



MÓDULO 1.

# Fundamentos del sistema nervioso y la mitocondria

## Introducción al sistema nervioso central

**Raquel García y Maria Cosp**

2021



<b>Bases estructurales de la neurobiología .....</b>	<b>4</b>
Estructura y función general del tejido nervioso.....	4
Tipos celulares.....	4
Morfología de la neurona.....	6
<b>Potenciales de membrana.....</b>	<b>6</b>
Potencial de membrana en reposo .....	6
Potencial de acción.....	7
<b>Sinapsis .....</b>	<b>9</b>
<b>Sistema nervioso central.....</b>	<b>11</b>
Sistema límbico .....	11
Corteza cerebral .....	16
<b>Neurotransmisores y sus receptores .....</b>	<b>17</b>
GABA .....	17
Glutamato .....	20
Acetilcolina .....	22
Dopamina .....	23
Noradrenalina y Adrenalina .....	30
Serotonina .....	31
<b>Apéndices.....</b>	<b>38</b>
Planos y cortes cerebrales.....	38
Lóbulos y áreas cerebrales .....	39
Resumen de los neurotransmisores más importantes del SNC.....	40
<b>Bibliografía .....</b>	<b>41</b>



# Bases estructurales de la neurobiología

## Estructura y función general del tejido nervioso

El tejido nervioso es un derivado ectodérmico, por tanto un tejido epitelial altamente especializado. No hay matriz extracelular, ya que el espacio extracelular está muy reducido (10 nm). A diferencia de otros tejidos epiteliales, este tejido está vascularizado pero nunca hay contacto entre el sistema vascular y las neuronas. Además, es un tejido con células excitables y responde a estímulos produciendo respuestas. El sistema nervioso comprende toda la masa de tejido nervioso presente en el organismo.

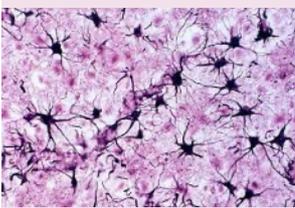
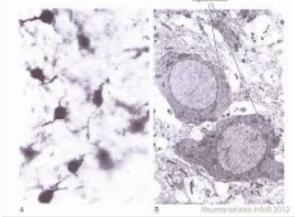
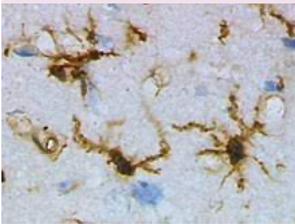
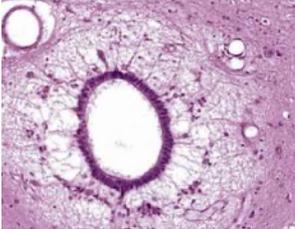
La función del tejido nervioso es la comunicación: recepción, generación y transmisión de señales. Las señales viajan por las neuronas en forma de corrientes iónicas (oscilaciones puntuales en la membrana) a lo largo de la superficie neuronal. La transmisión de estas señales de una neurona a otra se produce principalmente mediante receptores químicos acoplados a canales iónicos: sinapsis química.

La membrana celular de las neuronas (formada por una bicapa lipídica de fosfolípidos) garantiza la estructura y actividad eléctrica: soporta canales iónicos, proteínas de membrana, receptores de neurotransmisores y enzimas. Su composición es fundamental para garantizar la función cognitiva y emocional (muchas enfermedades del sistema nervioso tiene origen en alteraciones de la membrana neuronal).

## Tipos celulares

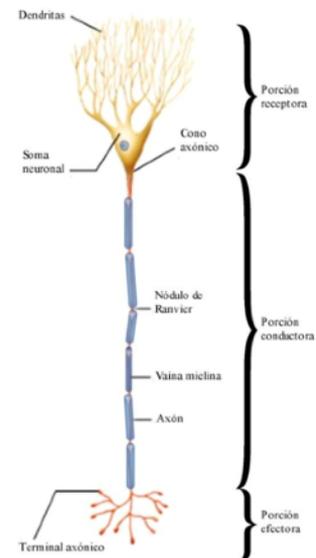
El tejido nervioso está constituido por neuronas y células de glía que se agrupan para formar el parénquima nervioso del sistema nervioso central, los ganglios y las terminaciones nerviosas.

- **Neuronas.** Son las unidades básicas del sistema nervioso ( $10^{10}$ - $10^{12}$ ).  
Generan y transmiten señales eléctricas (base de la función). Hay una gran diversidad morfológica, molecular (neuroquímica) y funcional.
- **Células de glía.** Rellenan los espacios entre las neuronas, haciendo de sostén, nutriendolas y modulando su función. Se diferencian 4 tipos: astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células ependimarias.

Células neurogliales		Estructura	Función
Asrocitos		Tienen cuerpos celulares pequeños y prolongaciones que se ramifican y extienden en todas las direcciones	Sostén, aislantes eléctricos, limitan la diseminación de los neurotransmisores, almacenan glucógeno, captan $K^+$ y fagocitan. Son la base anatómica de la barrera hematoencefálica.
Oligodendrocitos		Tienen cuerpos celulares pequeños y prolongaciones delicadas	Son los responsables de la formación de la vaina de mielina de las fibras nerviosas (las células de Schwann son las células mielinizantes del sistema nervioso periférico)
Microglía		Son las más pequeñas, están dispersas por todo el SNC. De sus cuerpos celulares se originan prolongaciones ramificadas con numerosas proyecciones	Están inactivas y proliferan en respuesta al daño o patología volviéndose activamente fagocíticas. Morfológicamente pasan de un estado ramificado a un fenotipo redondeado, similar al de los macrófagos.
Ependimarias		Forman una capa única de células cúbicas que poseen microvellosidades y cilias.	Revisten las cavidades del encéfalo y el conducto central de la médula espinal. Las cilias son móviles y contribuyen al flujo del líquido cefalorraquídeo.

## Morfología de la neurona

1. **Soma neuronal** (pericarion): Contiene el núcleo y ramificaciones (neuritas). Dos tipos: dendritas y axón.
2. **Dendritas**: Ramificaciones que emergen del soma. Se ramifican y adelgazan, normalmente con forma de Y. Patrón complejo y variable de ramificación. Contienen espinas dendríticas, protuberancias de las dendritas que son zonas de contacto sináptico.
3. **Axón**: Normalmente único. Emerge del soma o dendrita 1ª. Adelgazan pronto y mantienen un grosor constante y fino. Forman ramificaciones o colaterales axónicas.



## Potenciales de membrana

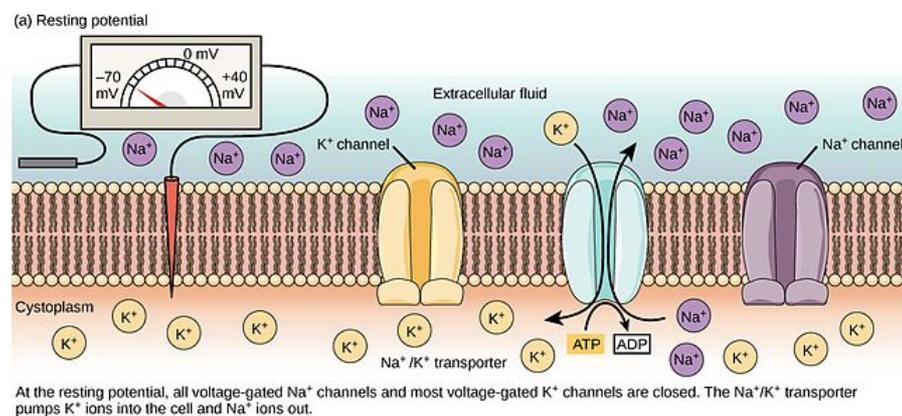
### Potencial de membrana en reposo

Como hemos dicho, las señales viajan por las neuronas en forma de cambios en el potencial eléctrico de sus membranas. Cuando la neurona está en reposo la distribución de los electrolitos a ambos lados de la membrana neuronal es asimétrica, de manera que se acumula un exceso de iones negativos (aniones) en el interior y un exceso de iones positivos (cationes) en el exterior. El efecto resultante es el establecimiento de un "potencial de membrana" entre el interior y el exterior de la célula. Los iones sodio, potasio y cloro (especialmente los dos primeros), son los que participan de manera importante en el desarrollo de los potenciales de membrana. Los principales factores que explican esta distribución asimétrica de los iones y el potencial negativo dentro de la célula son:

1. La actividad de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ : saca 3 iones  $\text{Na}^+$  e introduce únicamente 2 iones  $\text{K}^+$  (en cada ciclo se pierde una carga positiva dentro de la célula).

