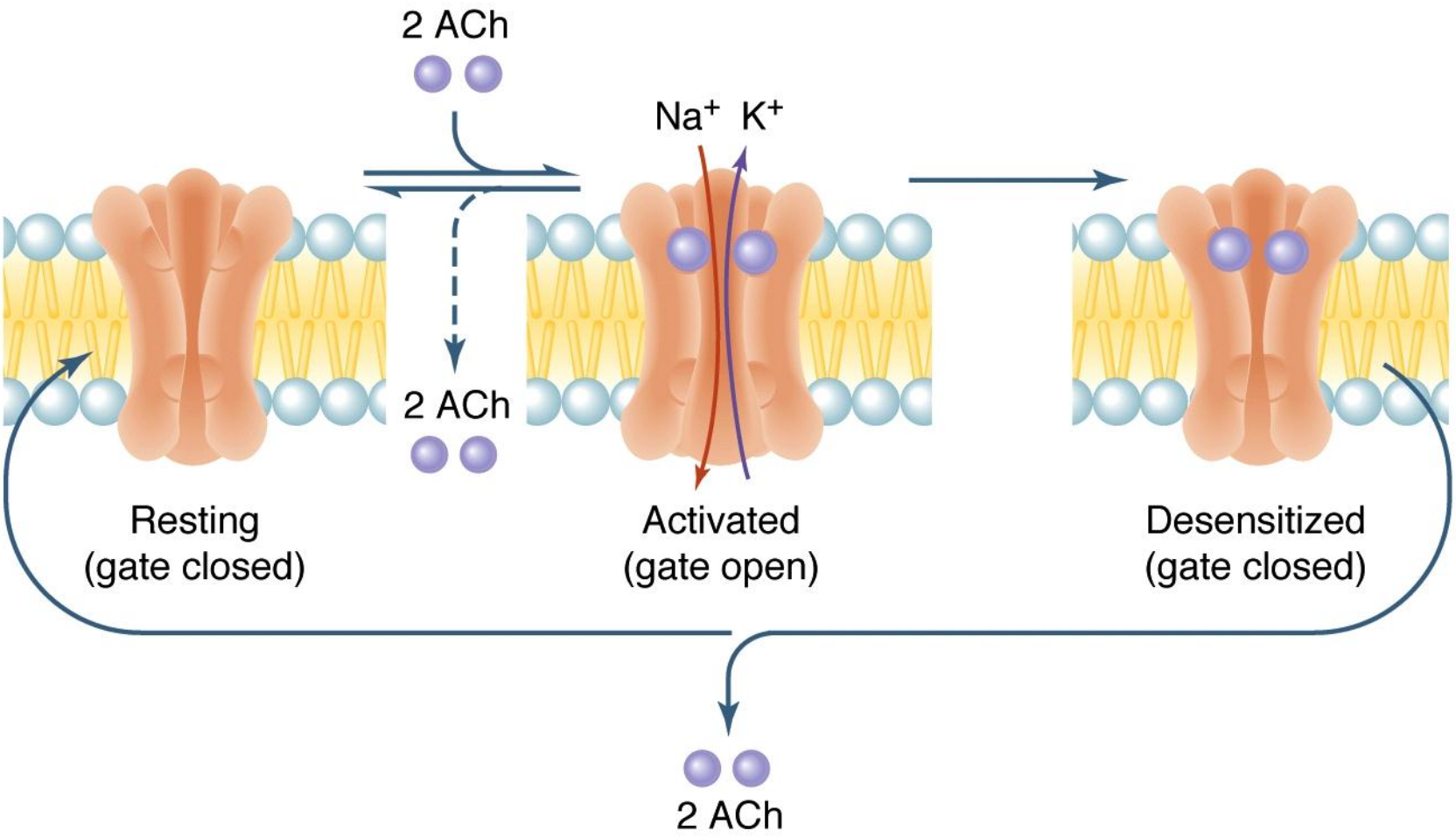




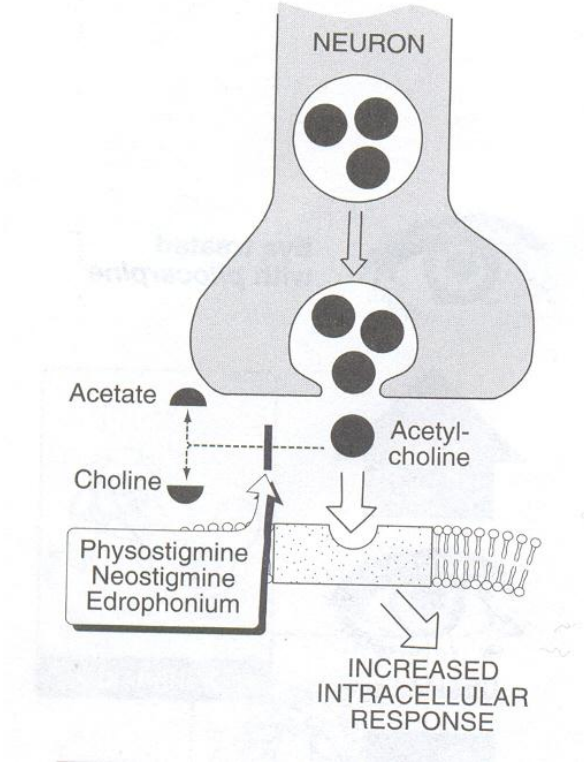
Receptor muscarínico

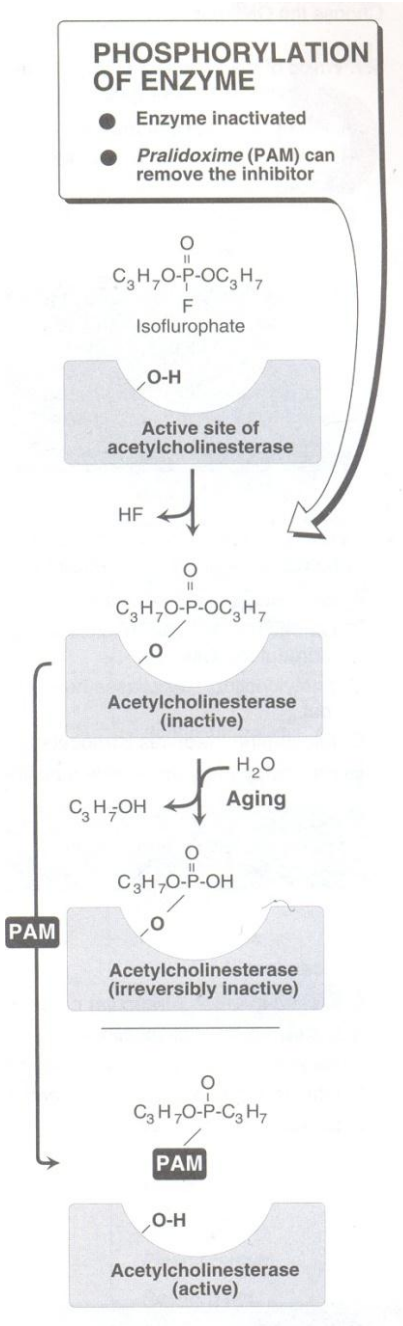


Receptor nicotínico



Otra forma de agonismo colinérgico: la inhibición de la AChasa





ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS

CHOLINERGIC ANTAGONISTS

ANTIMUSCARINIC AGENTS

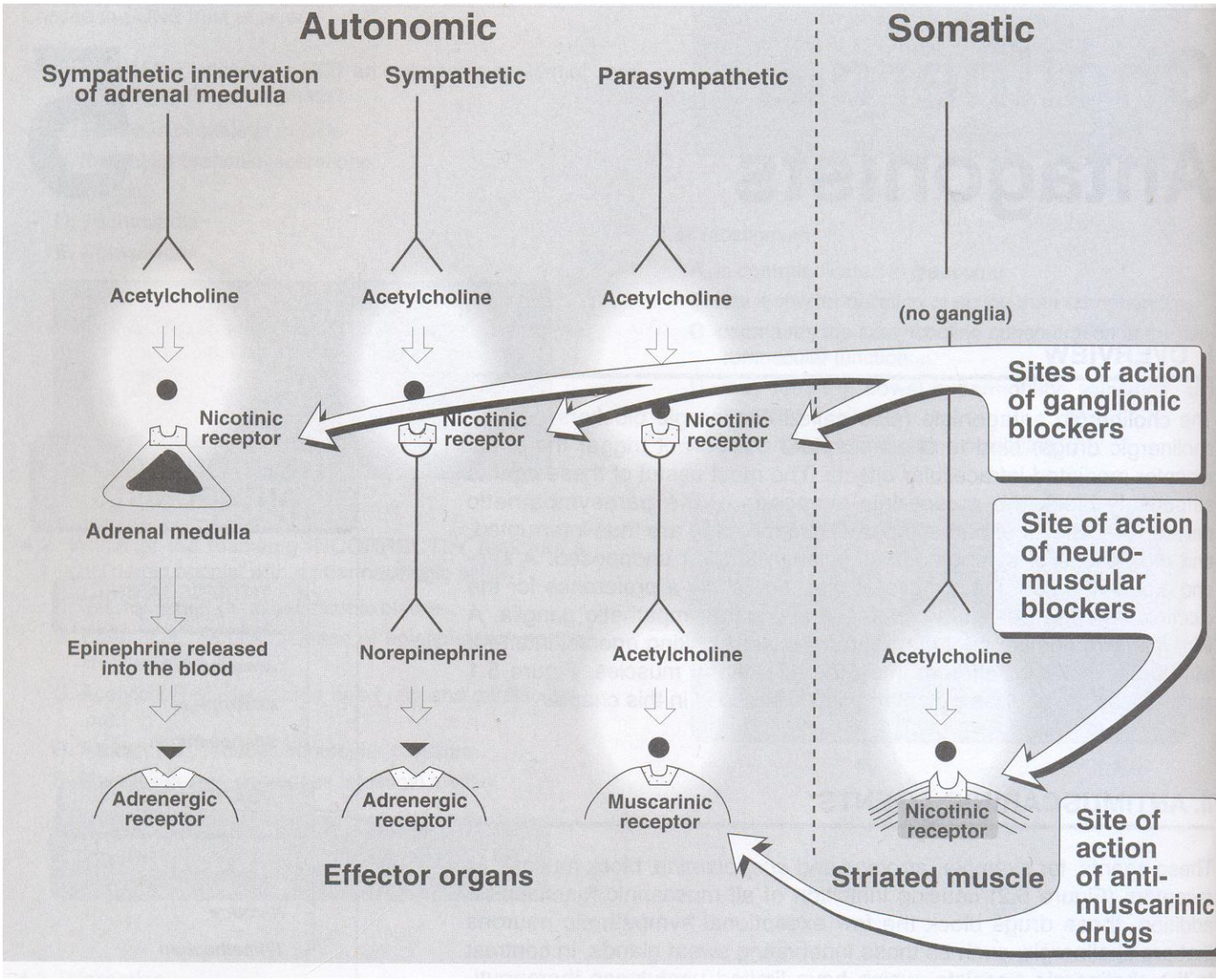
- *Atropine*
- *Ipratropium*
- *Scopolamine*

GANGLIONIC BLOCKERS

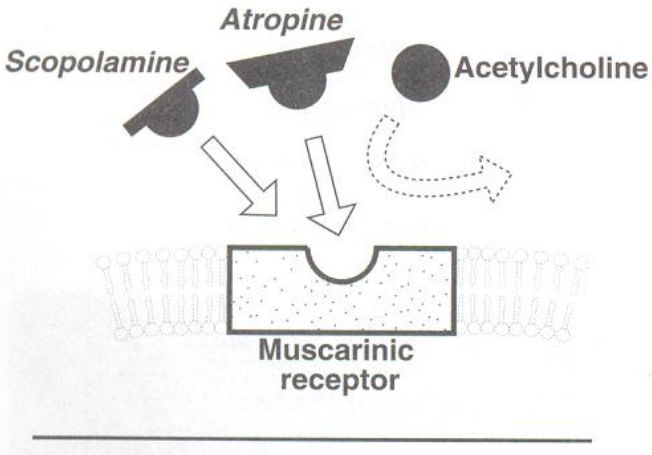
- *Mecamylamine*
- *Nicotine*
- *Trimethaphan*

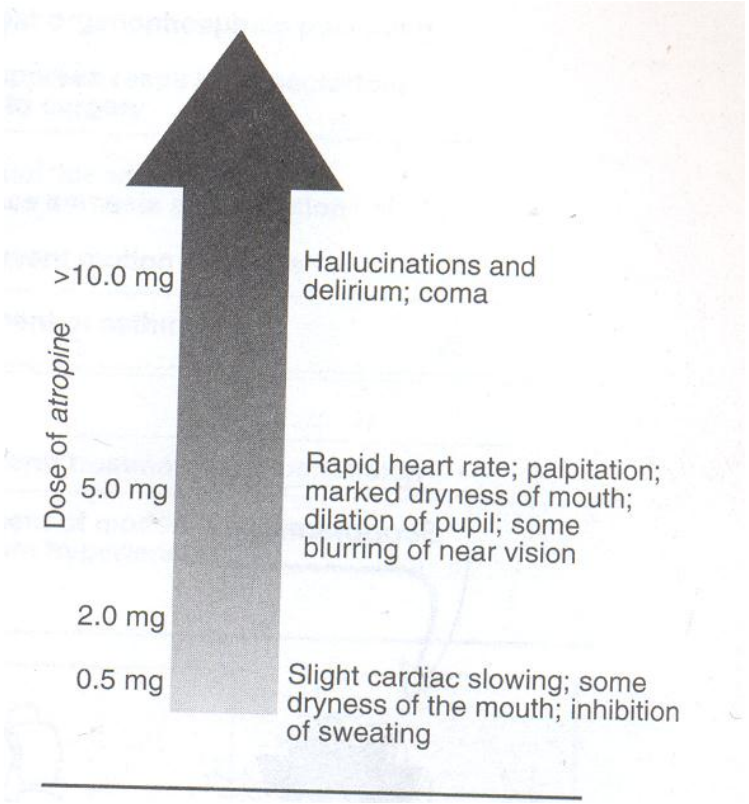
NEUROMUSCULAR BLOCKERS

- *Atracurium*
- *Doxacurium*
- *Metocurine*
- *Mivacurium*
- *Pancuronium*
- *Pipercuronium*
- *Rocuronium*
- *Succinylcholine*
- *Tubocurarine*
- *Vecuronium*



ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS:
Efectos de la atropina y la escopolamina

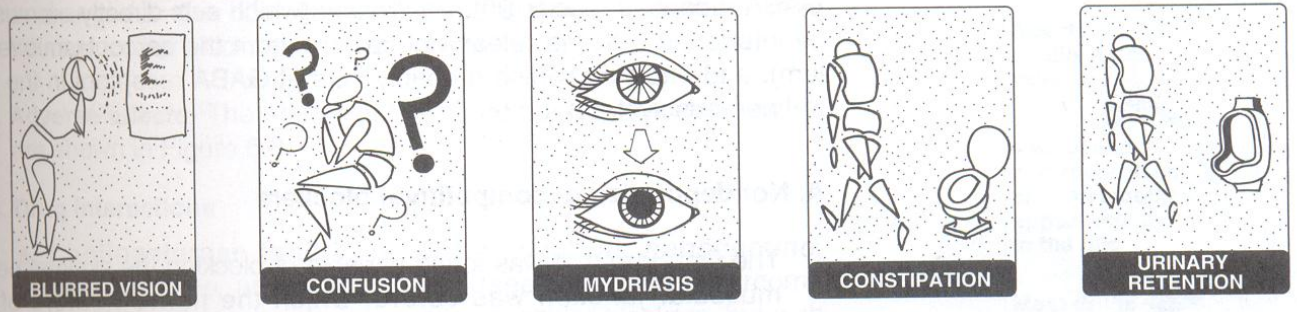




ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS:
Usos clínicos

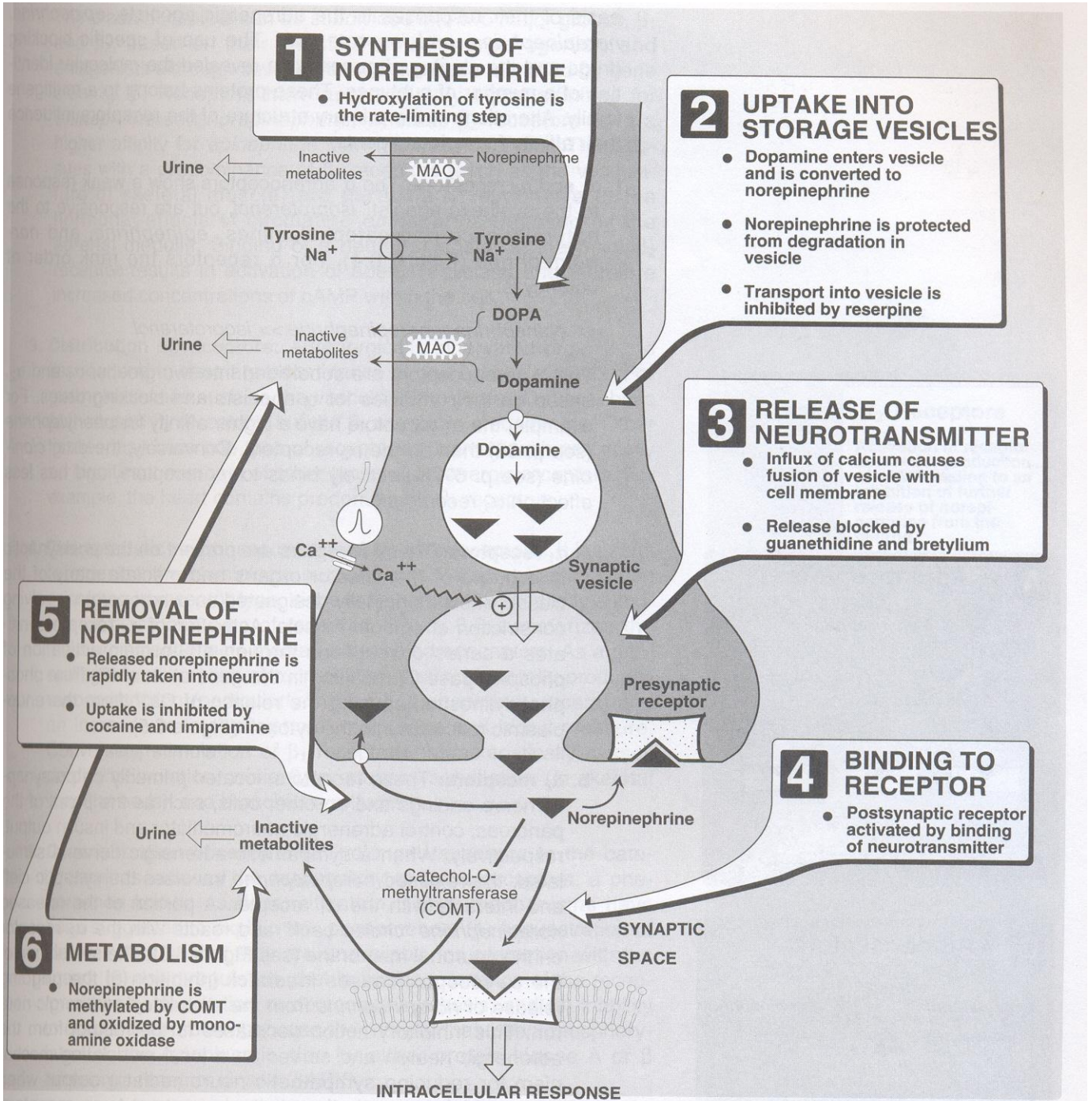
Contraindicated in narrow-angle glaucoma

	Drug	Therapeutic uses
Muscarinic blockers	Atropine	In ophthalmology to produce mydriasis and cycloplegia prior to refraction
		To treat spastic disorders of GI and lower urinary tract
		To treat organophosphate poisoning
		To suppress respiratory secretions prior to surgery
	Scopolamine	In obstetrics with morphine to produce amnesia and sedation
		To prevent motion sickness
	Ipratropium	Treatment of asthma
Ganglionic blockers	Nicotine	None
	Trimethaphan	Short-term treatment of hypertension
	Mecamylamine	Treatment of moderately severe to severe hypertension

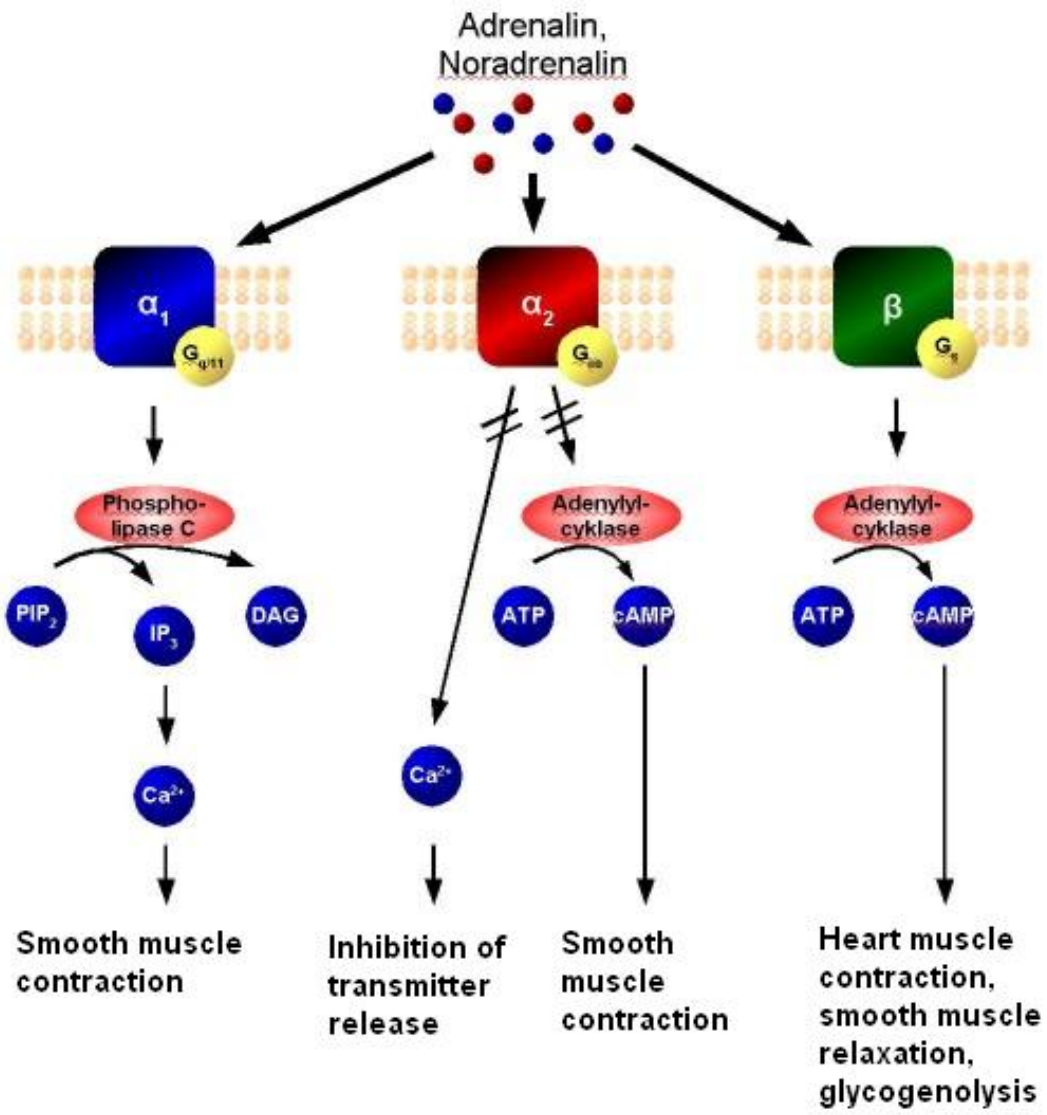


Adverse effects commonly observed with cholinergic antagonists

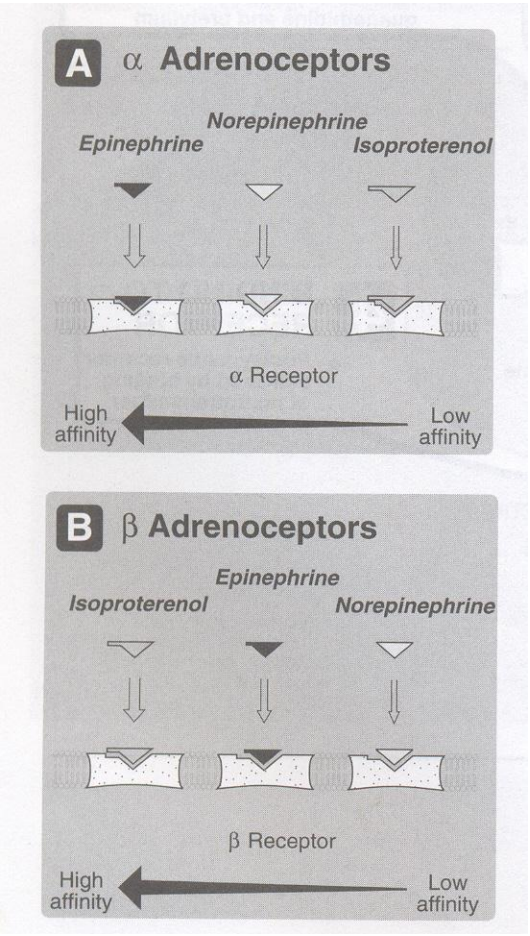
Sistema simpático: La sinapsis noradrenérgica



RECEPTORES NORADRENÉRGICOS



RECEPTORES NORADRENÉRGICOS



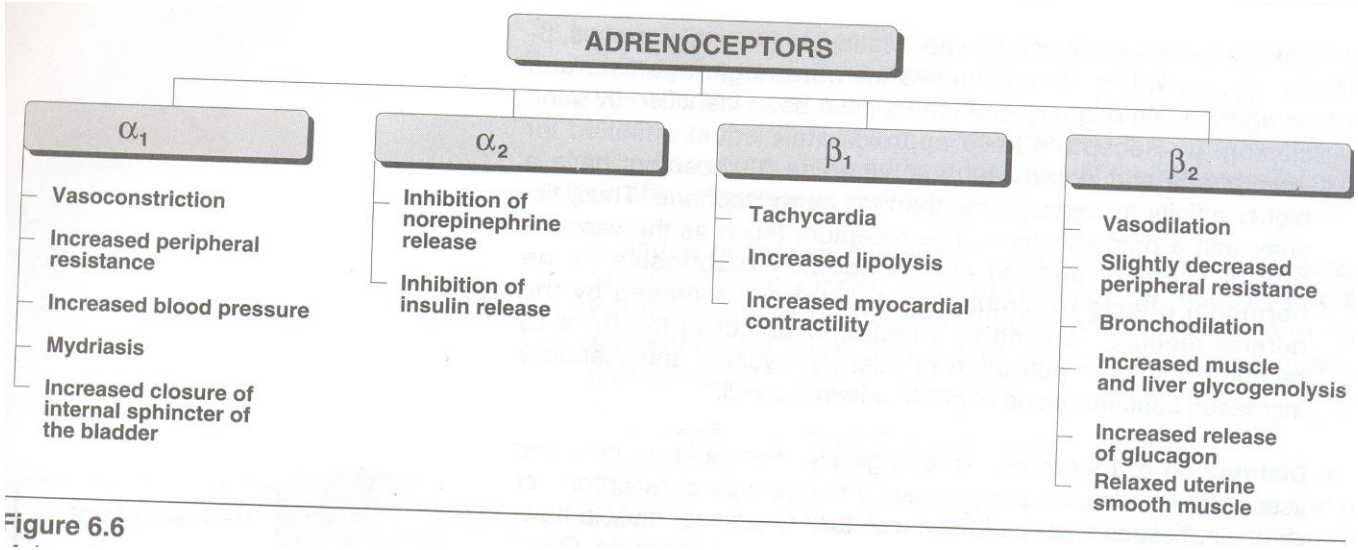
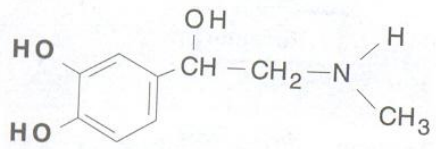
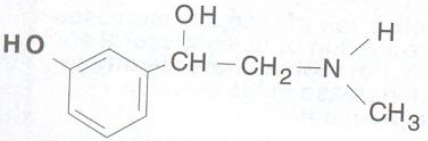


Figure 6.6

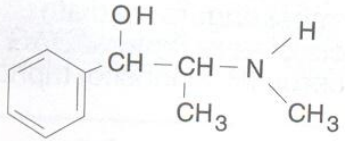
AGONISTAS NORADRENÉRGICOS



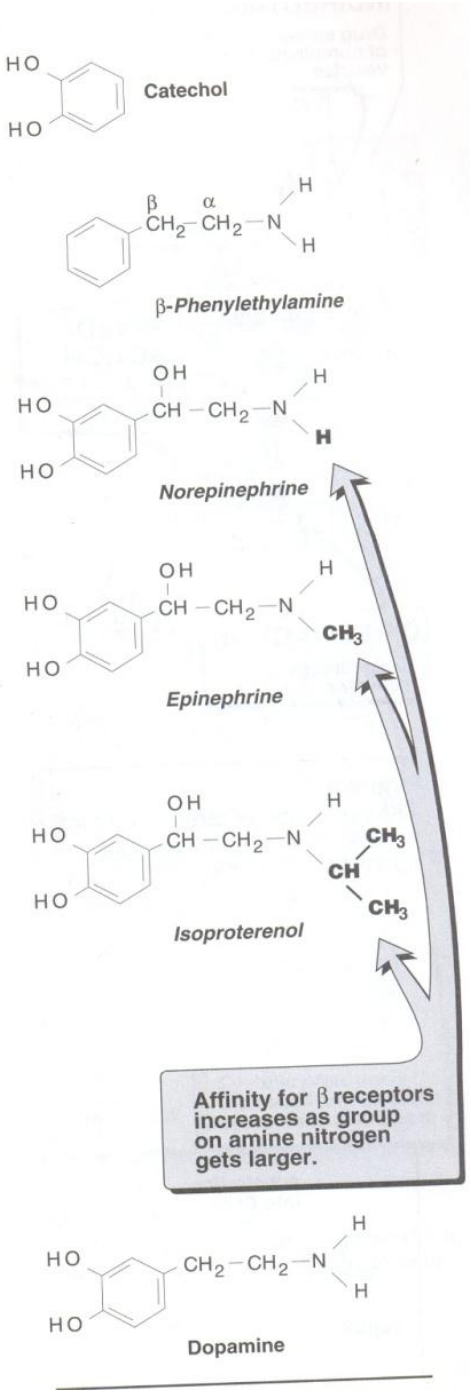
Epinephrine



Phenylephrine

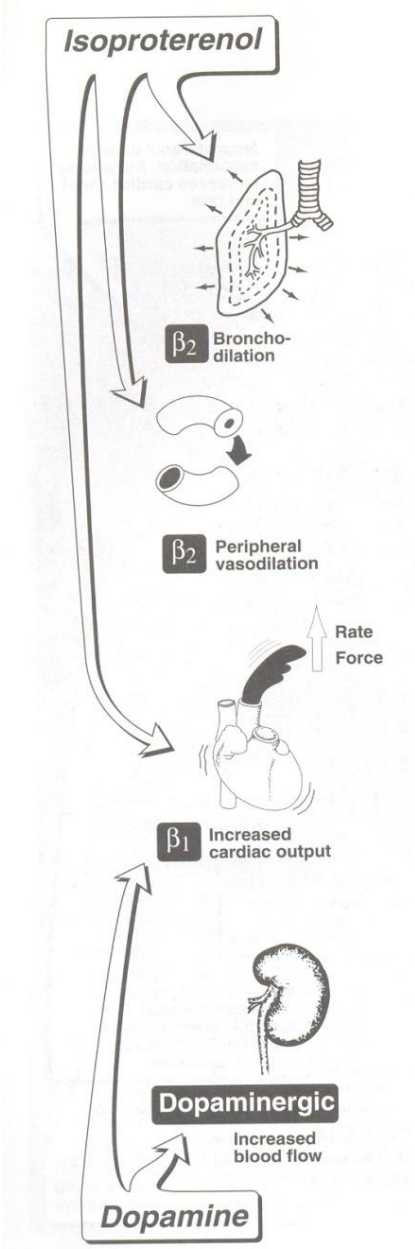


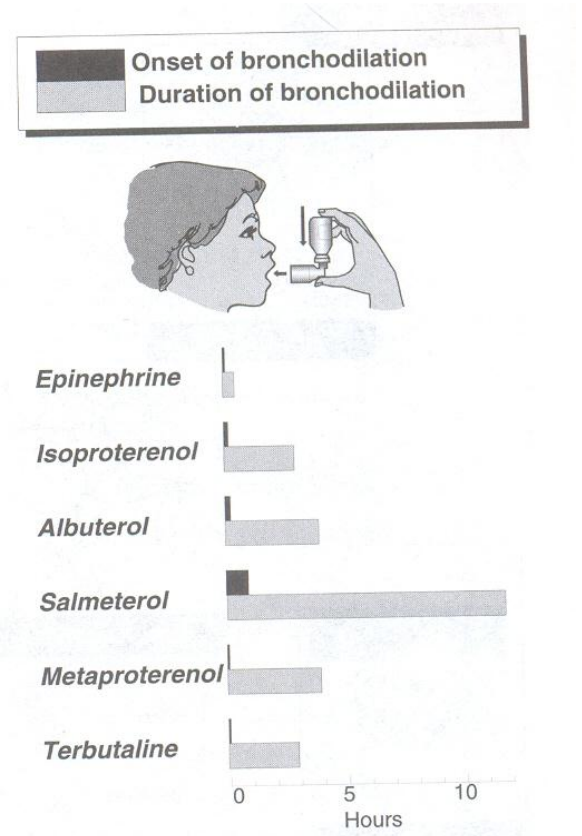
Ephedrine

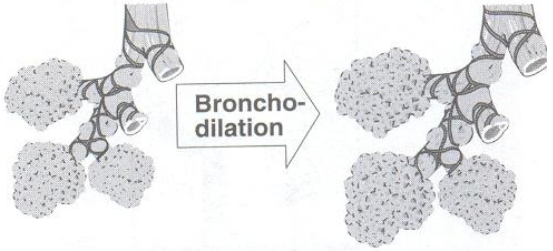


Relación estructura-función

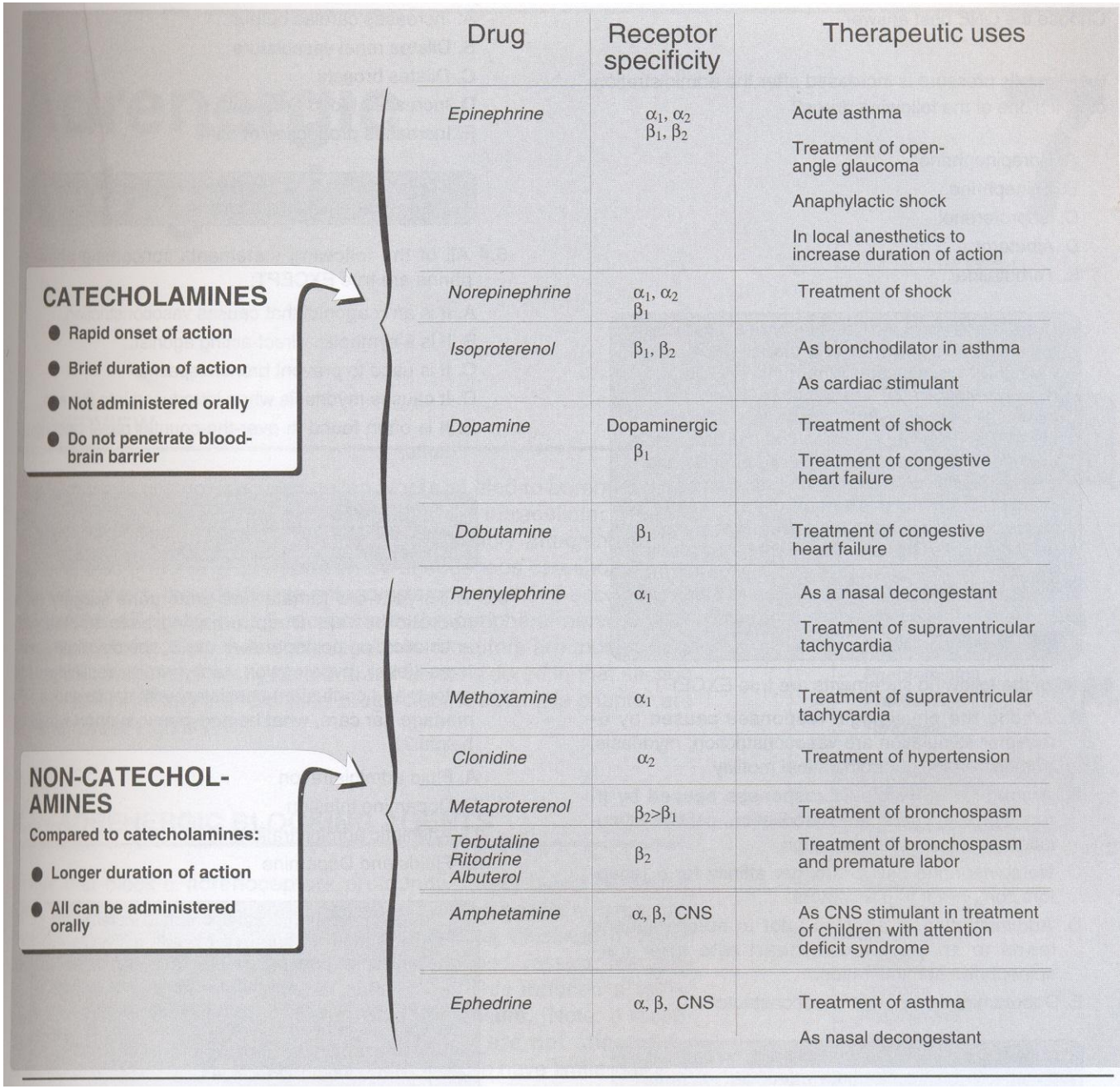
AGONISTAS NORADRENÉRGICOS







AGONISTAS NORADRENÉRGICOS: usos clínicos



CATECHOLAMINES

- Rapid onset of action
- Brief duration of action
- Not administered orally
- Do not penetrate blood-brain barrier