2. La membrana es más permeable al  $K^+$  que al  $Na^+$ , por lo que el  $K^+$  se mueve más fuera de la célula a favor de gradiente de concentración que el  $Na^+$ .
3. En el interior de la célula hay un exceso de proteínas y fosfatos orgánicos de carga negativa con respecto al exterior.

Todo esto hace que el potencial de membrana en reposo de las células nerviosas sea de **-70mV**.



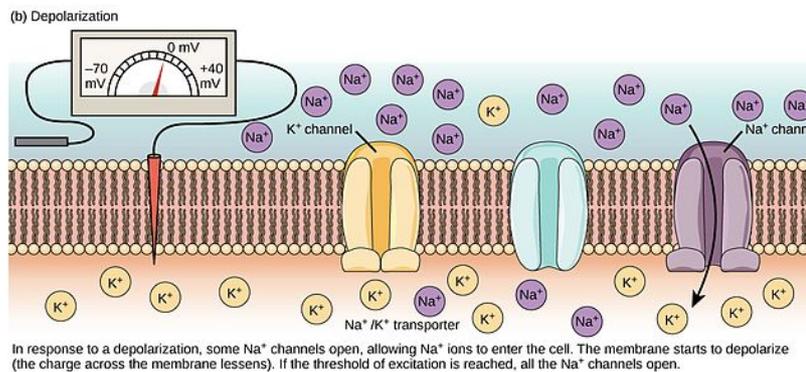
Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana, 2016

## Potencial de acción

Repasemos qué ocurre en la membrana de nuestras neuronas antes, durante y después de su activación:

1. **Reposo:** la célula en condiciones normales presenta un potencial de reposo negativo en la cara interna de la membrana y se dice que está polarizada (-70 mV).
2. **Potencial graduado:** tras la aplicación de un estímulo algunos canales del  $Na^+$  se abren, despolarizando a la célula.
3. **Potencial de acción:** si se alcanza el umbral de despolarización de disparo (del orden de 15-30 mV por encima del de reposo) se produce el potencial de acción que se transmitirá de forma autorregenerativa por toda la membrana. Se abren los canales de  $Na^+$  dependientes de voltaje, por lo que la membrana se vuelve

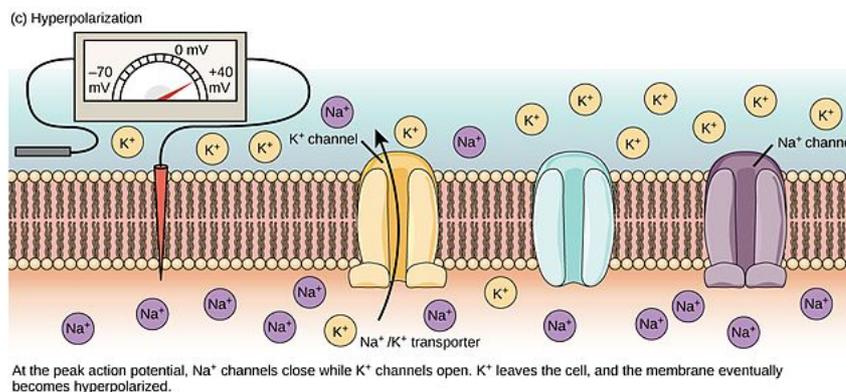
muy permeable a la entrada de  $\text{Na}^+$  y se produce la espiga de despolarización, el potencial se incrementa con rapidez en dirección positiva (se invierte).



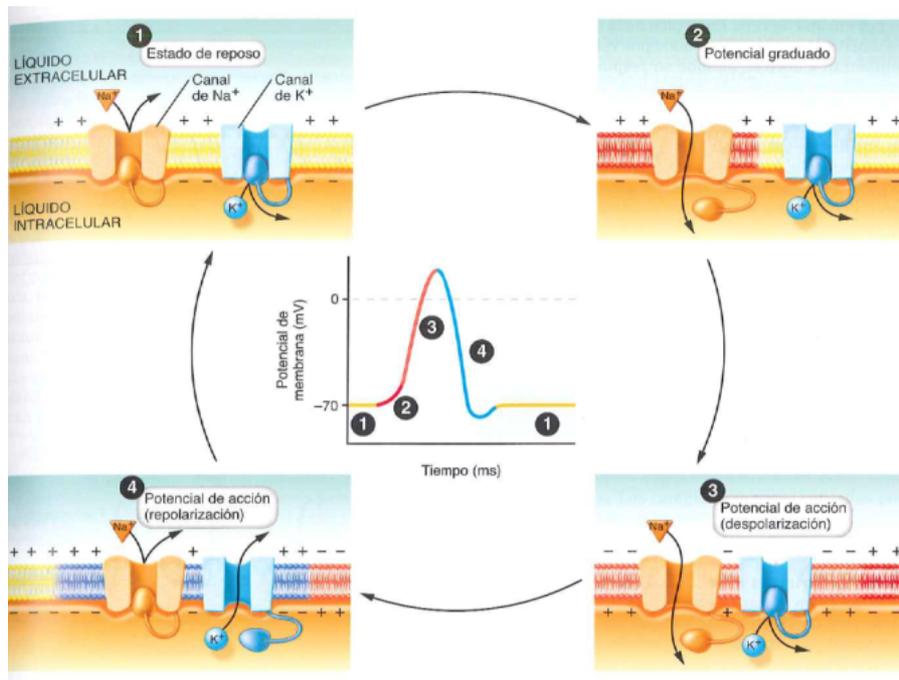
Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana, 2016

4. **Repolarización:** es la vuelta al estado de reposo. Se cierran los conductos de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje y se abren los de  $\text{K}^+$  por lo que salen los iones  $\text{K}^+$  fuera de la membrana. En ocasiones el potencial de membrana se hace aún más negativo de lo normal durante varios milisegundos después que ha terminado el potencial de acción (hiperpolarización) y es producido por el retraso del cierre de los canales de  $\text{K}^+$ .

Igual que el potencial de membrana se vuelve menos negativo dando lugar a un potencial activador, se puede volver aún más negativo si la estimulación que recibe la neurona es inhibitoria (**potencial inhibitorio**)



Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana, 2016



Bear Mark F Neurociencia La Exploracion Del Cerebro (3ed). El color de la membrana corresponde con el potencial de acción trazado.

## Sinapsis

Una **sinapsis eléctrica** es aquella en la que la transmisión entre la primera neurona y la segunda no se produce por la secreción de un neurotransmisor, como en las sinapsis químicas, sino por el paso de iones de una célula a otra a través de uniones gap o en hendidura (pequeños canales formados por el acoplamiento de complejos proteicos, basados en conexinas) entre células estrechamente adheridas. Son más rápidas que las sinapsis químicas pero menos plásticas.

La **sinapsis química** se establece entre células que están separadas entre sí por un espacio de unos 20-30 nanómetros (nm), la llamada hendidura sináptica.