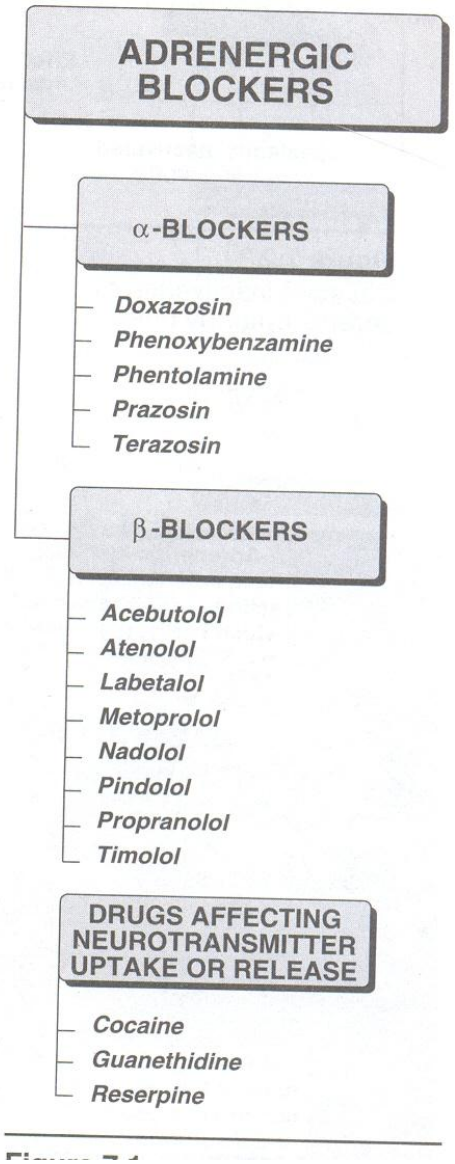
NON-CATECHOL-AMINES

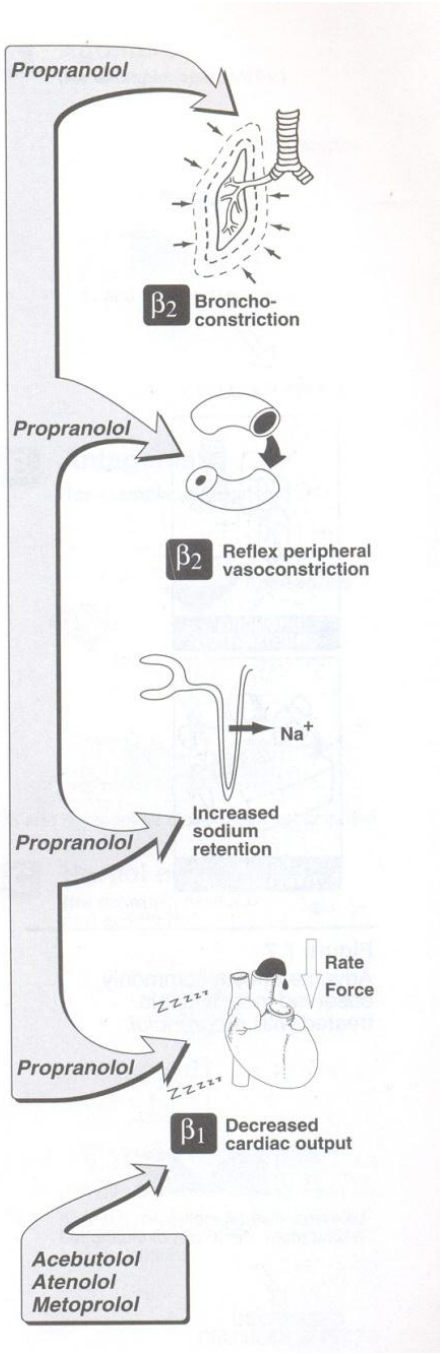
Compared to catecholamines:

- Longer duration of action
- All can be administered orally

Drug	Receptor specificity	Therapeutic uses
Epinephrine	α_1, α_2 β_1, β_2	Acute asthma Treatment of open-angle glaucoma Anaphylactic shock In local anesthetics to increase duration of action
Norepinephrine	α_1, α_2 β_1	Treatment of shock
Isoproterenol	β_1, β_2	As bronchodilator in asthma As cardiac stimulant
Dopamine	Dopaminergic β_1	Treatment of shock Treatment of congestive heart failure
Dobutamine	β_1	Treatment of congestive heart failure
Phenylephrine	α_1	As a nasal decongestant Treatment of supraventricular tachycardia
Methoxamine	α_1	Treatment of supraventricular tachycardia
Clonidine	α_2	Treatment of hypertension
Metaproterenol	$\beta_2 > \beta_1$	Treatment of bronchospasm
Terbutaline *Ritodrine* *Albuterol*	β_2	Treatment of bronchospasm and premature labor
Amphetamine	α, β, CNS	As CNS stimulant in treatment of children with attention deficit syndrome
Ephedrine	α, β, CNS	Treatment of asthma As nasal decongestant

ANTAGONISTAS NORADRENÉRGICOS





ANTAGONISTAS NORADRENÉRGICOS:
Usos clínicos

β Blockers

Propranolol	β_1, β_2	Hypertension Glaucoma Migraine Hyperthyroidism Angina pectoris Myocardial infarction
Timolol	β_1, β_2	Glaucoma Hypertension
Acebutolol *Atenolol* *Metoprolol*	β_1	Hypertension
Pindolol	β_1, β_2	Hypertension
Labetalol	α_1, β_1, β_2	Hypertension

Adverse effects commonly observed with β blockers

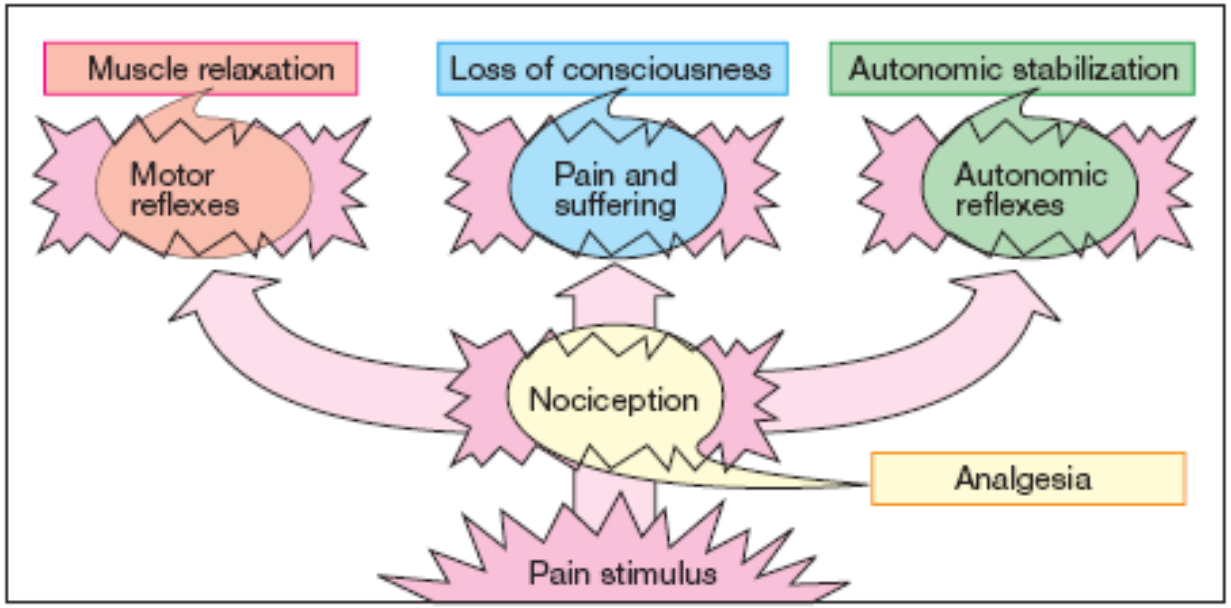
ANESTÉSICOS:

- Evitar ansiedad
- Relajar músculos
- Prevenir trastornos respiratorios
- Antinociceptivo
- Prevenir náuseas
- Hipnótico

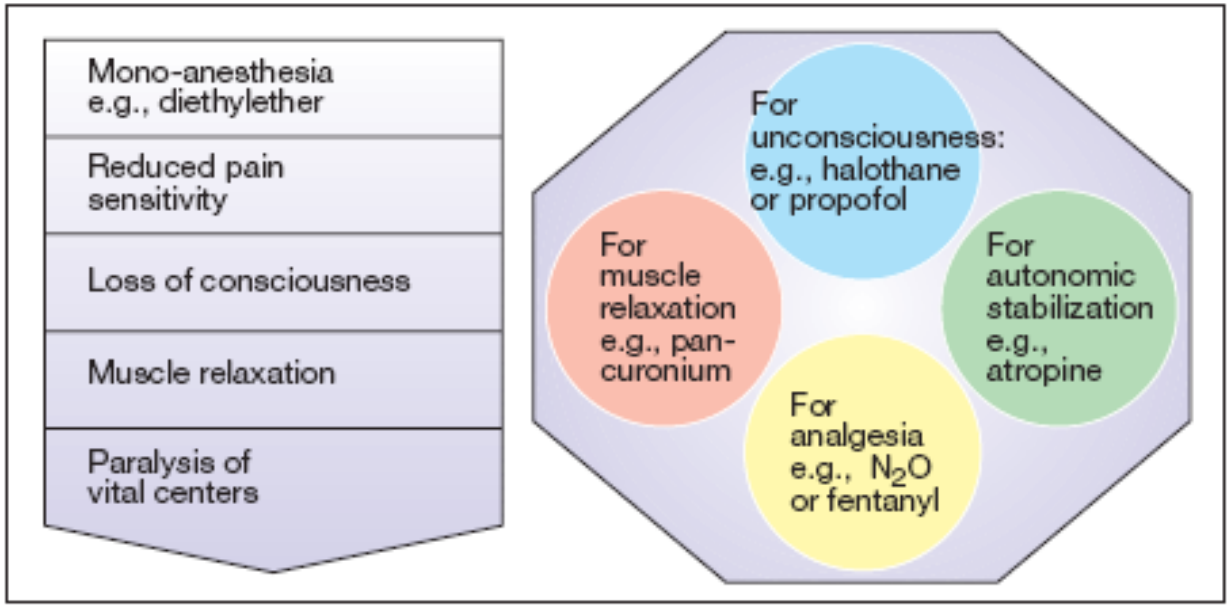
INDUCCIÓN → MANTENIMIENTO → RECUPERACIÓN

Estados: 1. analgesia
2. Excitación
3. Anestesia quirúrgica
4. Parálisis medular

Anestesia



A. Goals of surgical anesthesia



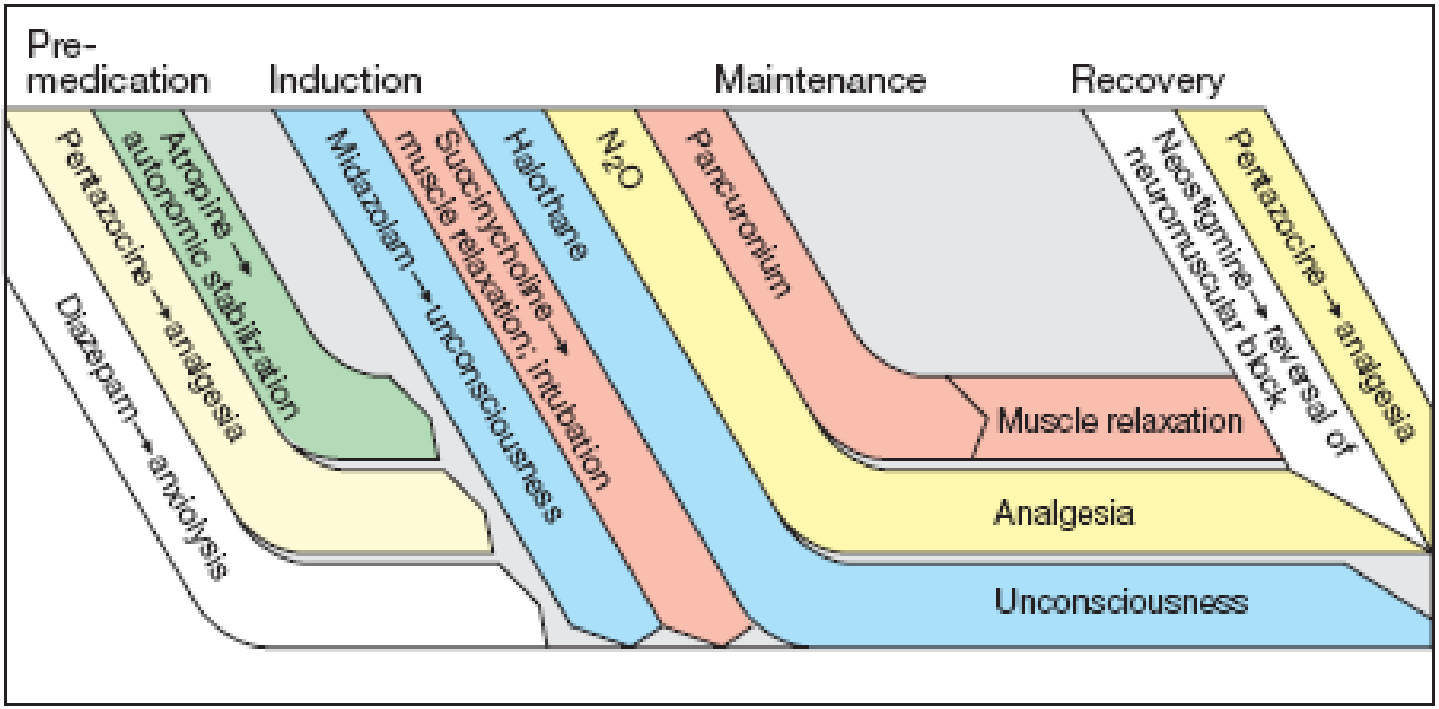
B. Traditional monoanesthesia vs. modern balanced anesthesia

Medicación preanestésica
- *Anticolinérgicos*
- *Antieméticos*
- *Antihistamínicos*
- *Barbitúricos*
- *BZP*
- *Opioides*

Relajantes musculares
- *Atracurio*
- *Succinilcolina*
- *Vecuronio*
- *Pancuronio*

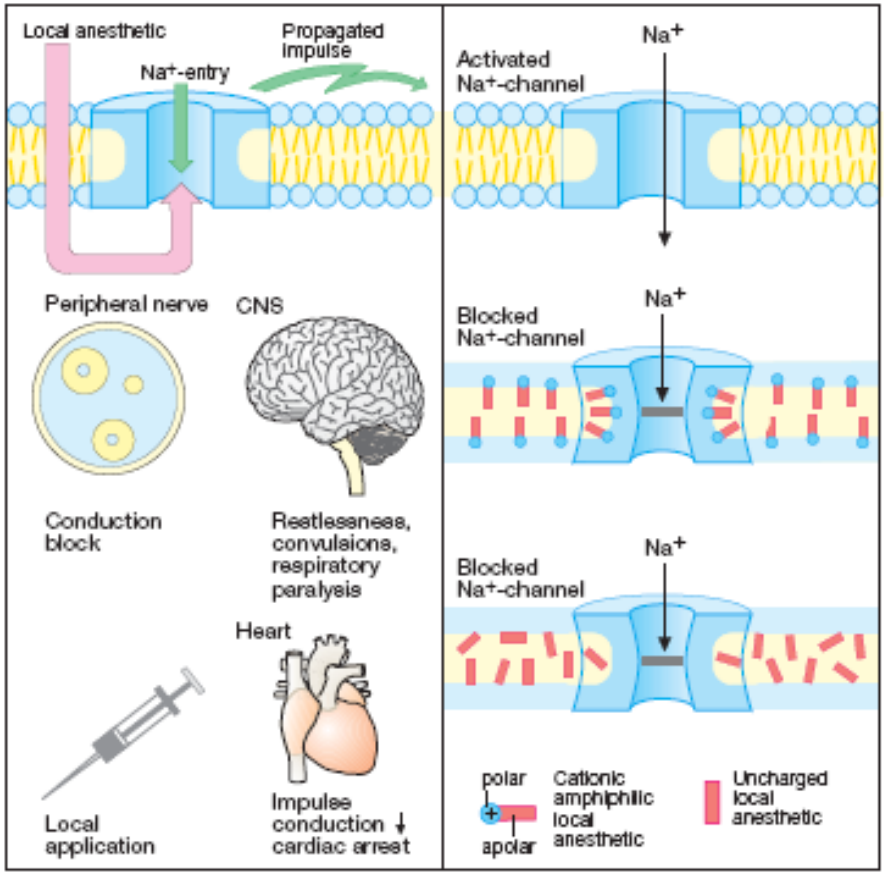
Anestésicos locales
(canales Na+, vasoconstricción)
- *Bupicavaína*
- *Lidocaína*
- *Procaína*
- *Tetracaína*
- *Cocaína*

Anestesia

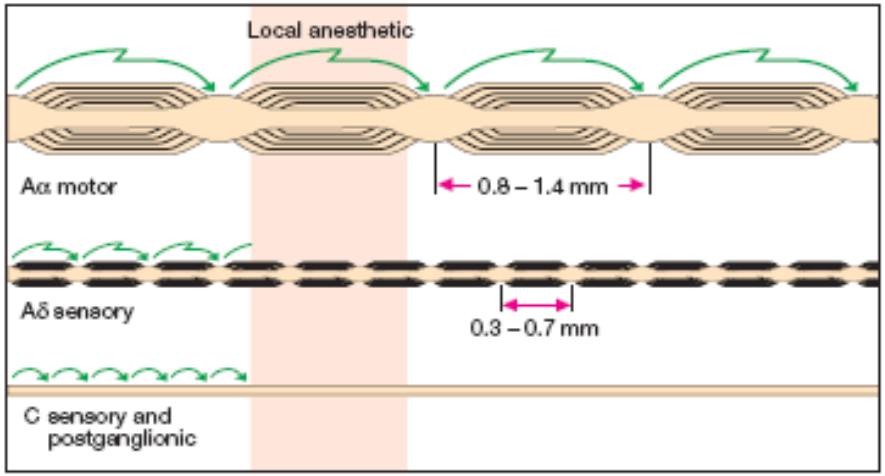


C. Regimen for balanced anesthesia

Anestesia local



A. Effects of local anesthetics



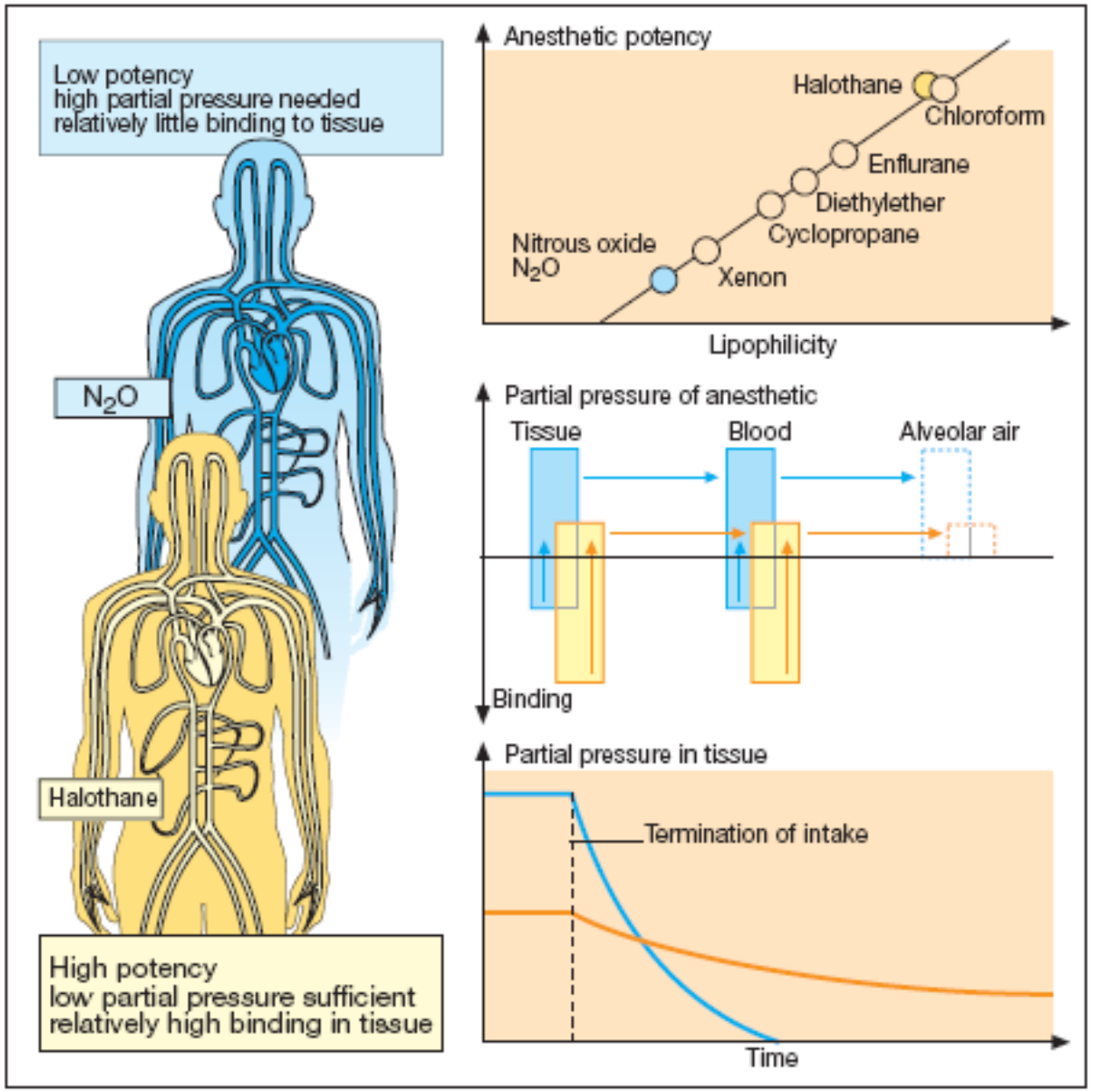
B. Inhibition of impulse conduction in different types of nerve fibers