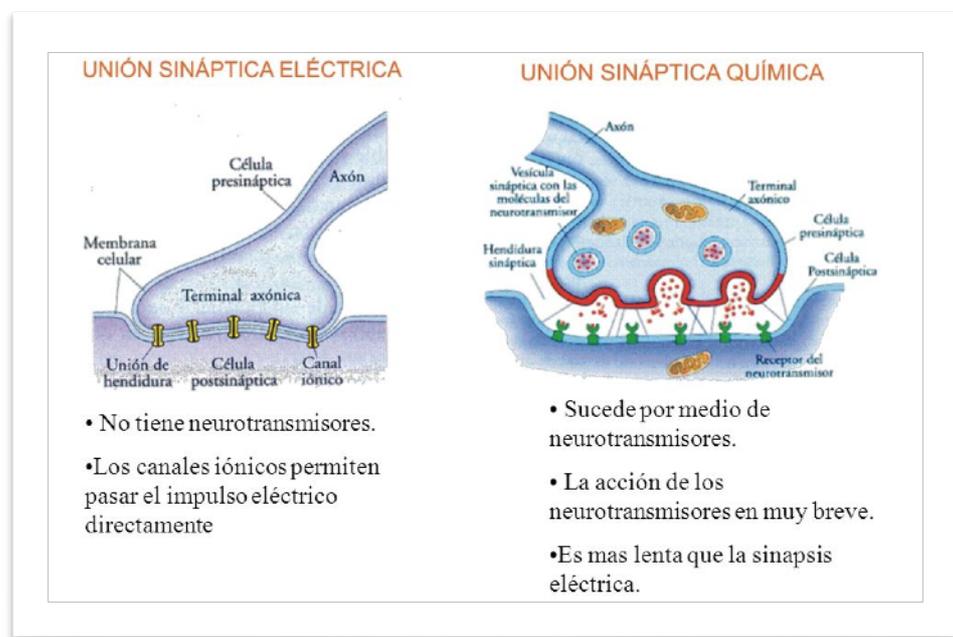
La liberación de neurotransmisores es iniciada por la llegada de un impulso nervioso (o potencial de acción), y se produce mediante un proceso muy rápido de secreción celular: en el terminal nervioso presináptico, las vesículas que contienen los neurotransmisores permanecen ancladas y preparadas junto a la membrana sináptica. Cuando llega un potencial de acción se produce una entrada de iones calcio a través de los canales de calcio dependientes de voltaje. Los iones de calcio inician una cascada de reacciones que terminan haciendo que las

membranas vesiculares se fusionen con la membrana presináptica y liberen su contenido a la hendidura sináptica. Los neurotransmisores liberados se unen a los receptores del lado opuesto de la hendidura y fuerzan la apertura de los canales iónicos de la membrana postsináptica, haciendo que los iones fluyan hacia o desde el interior, cambiando el potencial de membrana local. El resultado es *excitatorio* en caso de flujos de despolarización, o *inhibitorio* en caso de flujos de hiperpolarización. El que una sinapsis sea excitatoria o inhibitoria depende del tipo o tipos de iones que fluyen a través de los canales, que a su vez depende del tipo de receptores y neurotransmisores que intervienen en la sinapsis.

La suma de los impulsos excitatorios e inhibitorios que llegan por todas las sinapsis que se relacionan con cada neurona (1000 a 200.000) determina si se produce o no la descarga del potencial de acción por el axón de esa neurona.

Se distinguen tres tipos principales de transmisión sináptica; los dos primeros mecanismos constituyen las fuerzas principales que rigen en los circuitos neuronales:

- Transmisión excitadora: aquella que incrementa la posibilidad de producir un potencial de acción;
- Transmisión inhibitoria: aquella que reduce la posibilidad de producir un potencial de acción;
- Transmisión moduladora: aquella que cambia el patrón y/o la frecuencia de la actividad producida por las células involucradas.



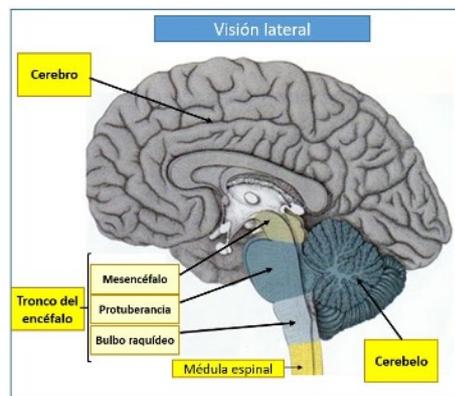
## Sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) se compone de:

- ENCEFALO

- Cerebro
- Cerebelo
- Diencéfalo
- Mesencéfalo
- Puente
- Bulbo raquídeo

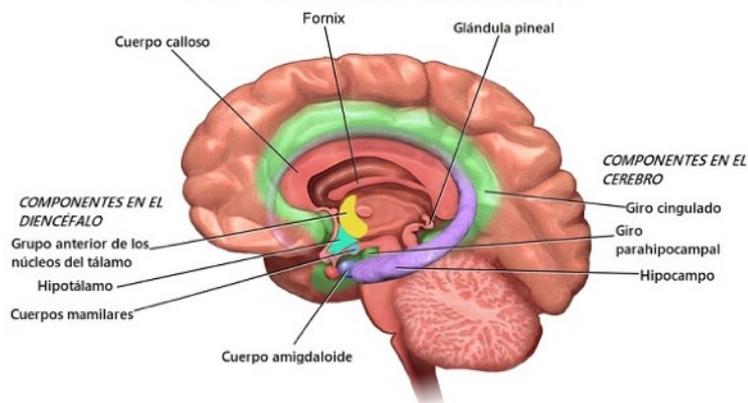
- MEDULA ESPINAL



## Sistema límbico

Responsable del procesamiento afectivo de los estímulos. Está involucrado en la memoria, emociones, motivación, conducta, iniciativa y aprendizaje. Formado por un conjunto de estructuras evolutivamente muy primitivas cuya función principal es la de la supervivencia de la especie.

## El Sistema Límbico



<https://www.lifeder.com/sistema-limbico/>

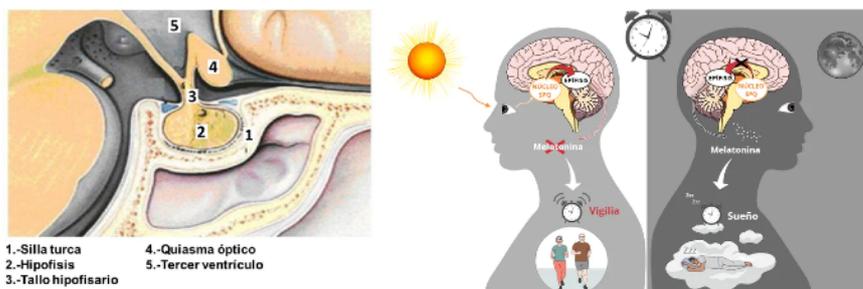
Algunas de las áreas cerebrales que forman parte del sistema límbico son:

**Hipocampo:** Se sitúa en la parte media del lóbulo temporal y se comunica con la corteza cerebral, el hipotálamo y la amígdala. Es la principal estructura cerebral implicada en la memoria y el aprendizaje. También es la estructura encargada de la orientación espacial y el reconocimiento del entorno. Como veremos más adelante, es extremadamente sensible a los efectos del estrés y el aumento de cortisol.

**Hipotálamo:** Se sitúa en la parte inferior del tálamo. Está en contacto con muchas estructuras: lóbulos frontales, médula espinal, hipocampo, hipófisis, amígdala... Es la estructura responsable de mantener la homeostasis de nuestro organismo (temperatura, volemia, presión sanguínea, salinidad, acidez sanguínea, nivel de oxígeno, glucemia...). La regulación hipotalámica de la homeostasis se inicia con la transducción de señales (olfativas, visuales, térmicas, hormonales, etc.). Entonces, el hipotálamo genera diferentes respuestas para devolver los parámetros desequilibrados a sus valores óptimos. Estas respuestas pueden ser humorales (inhibiendo o estimulando la liberación de hormonas hipofisiarias, ej: liberación de TSH si hace frío), visceromotoras (a través del SNA, ej: tiritar si hace frío aumentando la actividad simpática) y conductuales (ej: motivar a una conducta de movimiento si hace frío o comer si tengo hambre).