Anestesia general

INHALATORIA
Enflurano
Halotano
Isoflurano
Metoxiflurano
Óxido nitroso
Sevoflurano

ENDOVENOSA
Barbitúricos
Benzodiazepinas
Opioides
Disociativos

Anestesia:
óxido nitroso
vs halotano



A. Lipophilicity, potency and elimination of N_2O and halothane

HIPNOTICOS

BZP: hipnóticos, ansiolíticos, relajantes, sedantes, anticonvulsivantes
- *Alprazolam*
- *Clonazepam*
- *Diazepam*
- *Lorazepam*
- *Midazolam*
- *Triazolam*

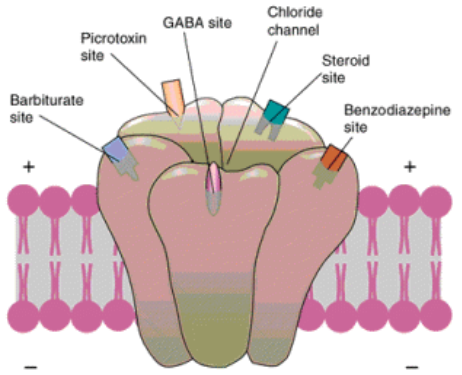
- *AntiBZP: flumazenil*

Ansiolíticos no BZP:
- *Buspirona*
- *Hidroxyzina*
- *Zolpidem*

•Sedantes no barbitúricos:
Antihistamínicos
- *Hidrato de cloral*
- *Etanol*

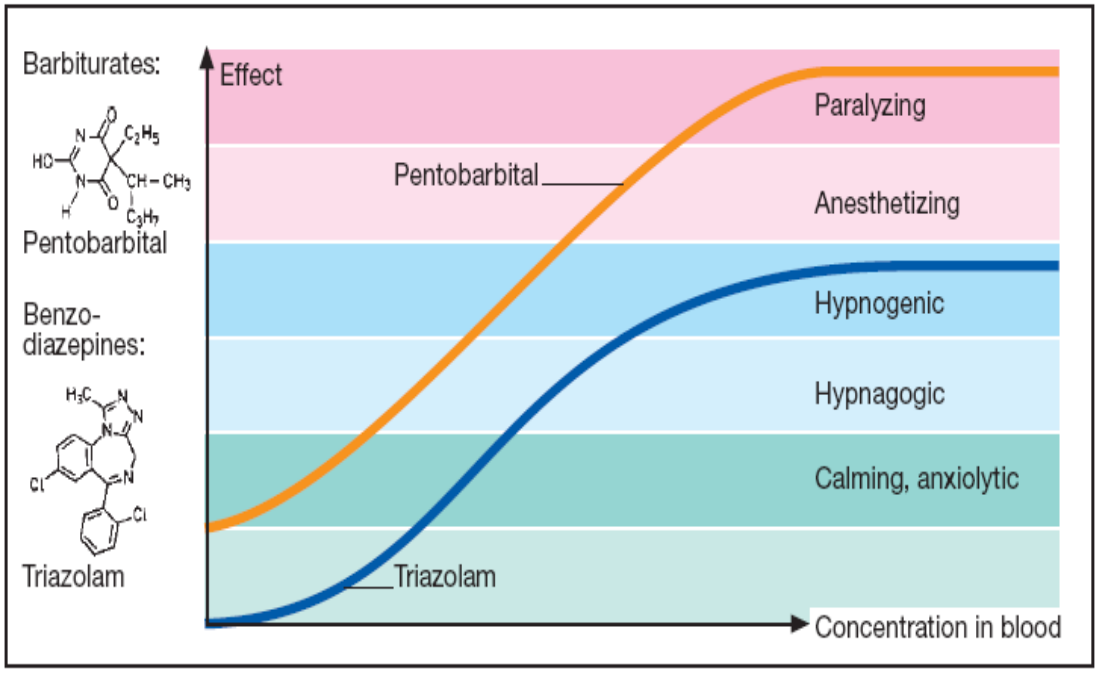
Barbitúricos: depresión SNC, inducción enzimática
- *Amobarbital*
- *Fenobarbital*
- *Pentobarbital*
- *Secobarbital*

► Schematic Illustration of a $GABA_A$ Receptor, with Its Binding Sites

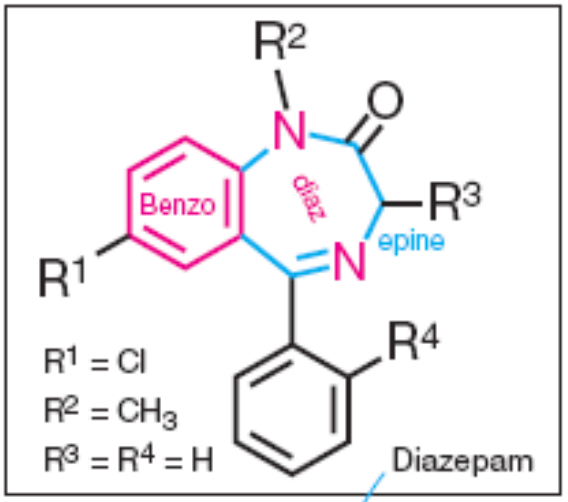


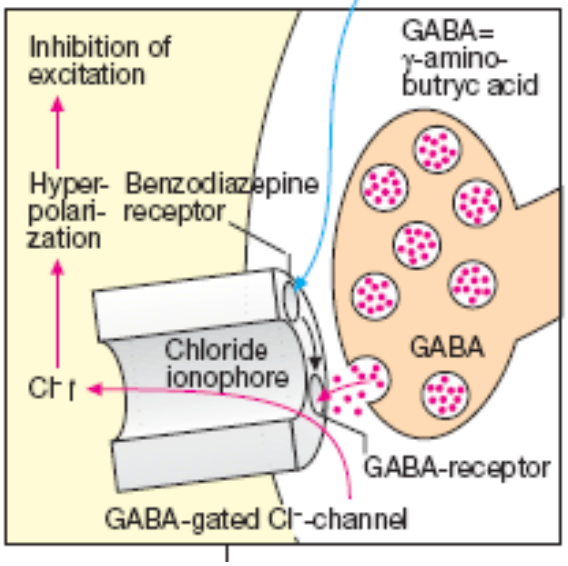
Alkuh!: el espíritu del vino
1 trago 0,02%
20 tragos 0,6% y depresión respiratoria
Deficiencia vitamínica y proteica
Daño hepático
Teratogénesis

Hipnóticos

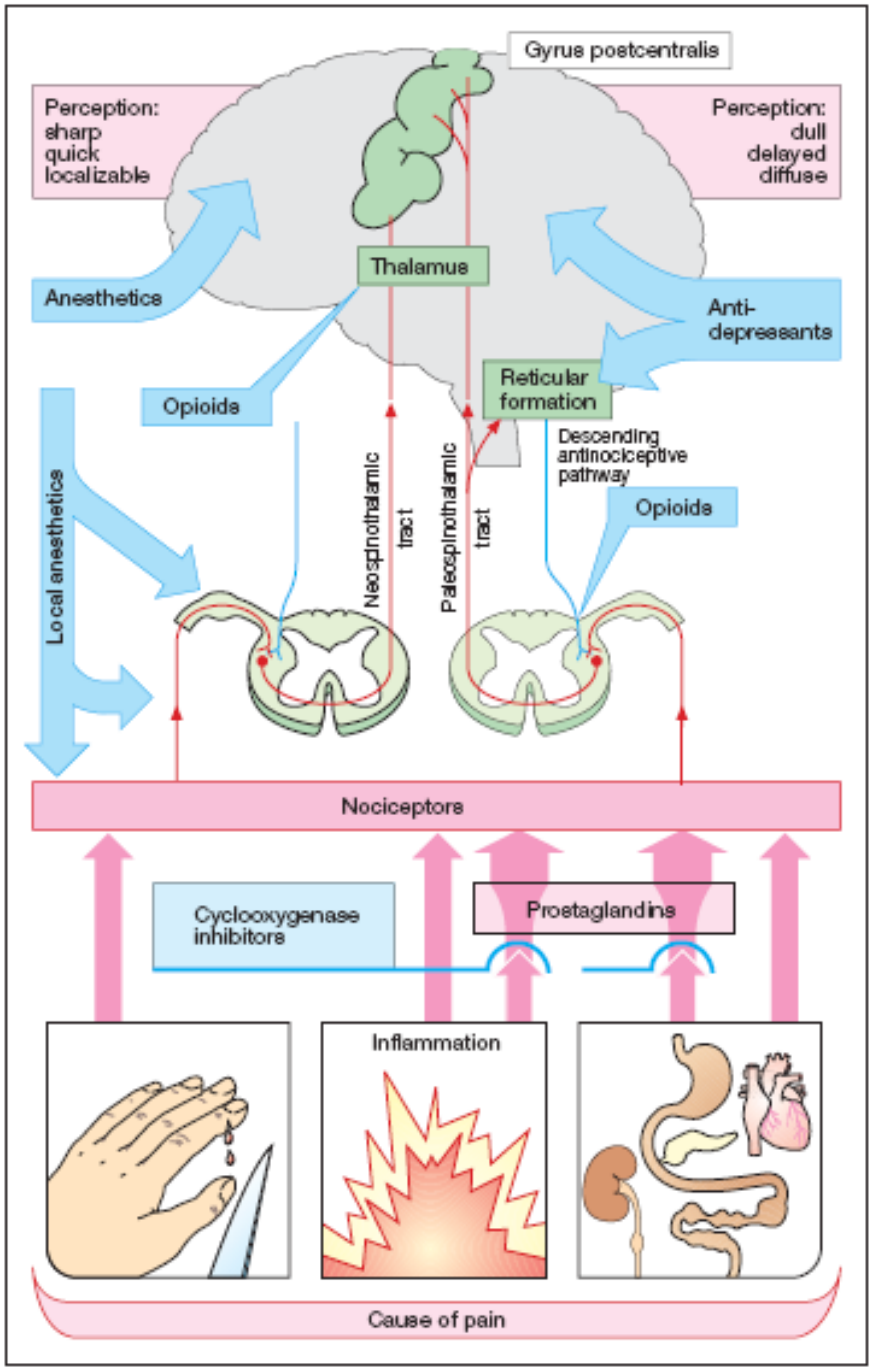


C. Concentration dependence of barbiturate and benzodiazepine effects





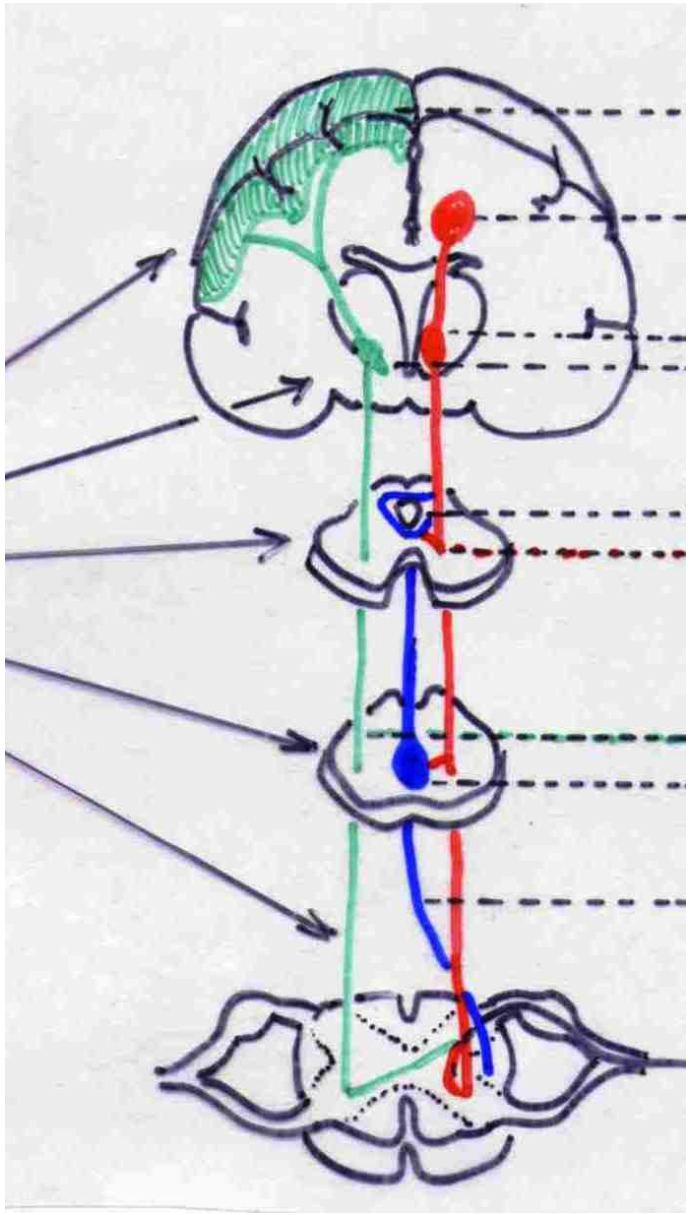
Vías del dolor



A. Pain mechanisms and pathways

VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR

OPIOIDES



Discriminación sensorial del dolor

Componentes afectivos del dolor (subjetivo)

Sensación de dolor (objetivo)

Tracto paleoespinotalámico

Tracto neoespinotalámico

Núcleos del rafe y otros

Funículo dorsolateral

VÍAS DESCENDENTES

Estímulo doloroso entra por fibras Aδ y C (aferentes)

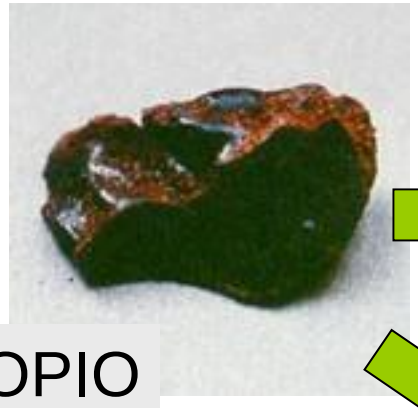
DOLOR SOMÁTICO Y VISCERAL

punzante Aδ

sordo C

HISTORIA Y ORIGEN DE LA MORFINA

AMAPOLA



OPIO

MORFINA

DERIVADOS SEMISINTÉTICOS

> 20 alcaloides:
Ej: codeína, papaverina, otros

TERMINOLOGÍA: OPIOIDES - OPIÁCEOS

OPIOIDES:

TODOS LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE MORFINA

+

PÉPTIDOS ENDÓGENOS (ENDORFINAS) → **β endorfina**, **encefalinas**, **dinorfina**

+

PÉPTIDOS SINTÉTICOS

OPIÁCEOS:

SUSTANCIAS NATURALES O SEMISINTÉTICAS

<u>DERIVADAS DEL OPIO</u>

(pueden tener actividad agonista o antagonista)

TIPOS Y MECANISMOS DEL DOLOR

DOLOR	NOCICEPTIVO		NEUROPÁTICO	
	SOMÁTICO	**VISCERAL**	**COMPRESIÓN NERVIOSA**	**DESTRUCCIÓN NERVIOSA**
Mediado por	Receptores nociceptivos	Receptores nociceptivos	Receptores nocicep. Vías sensitivas	Vías sensitivas
Causas	Alteración tisular	Distensión capsular	Disfunción en la conduc. estím. nerv.	Hiperexcitabilidad neuronal
Patrón	Localizado	Difuso (referido)	Irradiación dermatomérica	
Característica	Continuo o intermitente	Continuo, cólico o intermitente	Lancinante, hiperalgesia, disestesias	
Fármacos				
AINEs	+++	++	+	+/-
Opiáceos	++	+++	+	+/-
GC- adyuv	--	Antiespasmód. Rel. musc	GC/antidepresivos anticonvulsivantes	Antidepresivos Anticonvulsiv.

MORFINA: DROGA PATRÓN DE LOS OPIOIDES - Farmacodinamia

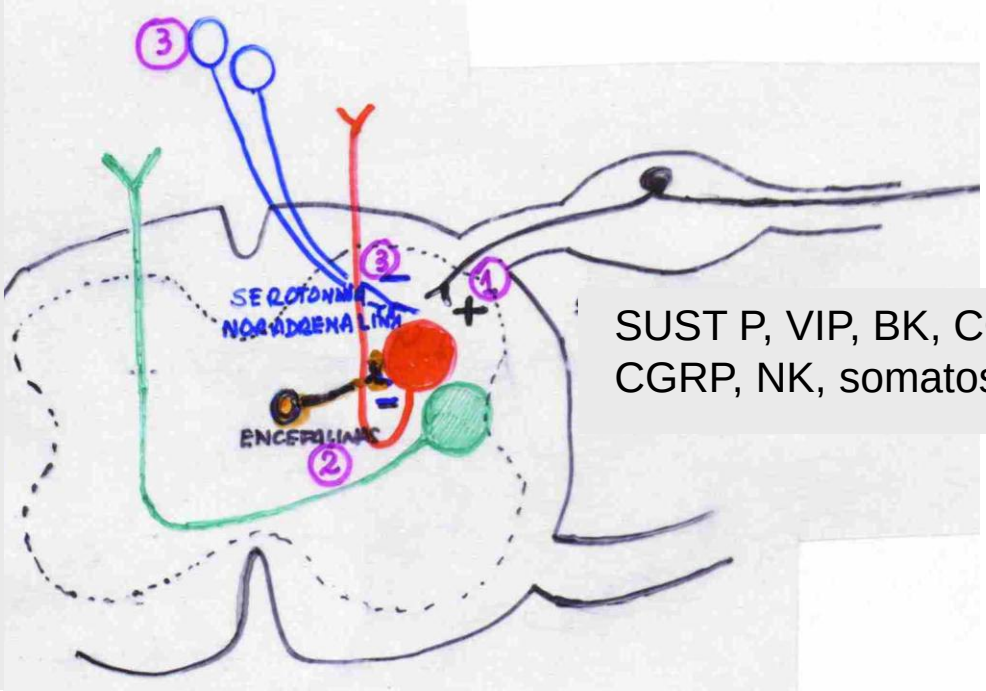
TIPOS de receptores de opioides

μ δ κ

en **1, 2, 3**

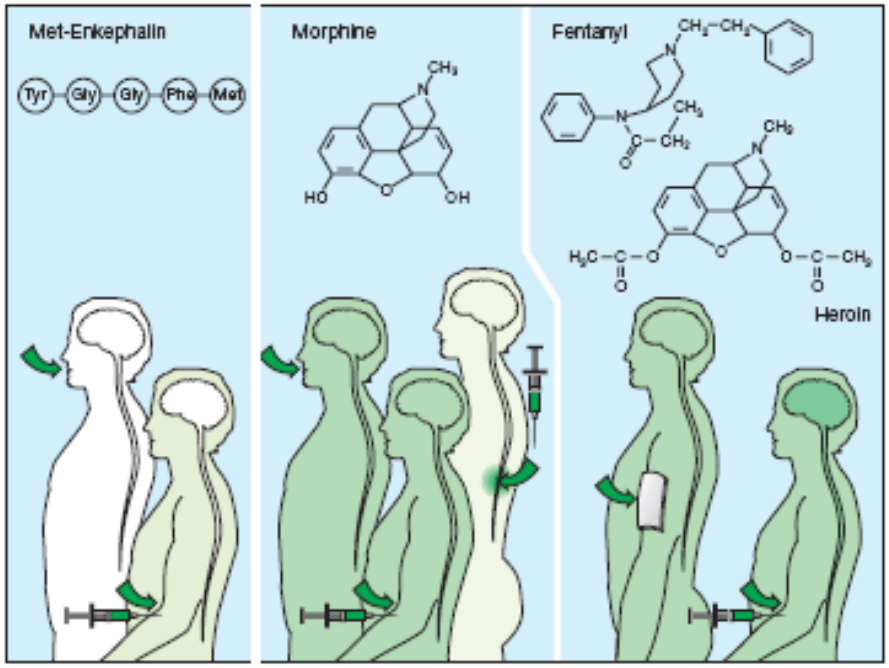
Sitios de acción MORFINA

μ **κ**

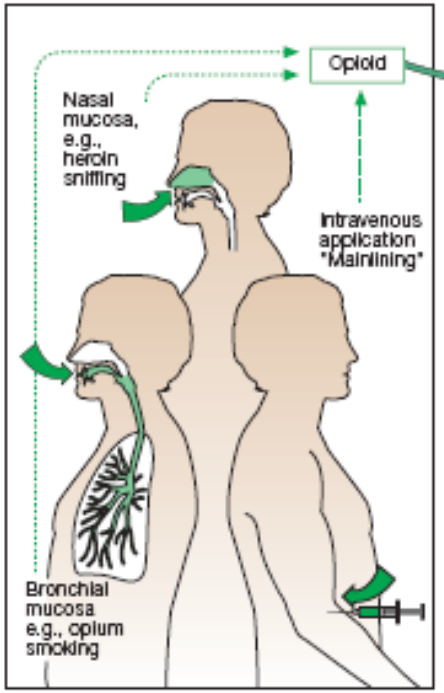


SUST P, VIP, BK, CCK, CGRP, NK, somatostatina

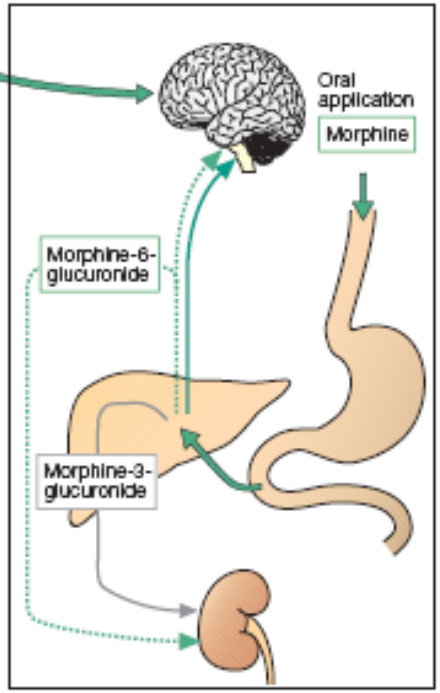
Analgesia opioide: farmacocinética



A. Bioavailability of opioids with different routes of administration



B. Application and rate of disposition



C. Metabolism of morphine

MORFINA: Farmacocinética

Absorción rápida por vía oral, dérmica, inhalatoria

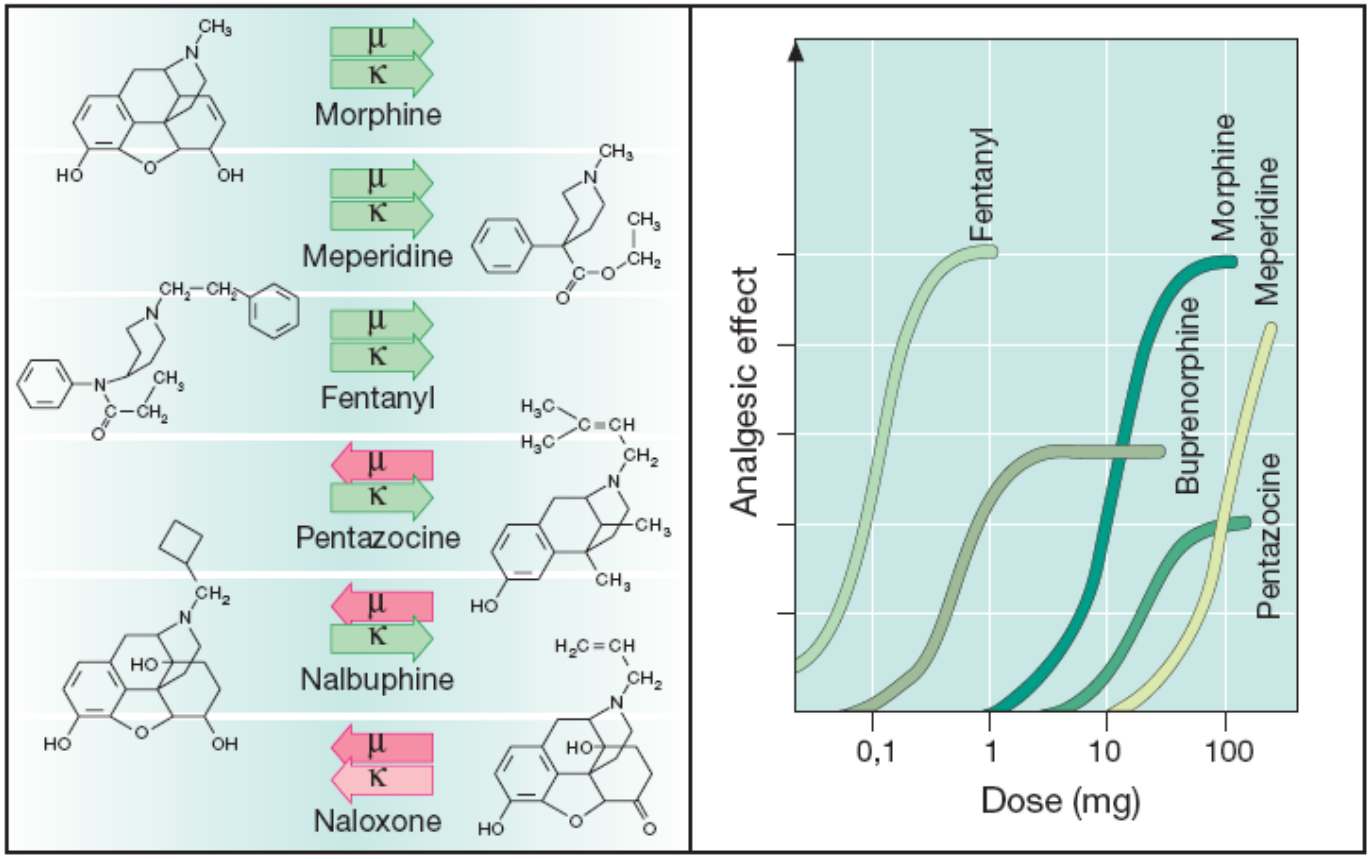
Efecto de primer paso hepático → biodisponibilidad por vía oral: ~ 30%

Eliminación por conjugación con ác. Glucurónico

→ metabolitos activos e inactivos

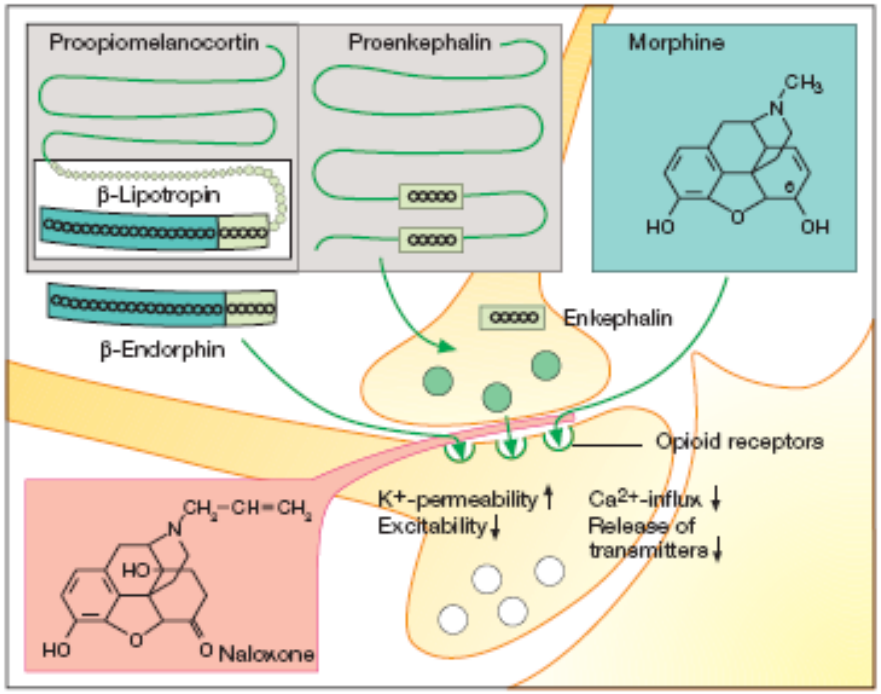
→ alargan la duración de la acción de morfina y otros opioides

Farmacología opioide

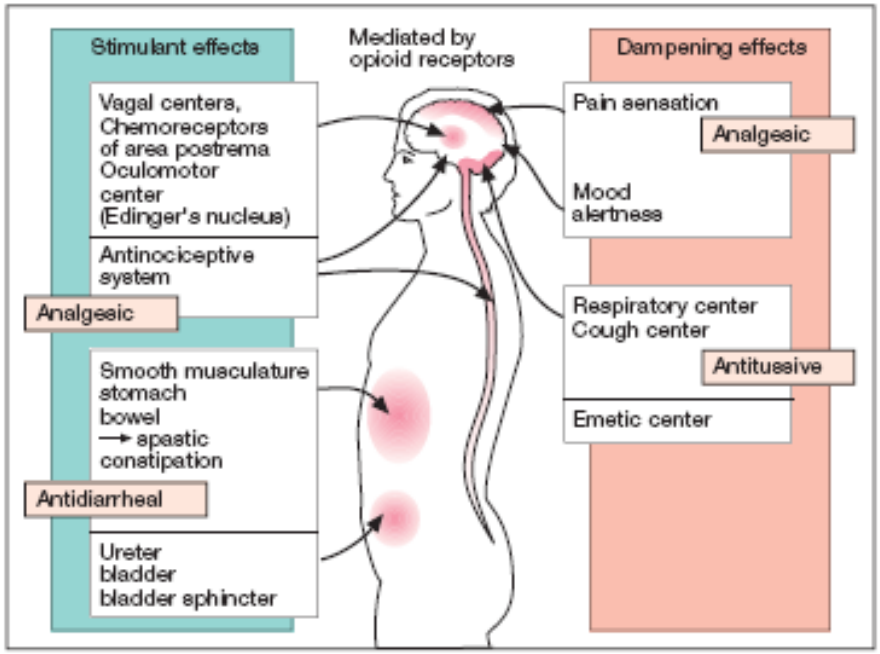


A. Opioids: μ- and κ-receptor ligands **B. Opioids: dose-response relationship**

Analgesia opioide

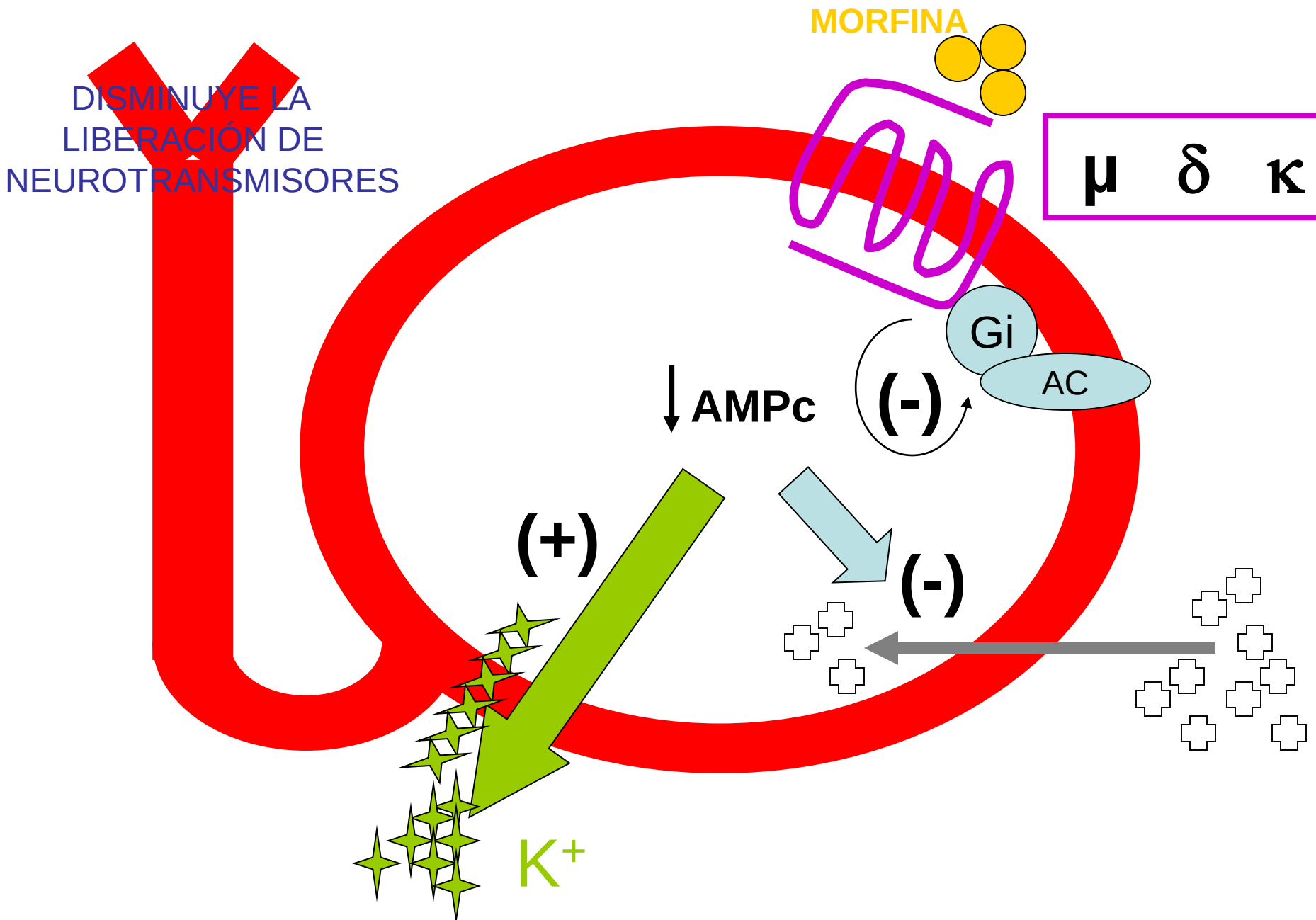


A. Action of endogenous and exogenous opioids at opioid receptors



B. Effects of opioids

MORFINA: Farmacodinamia



OPIOIDES

AGONISTAS
Fentanil
Heroína
Meperidona
Metadona
Morfina
Sufentamil

AGONISTAS MODERADOS
Codeína
Propoxifeno

ANTAGONISTAS
Naloxona
Naltrexona

Receptores
υ: analgesia, depresión respiratoria, euforia/sedación
κ: analgesia espinal, sedación /disforia, miosis
σ: alucinaciones, midriasis
δ: encefalinas periféricas

Opioides endógenos

Proencefalina	***POMC***	***Prodinorfina***
	MSH	
Encefalina	ACTH	Dinorfina
	b-endorfina	

Efectos Farmacológicos y Adversos:

ANALGESIA disminuye la reactividad emocional al dolor
aumenta el umbral de dolor

SEDACIÓN
EUFORIA - DISFORIA
MIOSIS por estimulación III par craneal (descarga Ach)
NÁUSEAS - VÓMITOS zona quimiorreceptora gatillo del vómito
DEPRESIÓN RESPIRATORIA acción sobre el centro respiratorio bulbar
HIPOTENSIÓN, liberación de histamina

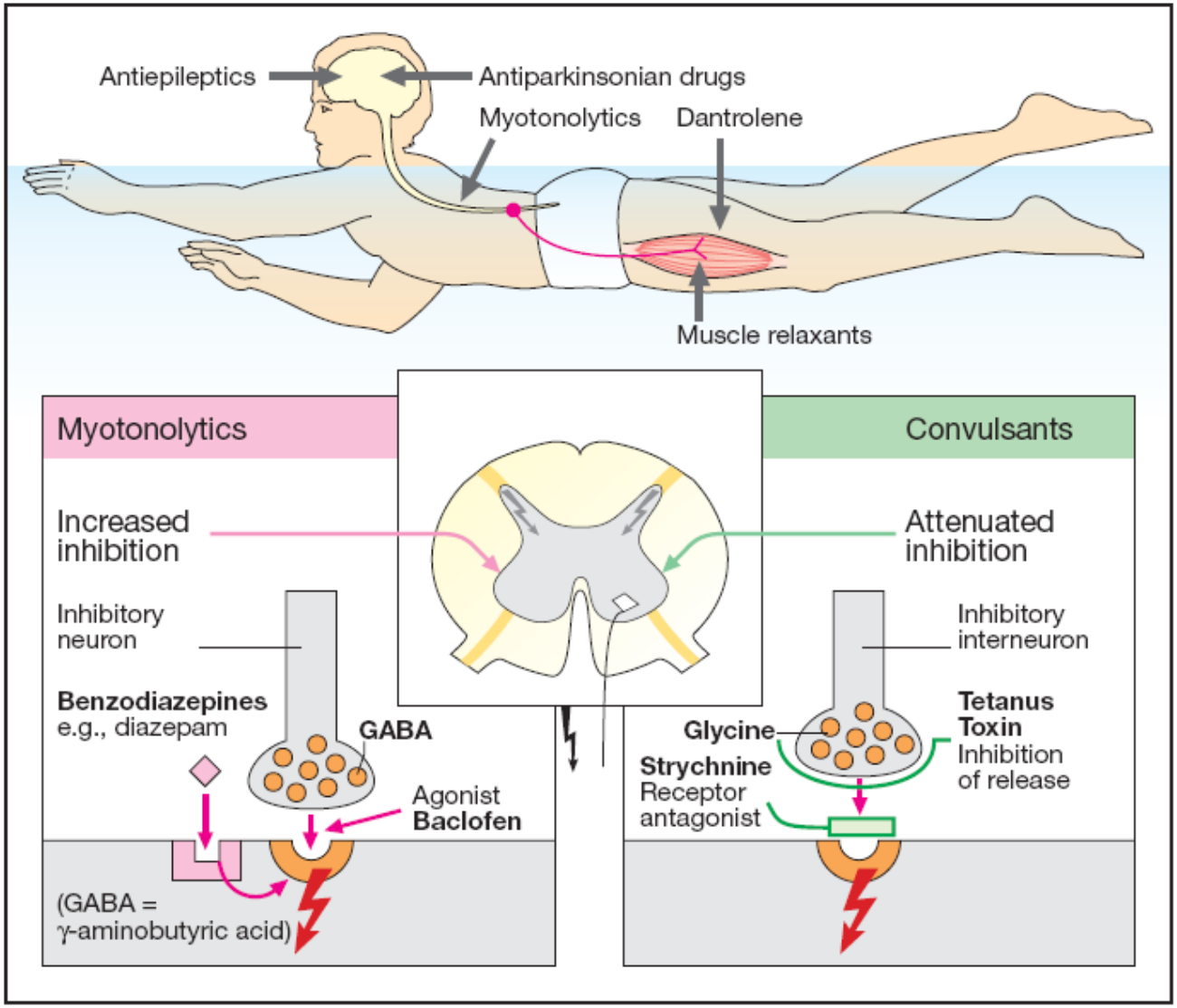
ANTITUSIVO suprime el reflejo a nivel bulbar
CONSTIPACIÓN (antidiarreico) disminuye secreciones gastrointestinales