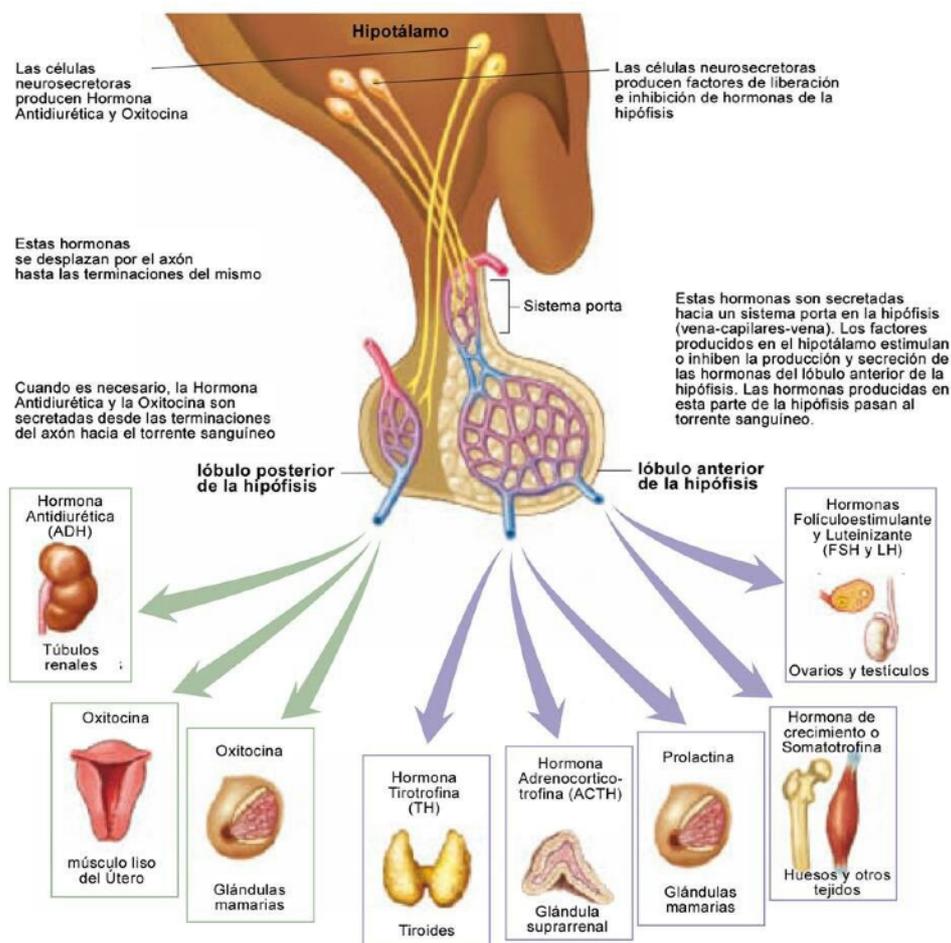
Un grupo importante de células del hipotálamo forman el **núcleo supraquiasmático (NSQ)** que reciben inervación directa de la retina y actúan sincronizando los ritmos circadianos con el ciclo de luz y oscuridad mandando

señales a la glándula pineal (epífisis) que es la responsable de la liberación de melatonina.



<https://theconversation.com/la-glandula-pineal-el-enigmatico-relojero-del-sueno-156661>

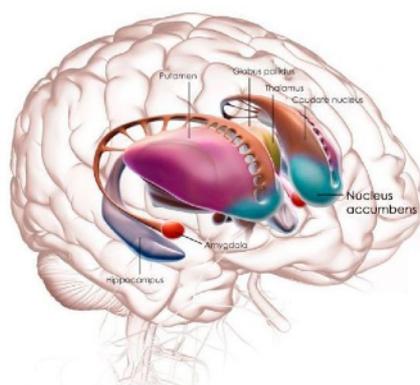
Otro grupo importante son las **células neurosecretoras** que liberan neurohormonas que actuarán sobre la hipófisis (pituitaria) produciendo la activación de diferentes rutas que garantizan la estabilidad de nuestro organismo.



Por otro lado, las **neuronas del núcleo arqueado** del hipotálamo tienen receptores para la leptina (liberada por los adipocitos) que regulan la masa corporal disminuyendo la sensación de apetito e incrementando el gasto energético y para la grelina (liberada por el estómago cuando este está vacío) que estimulan el apetito y el consumo de alimentos.

**Pituitaria o hipófisis:** se la conoce como glándula "maestra" del cuerpo ya que regula muchos procesos vinculados con el control del estrés (eje HPA), hormonal, de crecimiento y tiroidal. Está estrechamente relacionada con la función hipotalámica.

**Amígdala:** se trata de una estructura muy primitiva es por ello que su estimulación se asocia con conductas variables evolutivamente destinadas a la mera perpetuación de la especie. La estimulación de diversos grupos amigdalinos es capaz de dar patrones de cólera, huida, castigo, dolor intenso y miedo. La activación de otros núcleos genera reacciones de recompensa y placer. La excitación de otras zonas de la amígdala puede provocar diversas actividades sexuales como erección, movimientos de cópula, eyaculación, ovulación, actividad uterina y parto prematuro. También cumple una función clave en la codificación emocional de los estímulos ambientales y es el lugar donde se integran las respuestas de ira o temor relacionadas con la ansiedad. Madura totalmente a los 21 años.



<https://www.psicoactiva.com/blog/nucleo-accumbens-anatomia-funcion/>

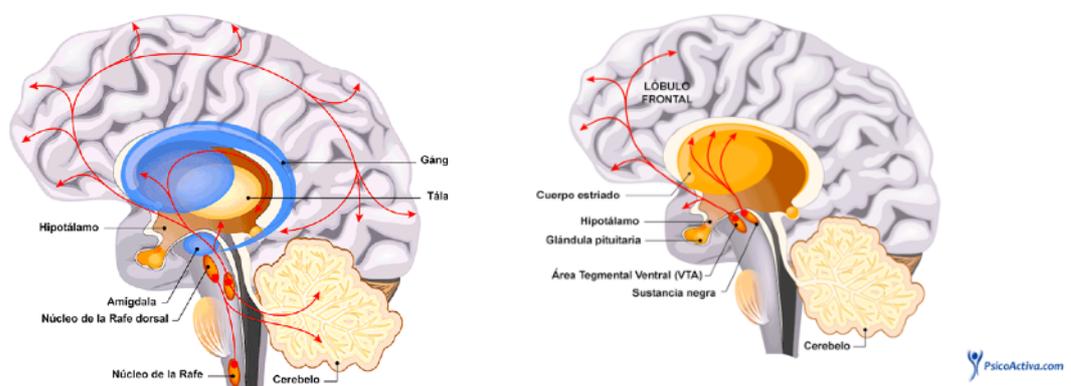
**Núcleos del Rafe:** son conjuntos de neuronas que se encuentran en la línea media del tronco encefálico. Contiene los cuerpos de las neuronas productoras de serotonina que proyectan hacia la corteza cerebral y hacia la médula. Actúan

también sobre la amígdala frenando el miedo, la ansiedad, la compulsión y la agresividad. Estos núcleos también están implicados en el control del sueño-vigilia y el dolor.

**Área tegmental ventral (VTA):** se encuentra en el mesencéfalo, muy cerca de la sustancia negra. Está formada por neuronas dopaminérgicas que proyectan hacia el núcleo accumbens en el prosencéfalo. El núcleo accumbens a su vez conecta con otras estructuras como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Estas vías dopaminérgicas están implicadas en los sistemas de "recompensa" que refuerzan determinadas conductas adaptativas, de forma que los animales se motivan para la realización de conductas que estimulan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Conductas que en un principio sirven para preservar la supervivencia.