TOLERANCIA dependencia física y psíquica
síndrome de abstinencia

ANALGÉSICOS OPIOIDES Y SUS ANTAGONISTAS

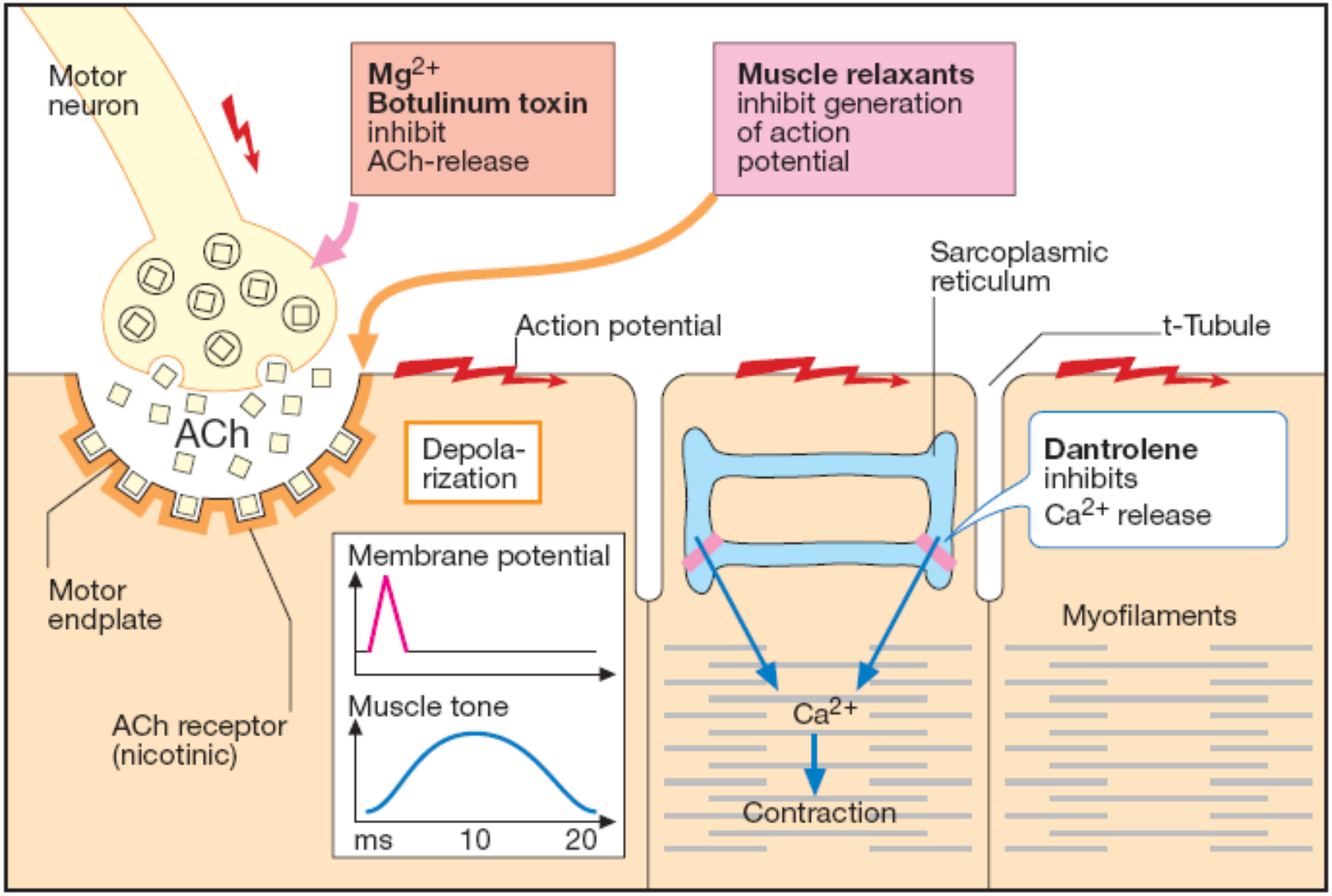
DROGA	Potencia analgésica	Actividad intrínseca	Tipo receptor	vida 1/2	Comentarios indicaciones
MORFINA	++	1	μ δ κ	(horas) 2	Tratamiento del dolor crónico
meperidina	++	1	μ	3	" " (> eficacia oral)
metadona	++	1	μ	15-40	" " (Tratamiento de adictos)
fentanilo	+++	1	μ	3-4	Anestesia-postoperatoria
codeína	+	1	μ	2-4	Dolor / antitusivo
propoxifeno	+	1	μ	6-12	Dolor leve a moderado
nalbufina	+	1 y 0	μ κ	2-3	Dolor postoperatorio (causa disforia)
buprenorfina	++	0 a 1	μ	5	Dolor crónico (no en adictos)
difenoxilato	+	1	μ	~12	Tratam. diarreas
naloxona	--	0	μ δ κ	14	Tratamiento depresión respiratoria Recuperación adictos Diagnóstico

Farmacología del sistema motor: tono muscular



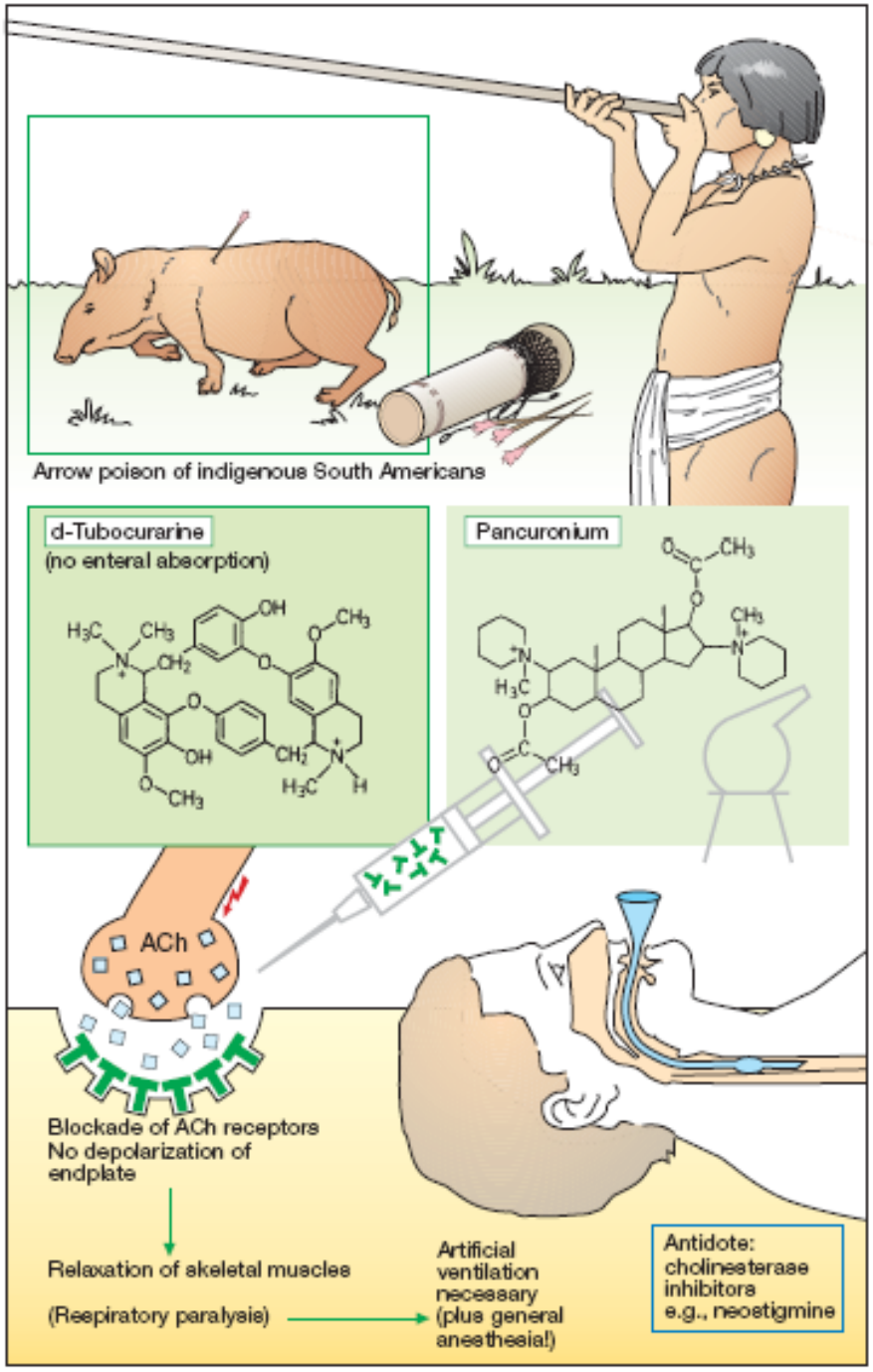
A. Mechanisms for influencing skeletal muscle tone

Sinapsis neuromuscular



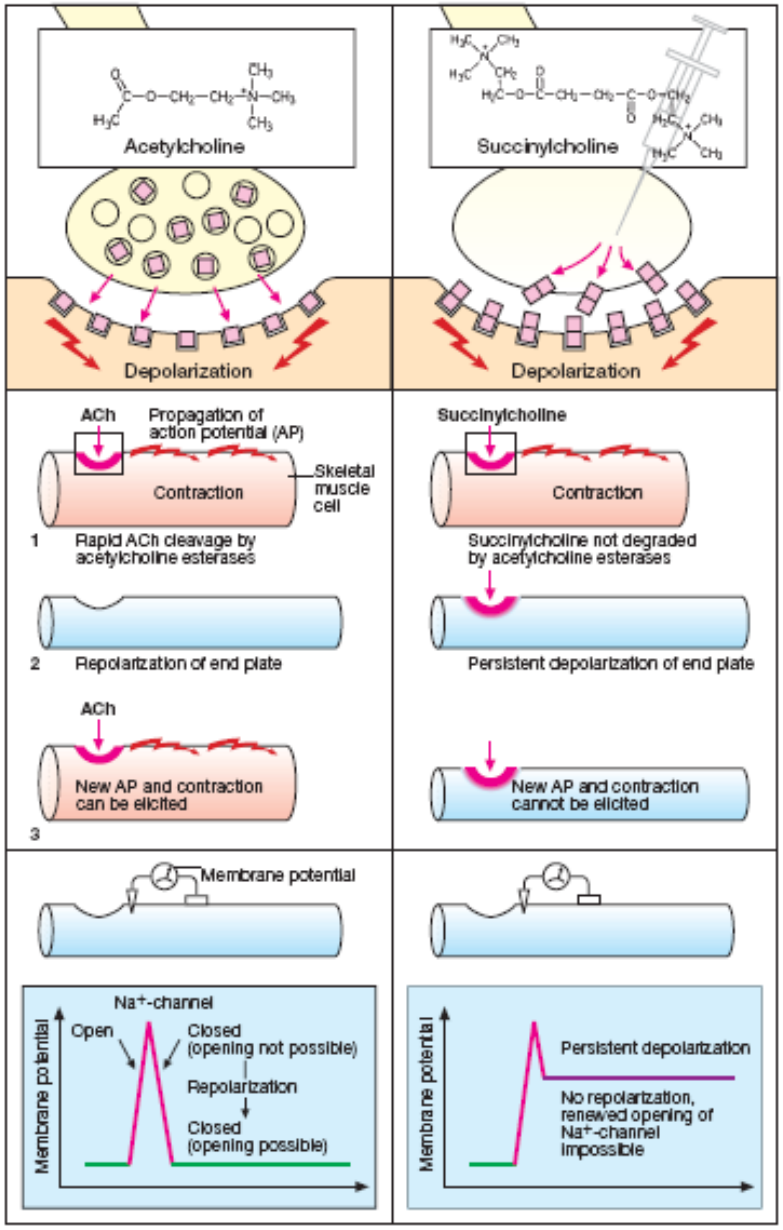
B. Inhibition of neuromuscular transmission and electromechanical coupling

Relajantes musculares



A. Non-depolarizing muscle relaxants

Succinilcolina como relajante muscular



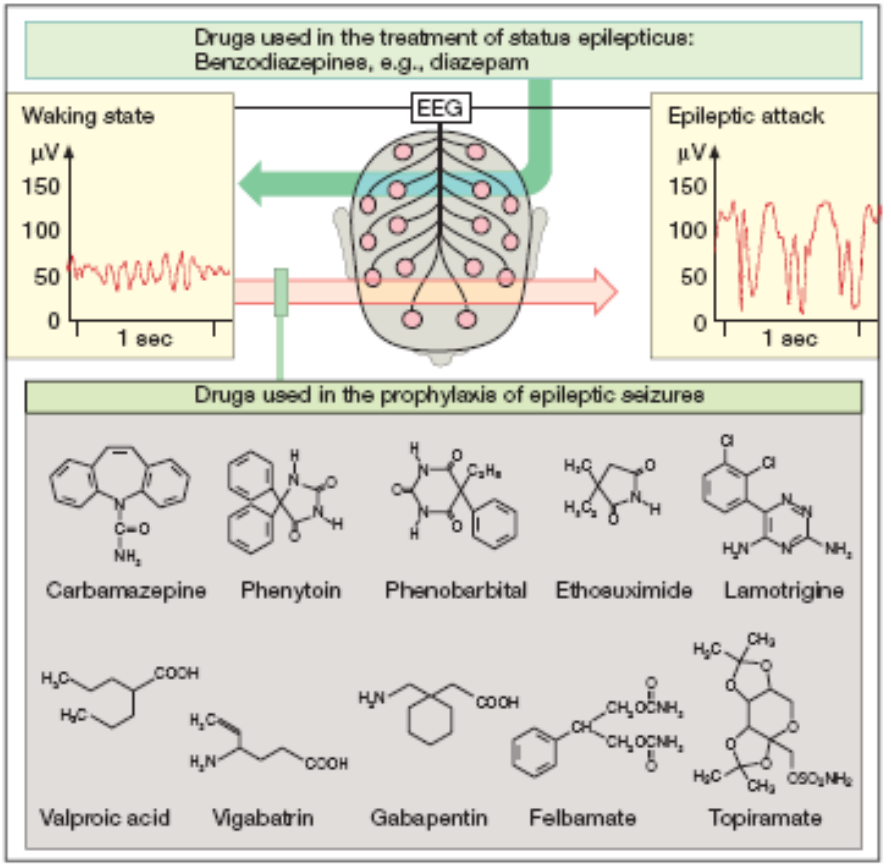
A. Action of the depolarizing muscle relaxant succinylcholine

EPILEPSIA

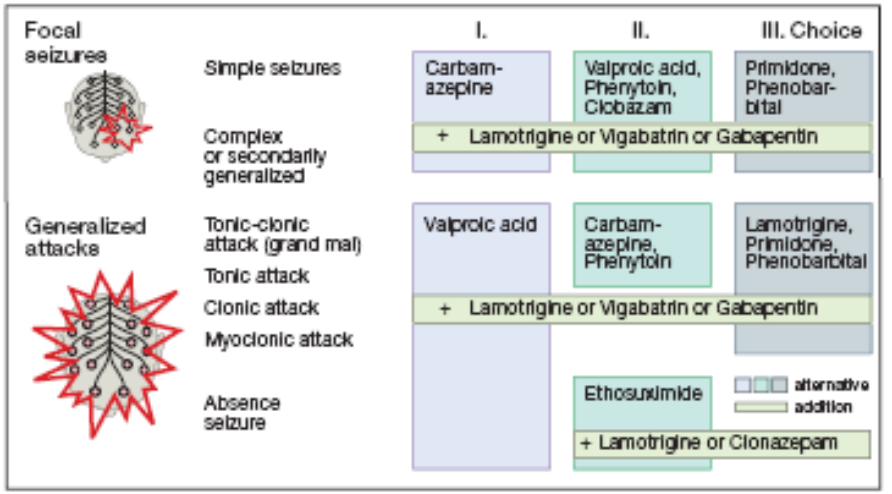
- *Primaria*
- *Secundaria*

Parcial/focal
(fenitoína, CBMZ)

Generalizada
- *T/C (CBMZ, fenitoína)*
- *Ausencia*
- *Mioclónica (valproato, CLZP)*
- *Febril (PB)*
- *Status epilepticus (DZP)*