Sin embargo, las conductas asociadas con la administración de sustancias que actúan estimulando fuertemente la liberación de dopamina en esta vía, como son las drogas adictivas (cocaína, heroína, nicotina) resultan también altamente reforzadas. Esto explica la conducta de los animales de laboratorio que tienen que recibir una descarga eléctrica dolorosa para recibir una droga y aún así siguen queriendo recibir la droga o porque las personas adictas a las drogas sufren pérdidas personales tremendas para conseguir drogarse.

El sistema de recompensa también influye sobre la memoria y el aprendizaje, ya que el individuo recuerda y repite las acciones que le generan placer, y evita aquellas que le producen una sensación desagradable.



<https://www.psicoadictiva.com>

## Corteza cerebral

Es la parte más evolucionada del sistema nervioso central y la más grande del cerebro. Su papel se fundamenta en la gestión de la memoria, la conciencia, el lenguaje y el pensamiento.

**Corteza prefrontal:** esta estructura cerebral nos diferencia del resto de primates en cuanto a su mayor expansión. Es la estructura que define nuestra personalidad y raciocinio. Gracias a sus funciones podemos elaborar juicios, planificar, focalizar nuestra atención y concentrarnos, integrar sentimientos, controlar nuestros impulsos...

**Corteza cingulada anterior:** contiene núcleos determinantes en la motivación y procesamiento de las emociones

## Neurotransmisores y sus receptores

Principales neurotransmisores		
Aminoácidos	Aminas	Péptidos
Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)	Acetilcolina (Ach)	Colecistocinina (CCK)
Glutamato (Glu)	Histamina	Encefalinas
Glicina (GLY)	Adrenalina*	Neuropéptido Y
	Dopamina*	Sustancia P
	Noradrenalina (NA)*	Hormona liberadora de tirotropina
	Serotonina (5-HT)**	Polipéptido intestinal vasoactivo

\*catecolaminas

\*\*indolamina

En esta clase, hablaremos solo de los NT que mayor impacto tienen en el SNC a nivel emocional y que son los que un farmacéutico de mostrador debe conocer para “detectar y comprender” a los clientes/pacientes. No se trata de tener conocimientos profundos de neurología sino de las aplicaciones prácticas.

### GABA

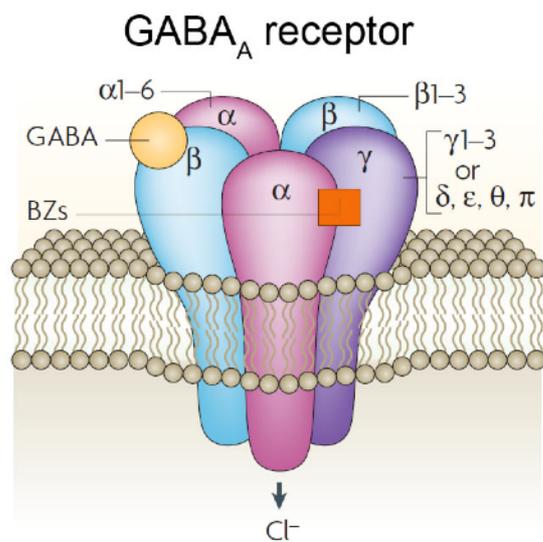
GABA es el acrónimo de ácido gamma aminobutírico y es el NT inhibitorio de la actividad de la corteza cerebral mas importante del SNC.

Fue descubierto al 1950 por Roberts y Frankel pero hasta el 1957 no se conoció su mecanismo de acción y desde entonces que es uno de los mas estudiados.

Es el resultado de la conversión del ácido glutámico (que a su vez proviene de la glutamina) a partir de la acción de la enzima glutamato descarboxilasa. Su función es la de reducir los niveles de estrés fisiológico (un déficit en el mismo puede asociarse a la aparición de trastornos de la ansiedad o del estado de ánimo). También actúa después de una intensa actividad simpática para recuperar el cuerpo y llegar a la homeostasis (relajación y sedación).

La inhibición sináptica cerebral se debe regular estrechamente. Un exceso provoca pérdida de consciencia y coma, y un déficit provoca convulsiones. Se ha visto que este neurotransmisor es esencial para la memoria y la cognición ya que su déficit produce disfunción y daño en el hipocampo y corteza prefrontal.

El GABA media la mayoría de las inhibiciones sinápticas en el SNC y la glicina la mayoría del resto. La mayor parte de las acciones fisiológicas del GABA son mediadas por receptores GABA<sub>A</sub>. GABA<sub>A</sub> es un canal iónico de cloro controlado por ligando, formado por subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Cuando el GABA se uno a su lugar de unión en el receptor GABA<sub>A</sub>, éste se abre y deja pasar selectivamente iones cloruro y en menor grado a los iones bicarbonato.



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

El receptor GABA<sub>A</sub> tiene, además del lugar de unión al GABA, otros lugares donde diversas sustancias pueden modular drásticamente su función. Por ejemplo, las **benzodiazepinas y los barbitúricos** se unen a un sitio diferente en la cara externa del canal. Por sí mismos, estos fármacos prácticamente no afectan al canal. Pero cuando está presente el GABA, las benzodiazepinas incrementan la frecuencia de apertura del canal, mientras que los barbitúricos incrementan la duración de la

apertura. El resultado es una mayor corriente inhibidora de Cl<sup>-</sup> y potenciales postsinápticos inhibitorios mayores.

Otra sustancia que también potencia la función del receptor de GABA<sub>A</sub> es el etanol, la forma del **alcohol** que está presente en las bebidas alcohólicas.

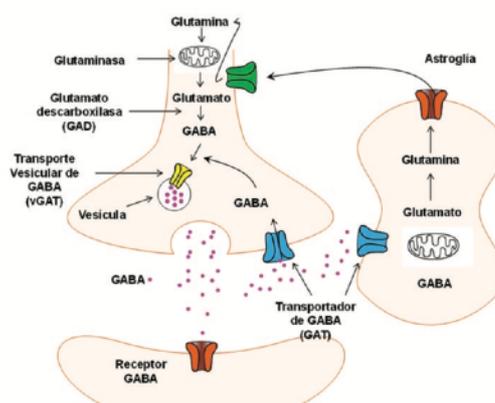
El receptor GABA<sub>A</sub> no evolucionó presentando estos sitios de unión moduladores para permitir el efecto de los fármacos y drogas, si no que deben existir sustancias naturales que se unan a los sitios de acción de las benzodiazepinas y barbitúricos, el problema es que es difícil identificarlos. Los neuroesteroides (metabolitos naturales de las hormonas esteroideas) parecen ser alguno de los candidatos naturales que modulan este receptor.

### Funciones “terapéuticas” del GABA

- Control de la **ansiedad y miedo**: los trastornos de ansiedad pueden deberse a una alteración del mecanismo gabaérgico que no permite al individuo regular las respuestas emocionales (o físicas) ante un estado de alarma o estrés. En la situación de miedo, pánico o estrés agudo, la corteza prefrontal y la amígdala están altamente implicadas. En una situación normalizada, para controlar el estímulo estresante y volver a la normalidad (después de la reacción), el GABA de las neuronas gabaérgicas de la corteza actúa sobre sus receptores situados en las neuronas de la amígdala, lo que se traduciría en una respuesta inmediata de relax post estrés: reducción de la sudoración, taquicardia, taquipnea y ansiedad.
- GABA y **depresión**: existen estudios que demuestran que el GABA no solo está vinculado con la ansiedad y el miedo sino que influye en los estados del ánimo, en concreto en la gestión de la depresión mayor. Distintos estudios de neuroimagen han demostrado que en esta patología los niveles de GABA estaban fuertemente disminuidos en distintas áreas cerebrales (en la depresión mayor coexisten tristeza, con nerviosismo y ansiedad).
- GABA y **sueño**: el hipotálamo es una zona cerebral que acumula gran número de neuronas gabaérgicas y éstas se activan intensamente durante el sueño profundo (ondas lentas). Al parecer, el GABA puede inducir un estado de sueño mediante la inhibición de estructuras cerebrales vinculadas con la vigilia, por eso se denomina el segundo oscilador del sueño (el primero es la melatonina).