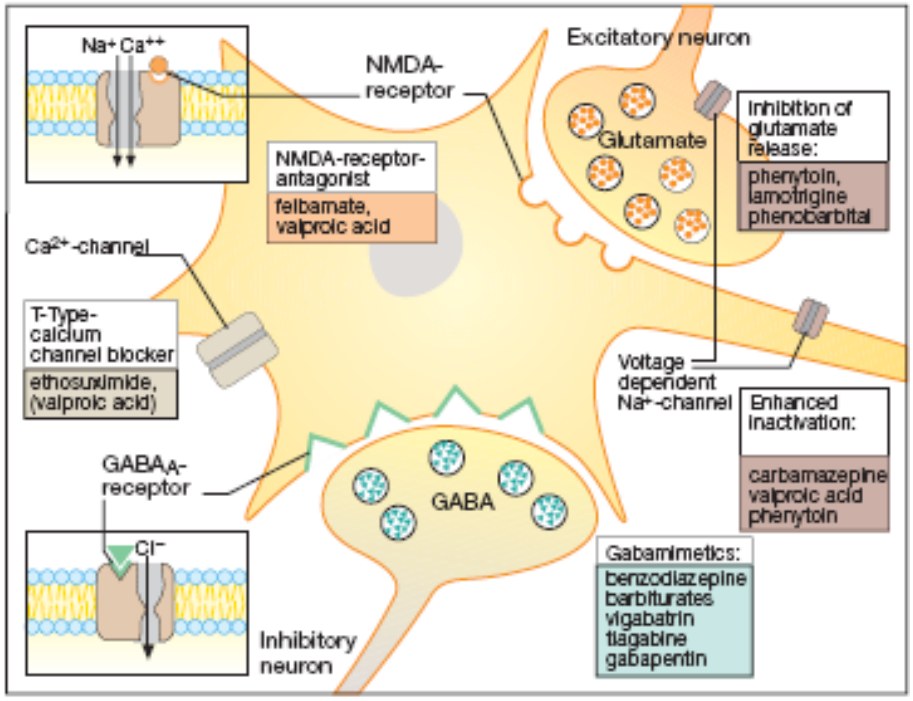


A. Epileptic attack, EEG, and antiepileptics

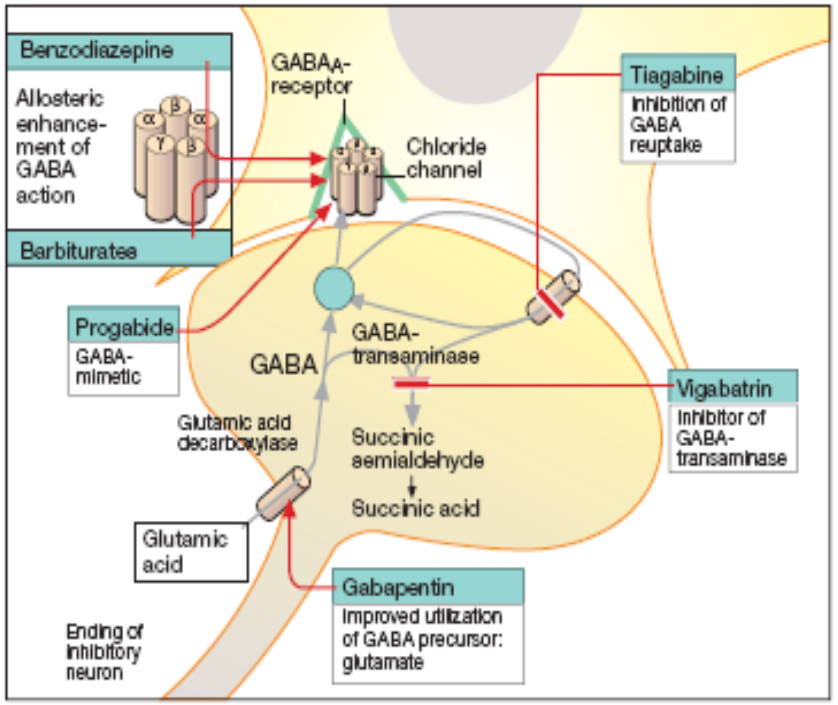


B. Indications for antiepileptics

Mecanismo de acción de los Antiepilépticos

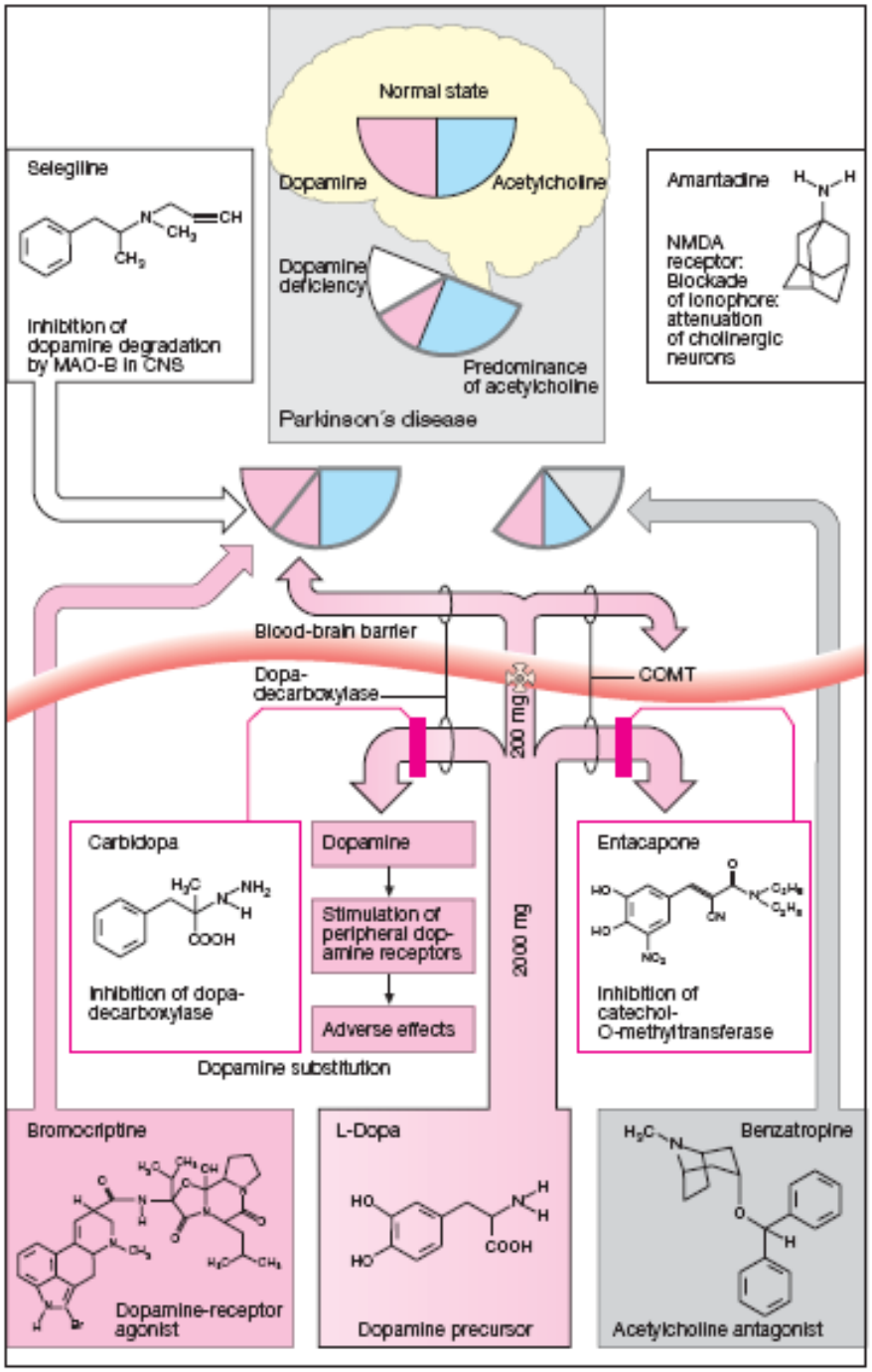


A. Neuronal sites of action of antiepileptics



B. Sites of action of antiepileptics in GABAergic synapse

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson



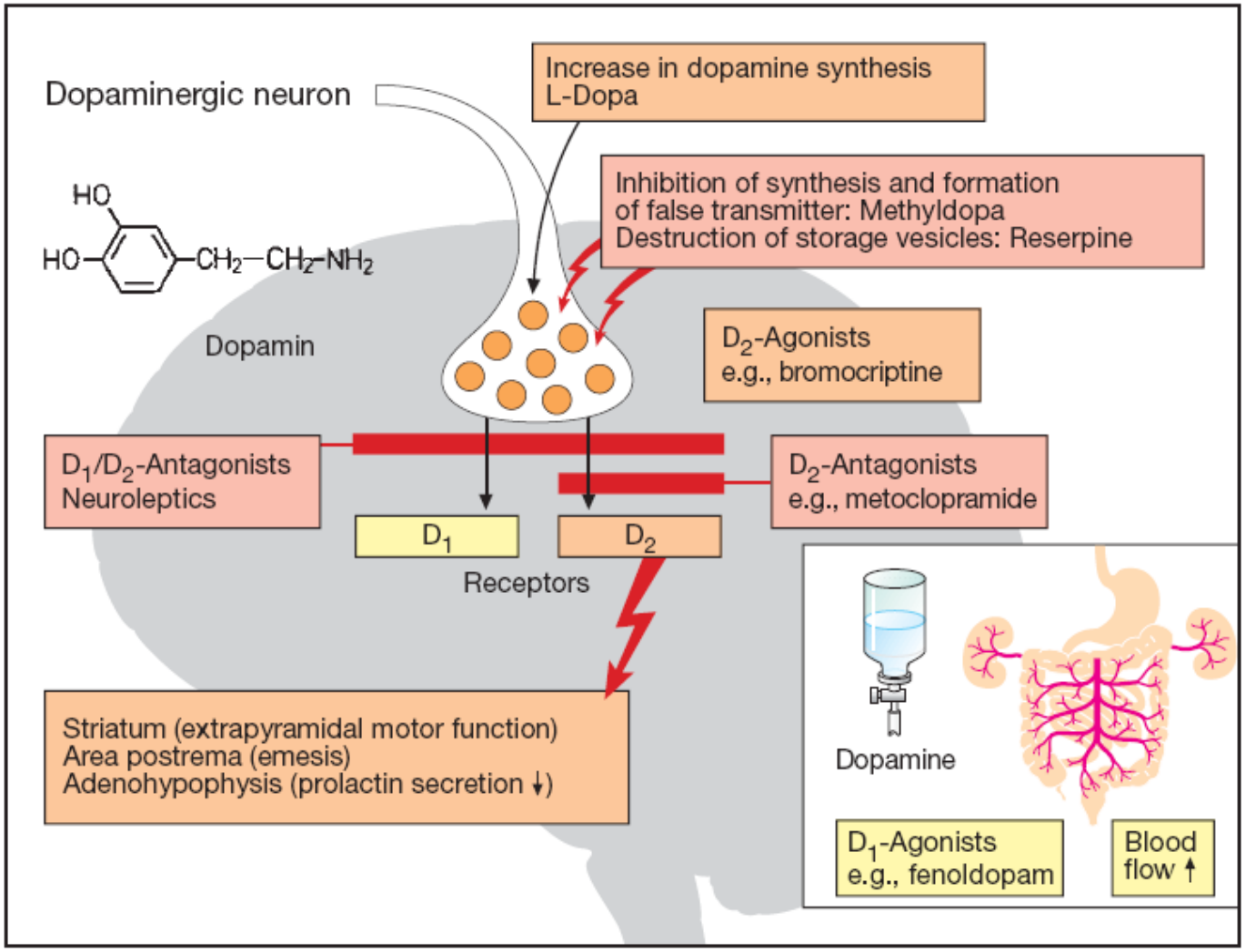
A. Antiparkinsonian drugs

Pero la dopamina tiene muchas otras funciones…

Psicofármacos:
Trastornos del estado de ánimo

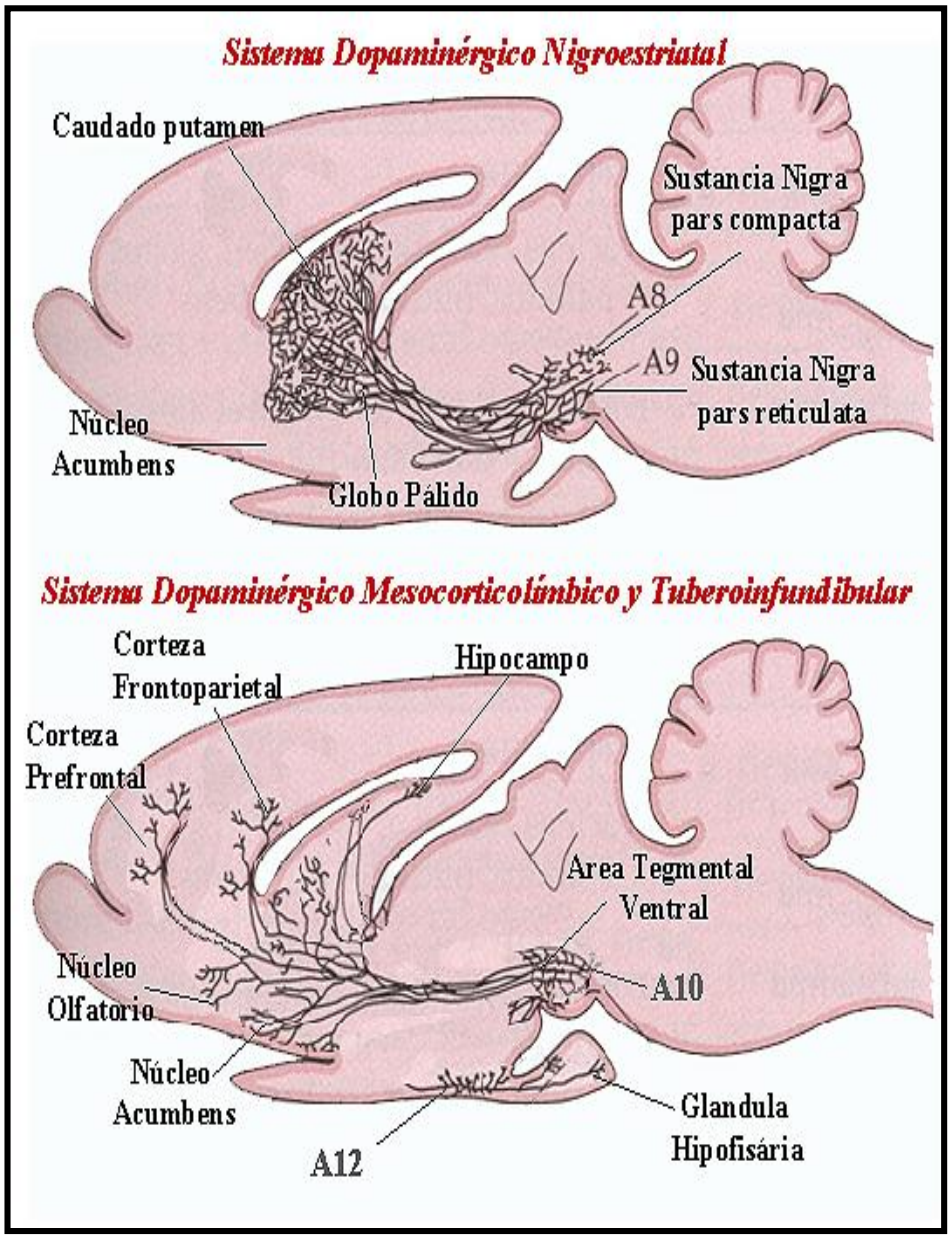
Aminas biógenas – proyecciones en telaraña en el SNC
- *Dopamina*
- *Acetilcolina*
- *Noradrenalina*
- *Serotonina*
- *Histamina*

Aminas biógenas: dopamina



A. Dopamine actions as influenced by drugs

Vías dopaminérgicas en los roedores



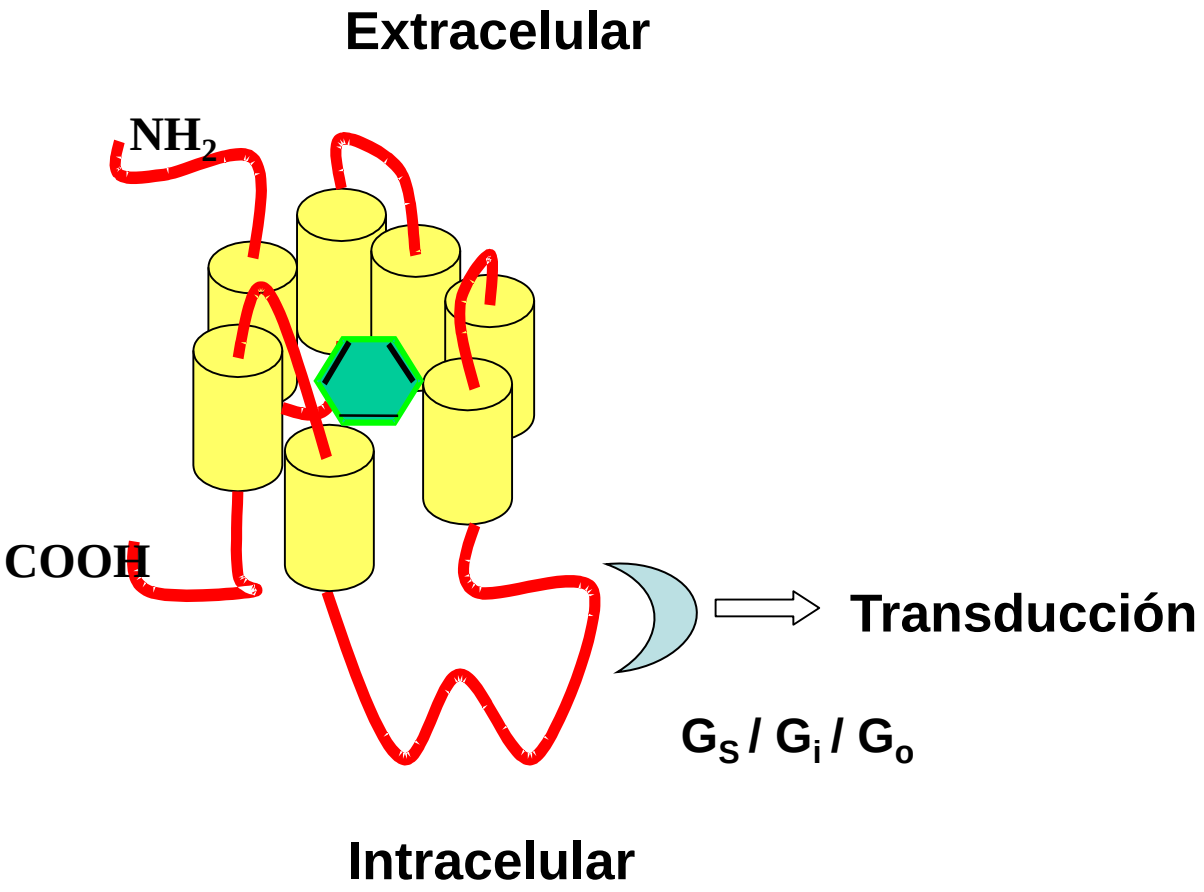
Receptores dopaminérgicos

Clasificación

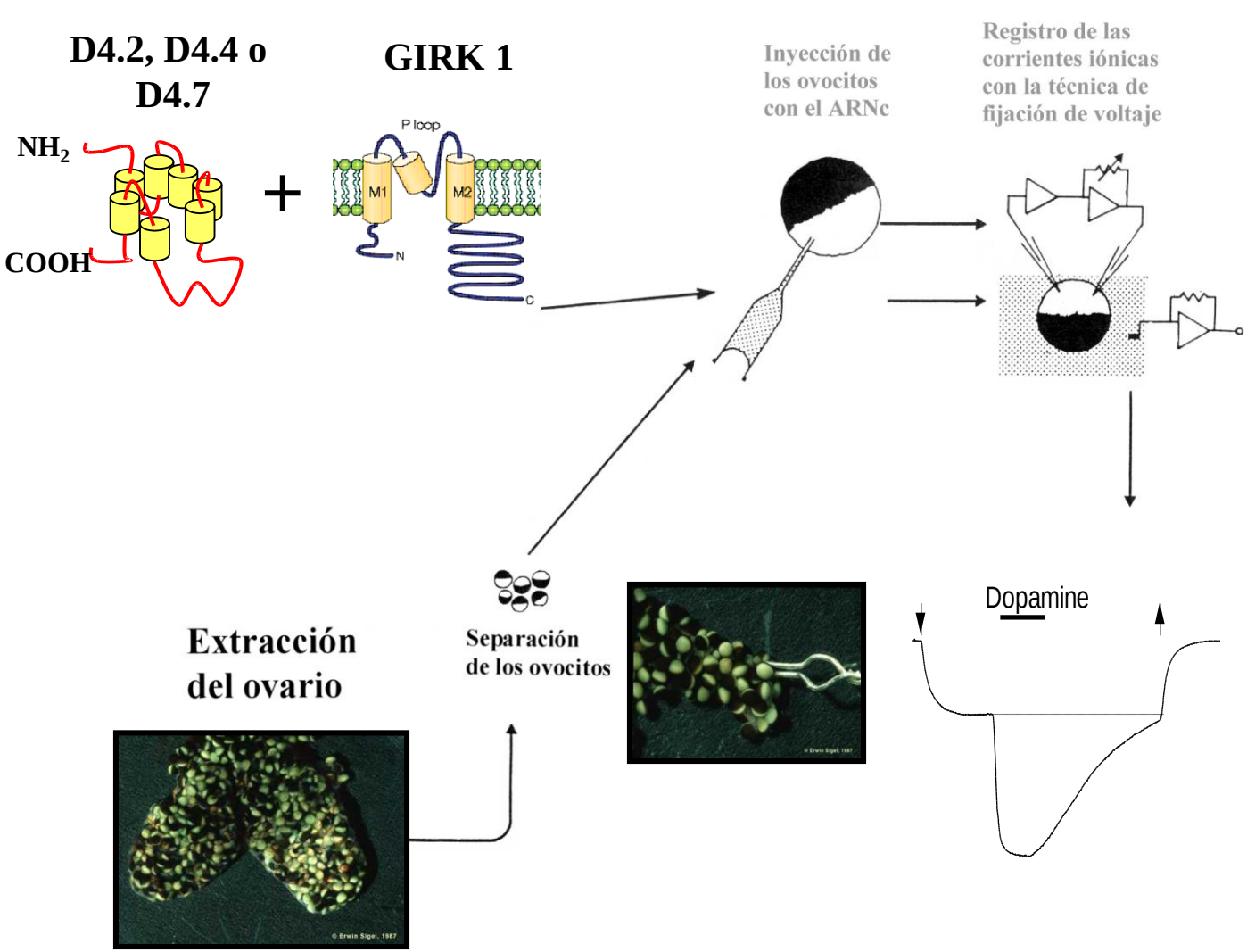
’70 a ’80	**D1**	**D2**
	↑ cAMP	↓ cAMP
’90	**Tipo D1**	**Tipo D2**
	D1 , D5	**D2, D3 , D4**
Agonistas	SKF38393	Quinpirol, clozapina, PD168077
Antagonistas	SCH-23390	Spiperona,haloperidol Sulpirida, PNU101387

Receptores dopaminérgicos

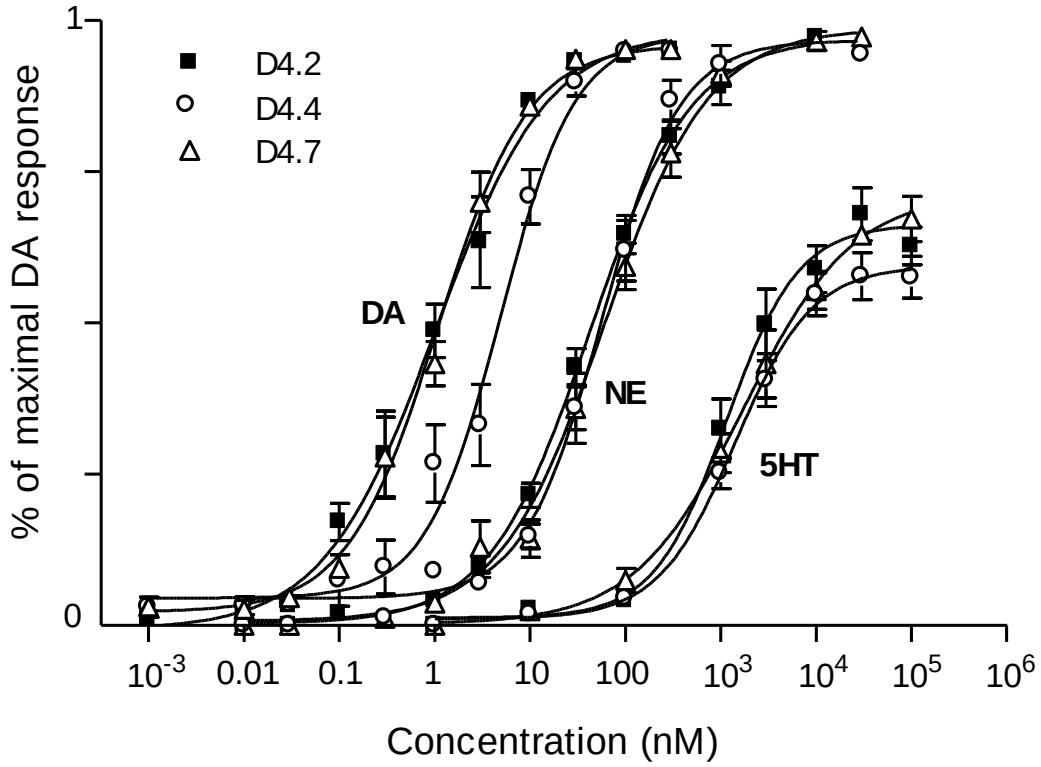
Estructura



Expresión de receptores en ovocitos de *Xenopus laevis*



Cómo es esa modulación?