- GABA y **adicciones**: las adicciones alteran el sistema de recompensa y esto sucede cuando ciertas estructuras cerebrales se activan ante una circunstancia motivadora (con el impulso de la dopamina) de una forma desorganizada y sin control. Los receptores del GABA<sub>B</sub> están siendo estudiados como elementos de mediación y regulación inhibitoria del centro de la recompensa.

## Glutamato



Cedillo-Zavaleta et al., 2018

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central, y es liberado tanto por neuronas como por las células de la glía. Las vías glutamatérgicas están implicadas en la plasticidad neuronal, en la memoria y el aprendizaje, así como en otras funciones complejas.

Desempeña un papel fundamental en la neurología clínica, ya que las concentraciones extracelulares elevadas de este neurotransmisor, liberadas como resultado de una lesión nerviosa, son tóxicas para las neuronas. A su vez, al ser precursor de GABA, niveles bajos generan ansiedad, insomnio, depresión y esquizofrenia.

El glutamato es un aminoácido no esencial que no atraviesa la BHE y por lo tanto, debe ser sintetizado en las neuronas por la glutaminasa a partir de la **glutamina** (principalmente) liberada por las células gliales. GABA se sintetiza también en esta ruta por la glutamato descarboxilasa. Es importante tener suficiente reserva de glutamina para la síntesis de estos dos neurotransmisores.

El déficit de glutamina produce: problemas de concentración, fatiga mental, menor capacidad de alerta, menos memorización y aprendizaje, ansiedad y estrés, y distimia.

Distinguimos dos tipos de receptores para el glutamato: los canales iónicos dependientes de glutamato (NMDA-R, AMPA-R y receptores de kainato) y los receptores metabotrópicos.

Dentro de los canales iónicos dependientes de glutamato distinguimos 3 tipos acuñados según el nombre de sus agonistas selectivos. Los canales dependientes de AMPA y NMDA median gran parte de las sinápsis excitatorias de cerebro; los receptores de kainato también median la neurotransmisión pero su función no se conoce con exactitud.

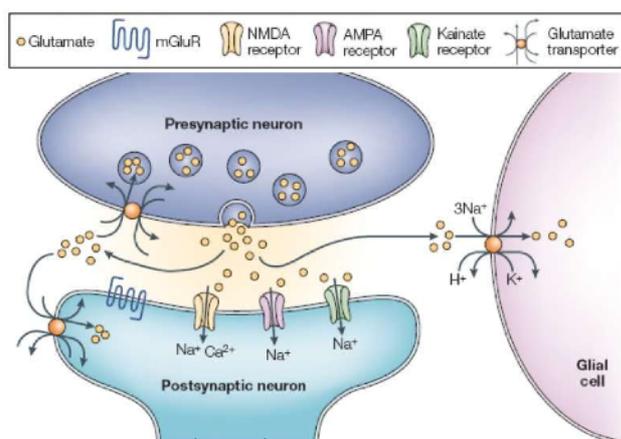
Los **canales dependientes de AMPA** son permeables tanto al  $\text{Na}^+$  como al  $\text{K}^+$  y la mayoría no permiten el paso de  $\text{Ca}^{2+}$ . El efecto de su activación es la entrada neta de iones  $\text{Na}^+$  al interior de la célula, lo que produce una rápida despolarización.

Los receptores AMPA coexisten con los de NMDA en muchas sinápsis cerebrales. Los **canales dependientes de NMDA** también producen la excitación de la célula permitiendo la entrada de un exceso de  $\text{Na}^+$ , pero a diferencia de los AMPA, también permiten la entrada de iones  $\text{Ca}^{2+}$ . Otra de las cosas que los diferencia del receptor AMPA, es que su apertura es dependiente de voltaje. El canal del receptor NMDA en condiciones normales se encuentra taponado por iones  $\text{Mg}^{2+}$ , impidiendo que otros iones pasen libremente a través del canal. El  $\text{Mg}^{2+}$  solo se libera del canal cuando la membrana se despolariza, lo que habitualmente ocurre tras la activación de los canales AMPA en la misma sinápsis o en sinápsis vecinas. Por lo que la activación de este receptor depende de la unión del Glu (como en el caso de los AMPA) y además de que haya una despolarización. Otra propiedad de los receptores AMPA es que requieren de la presencia de un coagonista, el aminoácido glicina, para que se produzca la apertura del canal.

Los **receptores metabotrópicos** para glutamato (mGlu) son receptores acoplados a proteínas G. Estos receptores modulan los canales iónicos postsinápticos de forma indirecta. Este tipo de transmisión implica 3 pasos:

1. Unión del neurotransmisor al receptor
2. La unión activa a las proteínas G, que tienen la libertad de moverse a lo largo de la cara intracelular de la membrana postsináptica.
3. La proteína G activada activa proteínas efectoras (canales iónicos o enzimas que sintetizan segundos mensajeros que difunden al citosol) y se activan otras rutas de señalización.

La activación de muchos de estos receptores conduce a la inhibición de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  postsinápticos. A diferencia de los receptores glutamatérgicos ionotrópicos excitadores, los mGluR producen respuestas postsinápticas más lentas que pueden aumentar o disminuir la excitabilidad de las células postsinápticas.



The Neuroscience of Relapse. <https://www.thefix.com/living-sober/neuroscience-relapse>

## Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) fue la primera sustancia identificada como neurotransmisor. Actúa a nivel periférico (neurotransmisión de las uniones neuromusculares esqueléticas y cardíacas y ganglios del sistema motor visceral) y también en la neurotransmisión en muchos sitios en el interior del SNC. Es fundamental para la consolidación del aprendizaje. Su precursor directo es la colina bitartrato. Es un neurotransmisor vinculado en procesos de:

- Vigilancia
- Atención selectiva
- Programación sueño REM
- Concentración
- Pensamiento lógico
- PROTECCIÓN DEL CEREBRO (es la sustancia más afectada en el Alzheimer)

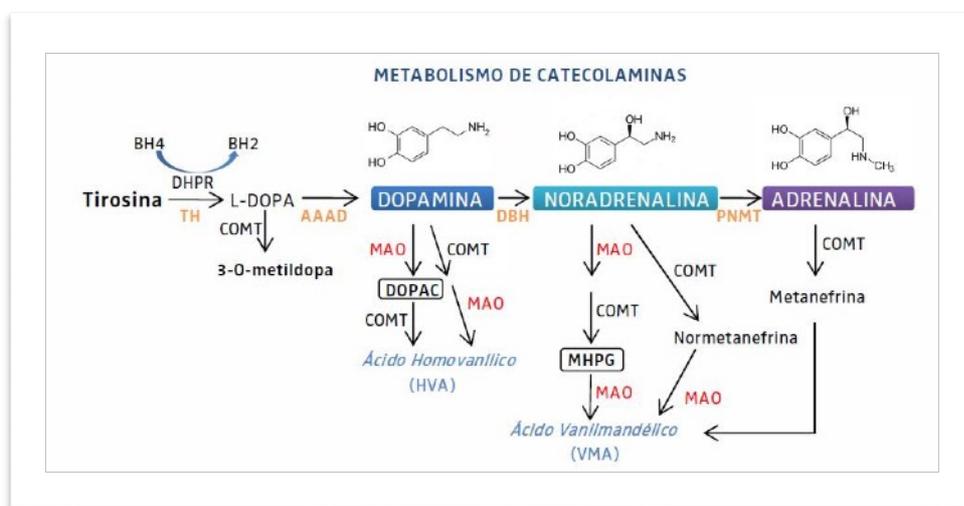
Otros: contracción muscular, modula tensión arterial, sexualidad, sed, agresividad, enfado, percepción del dolor...

La Ach se sintetiza a partir de la colina y la acetil CoA mediante la acción enzimática de la colina acetiltransferasa (CAT).

Muchas de las acciones postsinápticas de la Ach están mediadas por el receptor colinérgico nicotínico (nAChR), denominado así, porque la nicotina también se une a estos receptores. Los nAChR son canales catiónicos no selectivos que generan respuestas postsinápticas excitatorias. Están formados por cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro central. Se requiere la unión de dos moléculas de Ach para que el canal se abra, por lo que sólo concentraciones relativamente altas de este neurotransmisor conducen a la activación del canal.

Una segunda clase de receptores colinérgicos son los muscarínicos (mAChR) que median la mayor parte de los efectos de la Ach en el encéfalo. Se expresan de forma importante en el estriado y otras regiones del encéfalo anterior, donde ejercen una influencia inhibitoria sobre los efectos motores mediados por dopamina. Estos receptores son metabotrópicos acoplados a proteína G, que activan otros canales iónicos por medio de una cascada mediada por un segundo mensajero. Los receptores M1, M2 y M5 conducen a la activación de la proteína Gs y consecuentemente la producción del segundo mensajero AMPc (acción excitatoria). La activación de los receptores tipo M2 y M4 inhibe la formación de AMPc (acción inhibitoria).

## Dopamina



La Dopamina es un neurotransmisor de la familia de las catecolaminas junto con la Adrenalina y Noradrenalina. Proviene de la TIROSINA, que a su vez proviene de la Fenilalanina.

Una vez la DA se ha sintetizado se almacena en vesículas en la neurona esperando un potencial de acción. En este punto entrará  $Ca^{2+}$  a la célula y la vesícula con la DA se unirá a la membrana y se liberará en el espacio sináptico donde será capturada por un receptor específico.

Se han identificado 5 tipos de receptores dopaminérgicos, todos ellos acoplados a proteínas G y divididos en dos familias farmacológicas denominadas D1 y D2.

- D1: están acoplados a proteínas  $G_s$  y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales (excitatorios).
- D2: están acoplados a proteínas  $G_{ai}$  y  $G_{ao}$  e inhiben la formación de AMPc, activan canales de  $K^+$  y reducen la entrada de iones de  $Ca^{2+}$  a través de canales dependientes del voltaje (inhibitorios).

La dopamina que queda en el espacio sináptico es:

- a) Degradada por COMT (catecol-O-metiltransferasa).
- b) Recapturada por DAT (transportador de DA).
- c) Dentro de la célula (si no es guardada en vesículas) es degradada por MAO (monoaminoxidasa).

La DA es fundamental en el control de las siguientes funciones:

Proporciona energía y concentración necesarias para ser productivos.

Nos señala que algo tiene suficiente valor para que nosotros le prestemos atención e invirtamos energía en ello.

Influye en la creatividad

Memoria de trabajo

Atención

Aprendizaje

Humor

Emotividad

Cognición

Conducta motora (coordinación de movimientos)

Comunicación neuroendocrina

Regula el SI y la actividad linfocitaria

Necesitamos dosis óptimas de DA para poder tener una atención plena y maximizar nuestras capacidades cognitivas, pero un exceso de ella genera un efecto inverso.

### Vías dopaminérgicas

Para poder actuar en tantos procesos, la dopamina activa distintas vías que parten de dos áreas situadas en el mesencéfalo:

- Área tegmental ventral
- Sustancia Nigra

Nos fijaremos en tres vías importantes:

- **Nigroestriatal** – Su función es modular la coordinación motora y el movimiento postural. Poca cantidad de dopamina en esta vía se relaciona con el Parkinson. Esta zona nigraestriada es importante para la creatividad ya que está vinculada con la flexibilidad cognitiva y el pensamiento divergente, es decir nos permite cambiar de perspectiva y adaptarnos a nuevas formas de pensar y también facilitar la atención y acceso a ideas remotas.
- **Mesolímbica** – Regula el comportamiento postural y estereotipado (motor repetitivo). Está implicado en los sistemas de motivación, emociones y recompensa. Mucha dopamina en esta vía se relaciona con los síntomas positivos de la esquizofrenia.
- **Mesocortical**: Mucha dopamina en esta vía se relaciona con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Modula funciones del lóbulo frontal. Se relaciona con el control cognitivo, la flexibilidad conductual y la resiliencia emocional. Esta zona se asocia al procesamiento analítico, capacidad de generar ideas conceptuales y el incremento del esfuerzo mental.

## DOPAMINA, EL NT de la recompensa

Los estudios demuestran que los humanos (y otros animales) aprenden a base de recompensas mediadas por neuronas dopaminérgicas, por eso se habla de él como el neurotransmisor de la MOTIVACIÓN (la DA te empuja a actuar, a conseguir objetivos, a evitar estímulos negativos o conseguir recompensas).

La DA es la responsable que nos encante comer algo en especial o hacer una actividad repetitiva, a la vez que es la responsable de sentir euforia y enamoramiento. Cada vez que sentimos placer y energía vital está presente la DA.

De hecho sin DA no existiría la vida humana ya que es fundamental sentir motivación para alimentarse, reproducirse y relacionarse, en definitiva, para que la unidad UCCM (unidad cuerpo cerebro mente) vea garantizada su principal función, la supervivencia como especie.

Debemos saber que cuanto más altos son los niveles de DA liberados en una red neuronal (dopaminérgica), mayor será el nivel de motivación que tendremos para alcanzar nuestro objetivo, y al revés, si los niveles de NT son deficitarios, estaremos apáticos y desmotivados.

Os dejamos a continuación un artículo de **Dr. Nse. Carlos A. Logatt Grabner**, **Presidente Asociación Educar**.

<https://psicopedia.org/wp-content/uploads/2015/07/neurobiologia-deseo-placer.pdf>

La capacidad de **sentir placer** está relacionada, según los estudios Morten L. Kringelbach, de la Universidad de Oxford, y de Kent C. Berridge, de la Universidad de Michigan, con los denominados **centros hedónicos**, formados por áreas del **núcleo accumbens** y del **pálido ventral** (un área cercana a la base del prosencéfalo que recibe sus aferencias del núcleo accumbens). Ambas estructuras están ampliamente conectadas entre sí y, además, con otras zonas cerebrales, para conformar un poderoso circuito de placer.

En los centros hedónicos, uno de los neurotransmisores que se libera ante un estímulo placentero, por ejemplo el olor o la visión de un chocolate, es la **encefalina**, que coopera, a su vez, para que se pueda liberar otro neurotransmisor en las neuronas postsinápticas vecinas, la **anandamida**. La anandamida interacciona con receptores ubicados en la neurona que había liberado encefalinas aumentando la liberación de éstas. Se crea así un ciclo de retroalimentación positivo que permite intensificar el placer percibido.

Las encefalinas y endorfinas, que son péptidos opioides endógenos ubicados en el cerebro, también se producen en la **glándula pituitaria** y son liberados como hormonas. Tienen acción analgésica y gran afinidad con los receptores de la morfina; regulan el dolor y la nocicepción corporal. El término opioide se utiliza para designar aquellas sustancias endógenas o exógenas que tiene un efecto análogo al de la morfina y poseen actividad intrínseca.

La anandamida es un cannabinoide que sintetiza nuestro propio cuerpo de forma natural (endógeno) para equilibrar nuestras reacciones químicas internas, principalmente, del sistema nervioso central. Su nombre deriva de la palabra sánscrita "ananda" (beatitud o bienestar interior) y la palabra usada en química amida. Se la relaciona con el alivio del dolor y, por ello, con el circuito de recompensa.

No obstante, este circuito no se activa de forma solitaria e inconsciente, pues también lo hacen otras áreas que permiten que las **sensaciones placenteras se hagan conscientes**. Estas **áreas superiores** contribuyen, además, a determinar cuán agradable es una experiencia en una circunstancia concreta.