Variantes	EC50	
	NE (nM)	5HT (µM)
D4.2	40.8 ±0.97	1.14±0.10
D4.4	43.5 ±1.76	1.42±005
D4.7	58.8 ±2.31	1.73±0.06

CONCLUSIONES

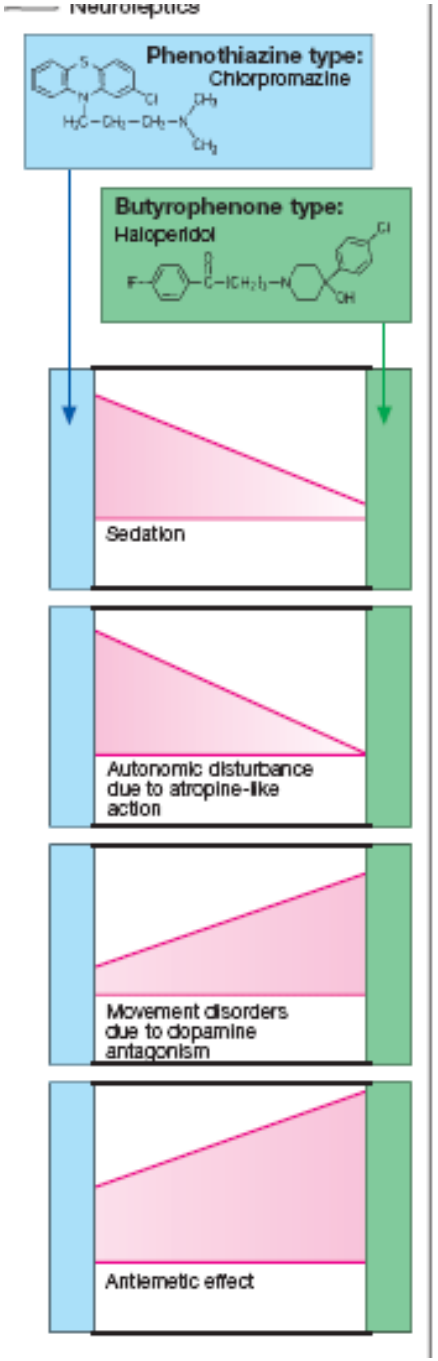
• Existen diferencias funcionales entre las variantes polimórficas del D4R (D4.2=D4.7≠ D4.4).

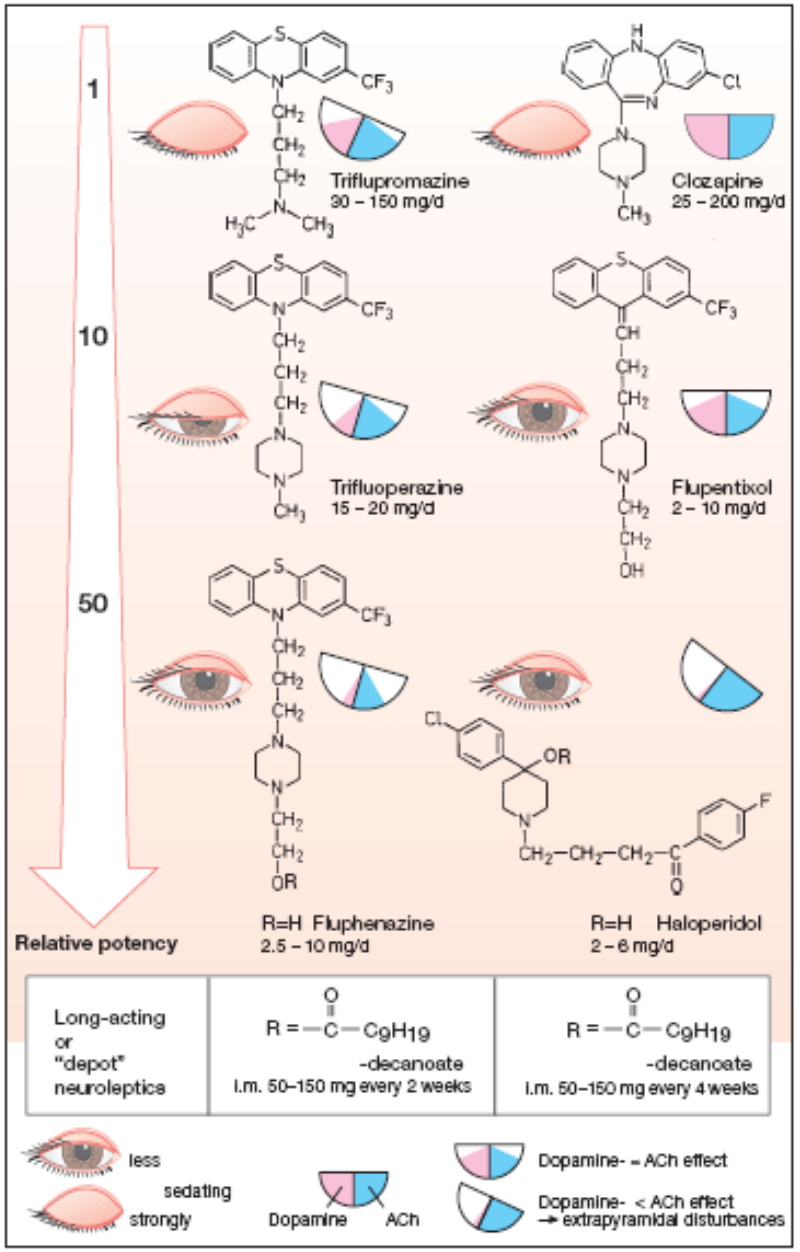
• Esas diferencias funcionales no parecen estar relacionadas con el largo del 3er loop intracelular.

• El D4R es activado por DA, pero también por NE y 5HT.

• NE y 5HT no parecen discriminar entre las diferentes variantes polimórficas del D4R

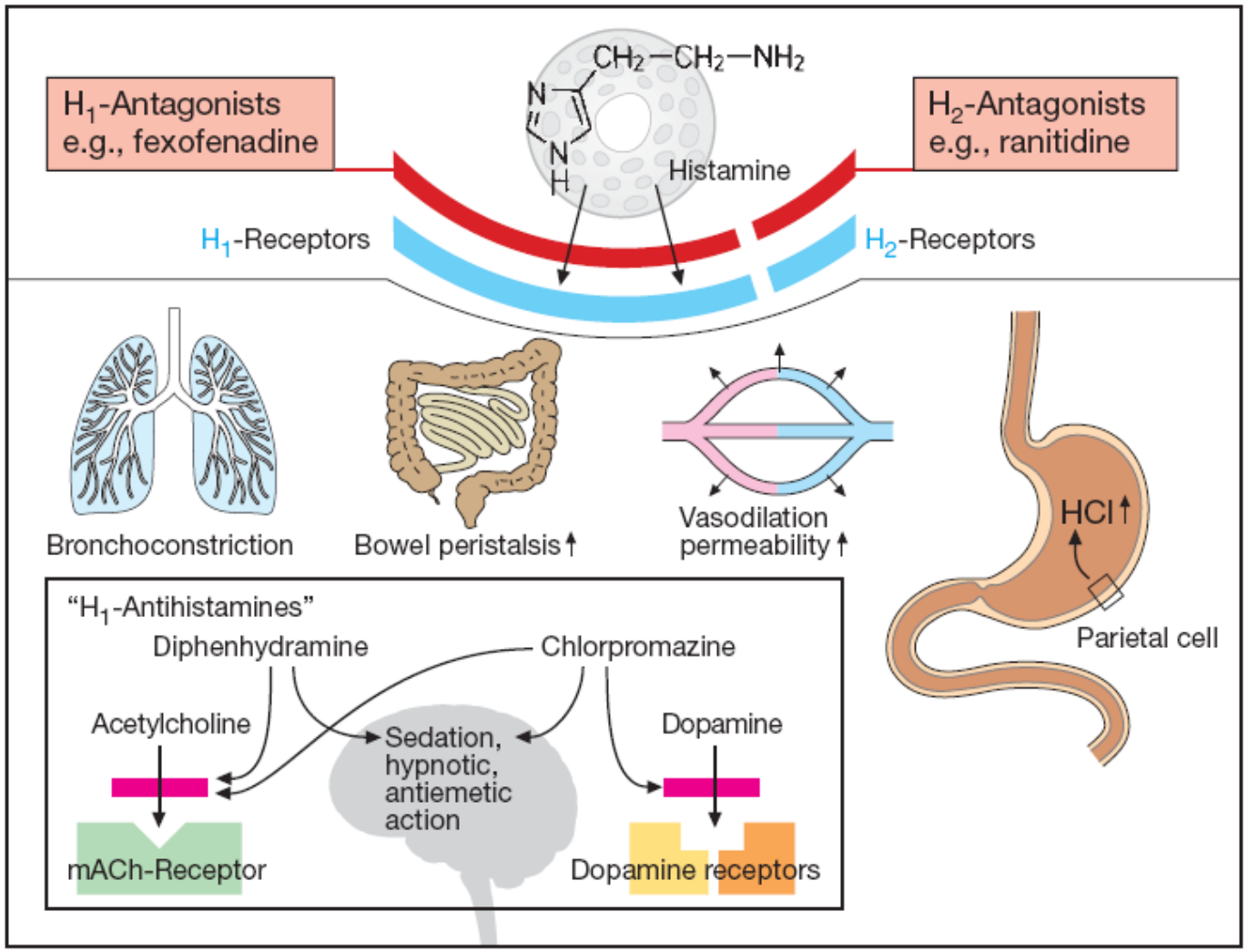
Antipsicóticos





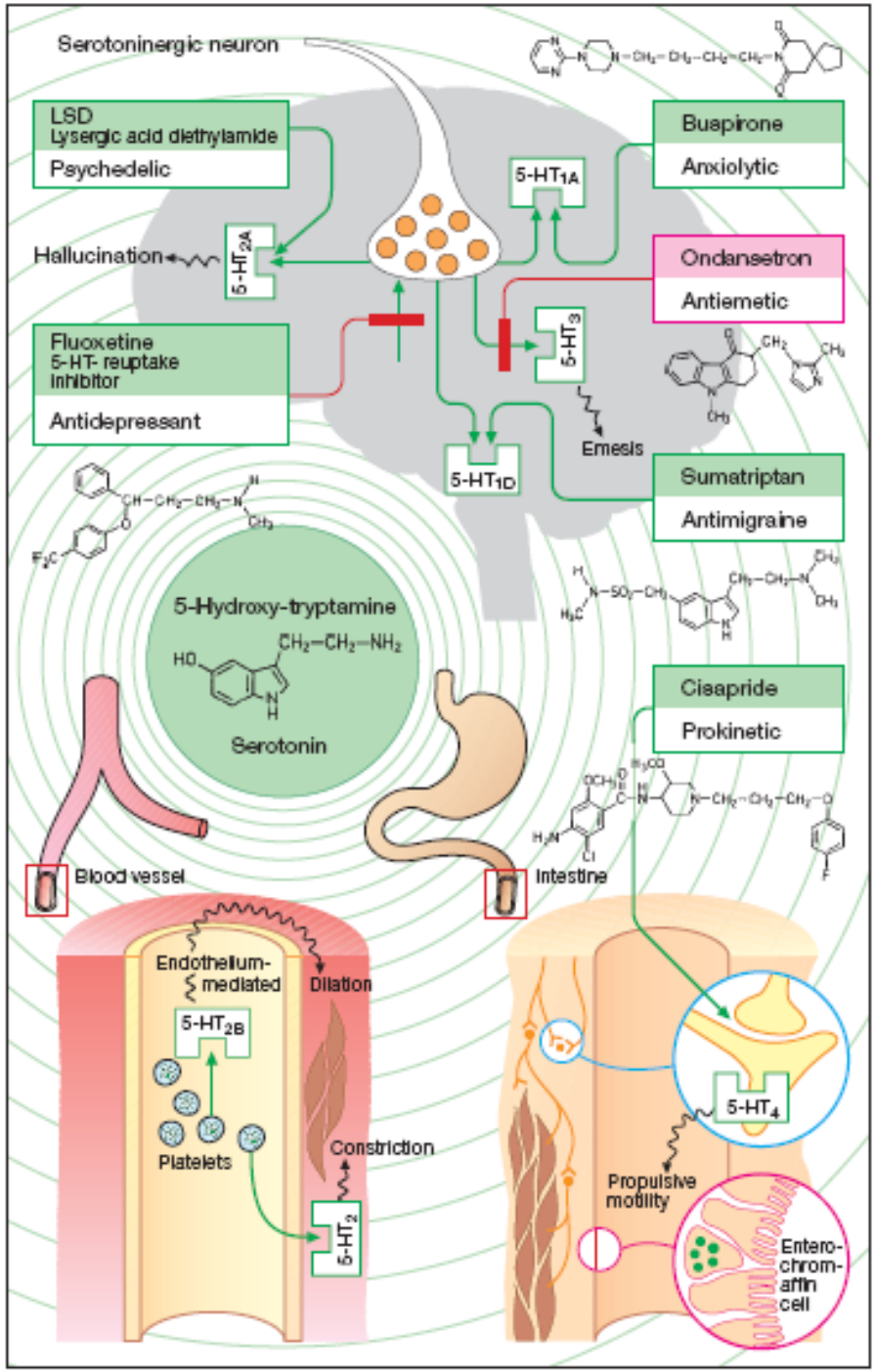
A. Neuroleptics: Antipsychotic potency, sedative, and extrapyramidal motor effects

Aminas biógenas: histamina



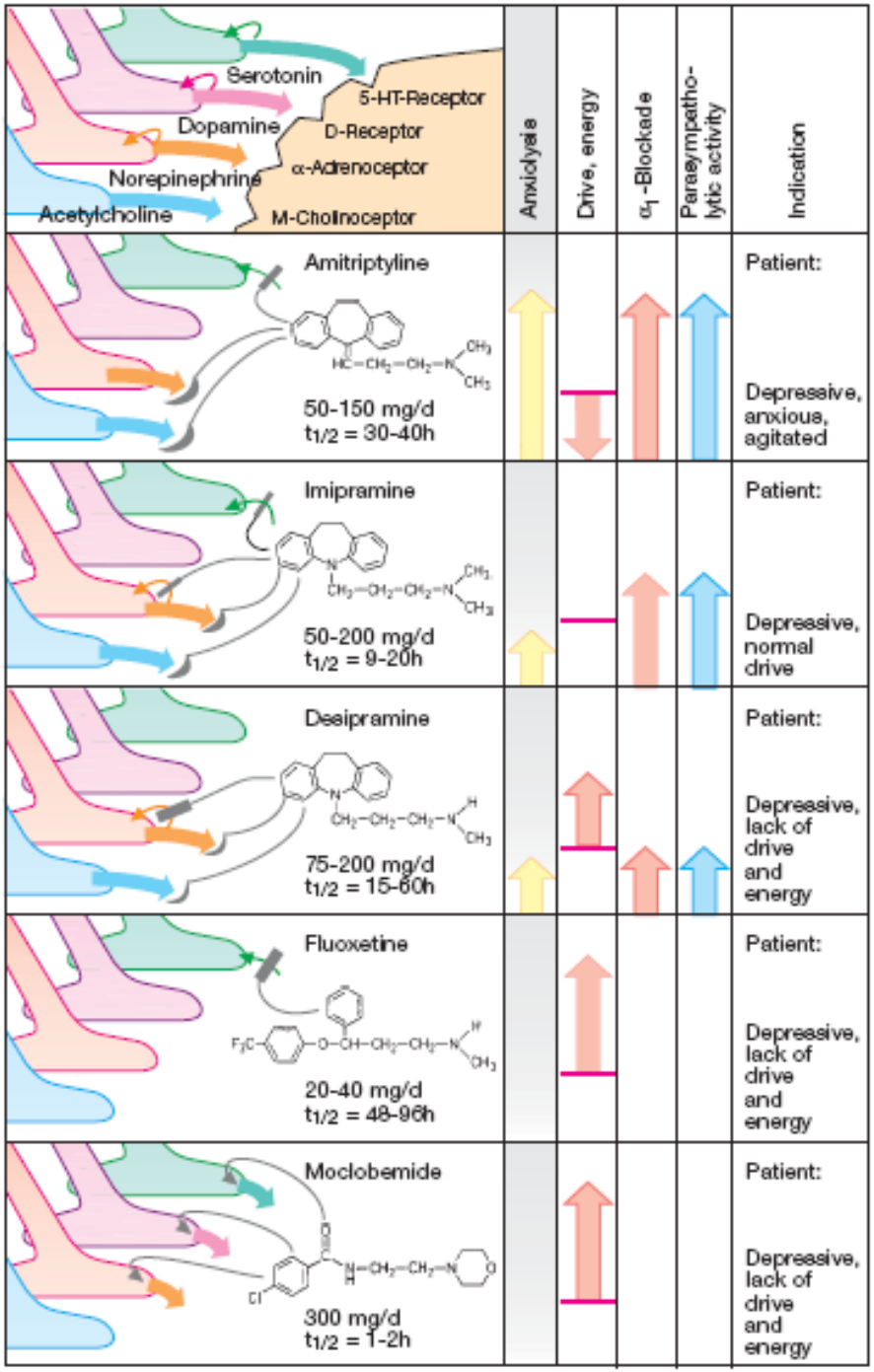
B. Histamine actions as influenced by drugs

Aminas biógenas: serotonina



A. Serotonin receptors and actions

Antidepresivos:
Tricíclicos
Inhibidores de uptake
IMAOs
Sales de litio



A. Antidepressants: activity profiles

ESTIMULANTES DEL CNS:

•Anfetamina (liberación de catecolaminas)
•Cocaína (inhibición de uptake)
•Nicotina (ganglios SNA, SNC)
•Metilxantinas: Teobromina
Teofilina, Cafeína (traslocación de calcio extracelular)

ALUCINÓGENOS:
•LSD (agonista 5-HT)
•THC (receptores)
•PCP (fenilciclidina, inhibidor de uptake DA, 5HT, NA)