Las áreas cerebrales superiores son la **ínsula**, la **corteza cingular anterior** y el **área orbitofrontal**. Éstas están preparadas para modular la representación consciente del placer, permitiéndonos, por un lado, percibir el bienestar recibido que asociamos con la gratificación y, por el otro, atenuar las sensaciones cuando consideramos que ya tenemos suficiente.

Con la ayuda de técnicas de neuroimagen se ha podido observar en acción la corteza orbitofrontal —un área que controla la saciedad selectiva— y se vió que cuando un sujeto toma un primer vaso de leche con chocolate, la misma exhibe una gran actividad pero cuando la persona está satisfecha, ésta cesa. También una barra de chocolate es menos apetecible luego de que alguien se atiborre con una bandeja de brownies, pero muy deseable si está en ayunas.

En circunstancias normales, los circuitos de **búsqueda** de placer y los de recompensa están interrelacionados entre sí a través del **sistema dopaminérgico**, de tal modo que deseamos lo que nos hace sentir bien —algo muy lógico para la supervivencia— pues así nos mostraremos indiferentes ante lo que no nos beneficia. Por ejemplo, la primera vez que probamos una cucharada de helado su agradable gusto nos producirá dopamina, pero a partir de ahí no necesitaremos ingerirlo para liberarla. Su recuerdo o su olor serán suficientes para producirla y generar el deseo de comerlo. A esta parte del sistema se lo denomina **sistema de anticipación** de recompensa, ya que no necesita la presencia del elemento para activarse. A través del mismo, por una bajada de glucosa o por la presencia de un estímulo, se activará el

**sistema de búsqueda** de recompensa para que salgamos a buscar un alimento, sexo, jugar un videojuego, estudiar, etc.



Cuando nos encontramos con la recompensa, el sistema nervioso cesa la búsqueda y pasamos al **modo consumatorio** para tomar lo que buscamos.



Luego de comer o realizar la actividad buscada, el sistema debe volver a su **homeostasis** y finalizar el modo consumatorio. Pero entender este sistema no es suficiente para comprender qué es la **felicidad**, y son muchas las investigaciones que día a día hacen nuevos aportes a su comprensión.

Una de ellas es la realizada en la Universidad de Arizona y la Universidad Washington, por Matthias R. Mehl, Shannon E. Holleran, Shelby Clark y Simine Vazire, quienes encontraron que las personas felices se comunicaban más y estaban mayor tiempo con otras personas y, además, gran parte de sus conversaciones tienen un tinte más profundo.

Otro estudio interesante fue el liderado por Naomi Eisenberger, directora del Laboratorio de Neurociencia Afectiva y Social de la Universidad de California, en Los Ángeles (UCLA), en donde se observó qué sentían los cerebros de las

voluntarias mientras se les permitía ayudar o no a sus parejas cuando recibían una pequeña descarga eléctrica. Los resultados presentaron que si las mujeres lograban estar junto a sus parejas, las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa se activaban, cosa que no sucedía cuando no tenían esta posibilidad.

El **núcleo accumbens** y el **área septal** fueron las zonas que presentaban un notable aumento de actividad si las mujeres tenían la oportunidad de estar junto a sus prometidos, aunque sea, sosteniéndoles el brazo mientras recibían las descargas. De hecho, cuando la actividad en estas zonas era mayor, más conectadas, unidas y con sentido de estar al lado de sus parejas se sentían estas mujeres.

El área septal, además de ser un centro de placer, desempeña una función **reguladora del estrés**, a través de la inhibición de otras regiones del cerebro en donde se procesan las amenazas, como la amígdala cerebral, una región conocida por desempeñar un papel en las respuestas de miedo y el estrés.

Estos estudios y muchos otros presentan lo importante que es para sentirnos felices nuestra vida de relación y el sentido de lo que hacemos. Ya Aristoteles, hace 3500 años, expresaba que la felicidad dependía de dos componentes:

- 1) La **hedonia**: la capacidad de sentir placer a corto plazo, sólo con fines de asegurar la supervivencia, tanto de forma real (comer) o irreal (ludopatía).
- 2) La **eudaimonia**, que significa el poder encontrarle el sentido a la vida. En este último punto es donde la Neurosicoeducación busca contribuir para que todos podamos disfrutar del mayor placer que existe: encontrarle el sentido trascendente a nuestra vida y a lo que hacemos en ella. Donde cuidar y alcanzar nuestro bienestar es importante, pero conjuntamente con el de las otras personas, especies y el planeta en el cual vivimos.

A priori es un NT facilitador, pero tiene su parte “negativa” ya que también puede motivar la repetición de acciones insanas o perjudiciales para la salud.

Veamos este fragmento del artículo : <https://psicopedia.org/5187/dopamina-y-recompensa-la-cara-oculta-de-la-adiccion/>

Experimento con ratas de Skinner en los años 50. Los científicos colocaron electrodos en el sistema límbico (encargado de procesar los estímulos emocionales) del cerebro de los roedores y, cuando se encontraban en una esquina concreta de una caja, enviaban pequeños descargas eléctricas a esa área cerebral.

Según su teoría, si la descarga era lo suficientemente desagradable para el animal, ésta haría que se mantuviera alejado de la esquina. Una cantidad suficiente de descargas provocaría que el cerebro de la rata asociara la esquina de la caja con el estímulo aversivo de la descarga.

Hasta aquí todo normal. Sin embargo, algo extraño e inesperado ocurrió cuando se obligó a las ratas a recibir una descarga eléctrica en el núcleo accumbens (una vía dopamínica que es parte del sistema límbico). En este caso, las ratas hicieron todo lo contrario: en vez de evitar la esquina de la caja, recibieron la descarga una y otra vez. ¡Hasta 700 veces en una hora!

De hecho, fue tan contundente la respuesta que hasta prefirieron la descarga eléctrica en vez de comida. Es evidente que las ratas no podían manifestarnos su ansia por las descargas, pero indudablemente la naturaleza repetitiva de su búsqueda de dopamina dejaba claro que era algo que “necesitaban” hacer.

La conclusión que se derivó del estudio fue que, aunque la DA está implicada en los procesos de satisfacción y euforia, cuando exponemos a nuestro cerebro a conductas compulsivas que estimulan continuamente los centros dopaminérgicos de recompensa ( juego, drogas...) acabaremos perdiendo el control de nuestras acciones porque no las podremos controlar aun que sepamos conscientemente que “no nos son favorables”.

## Noradrenalina y Adrenalina

La adrenalina y la noradrenalina (también conocidas como epinefrina y norepinefrina, respectivamente) son sustancias mensajeras del grupo de las catecolaminas, las cuales son sintetizadas por el aminoácido tirosina.

A la adrenalina y la noradrenalina se las conoce como las “**hormonas del estrés**” ya que son liberadas en situaciones de estrés con el fin de desencadenar una multitud de reacciones que son esenciales para la supervivencia. Además, la adrenalina y la noradrenalina son **neurotransmisores**, los cuales se producen en el sistema nervioso central y transmiten señales al cerebro.

Sus funciones principales son las de mantener el cuerpo en estado de alerta, vigilia, mantener el foco .

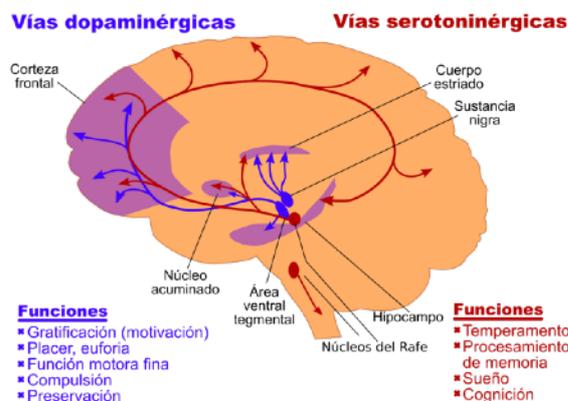
Selecciona lo relevante de lo irrelevante y nos mantiene despiertos.

Aumenta el latido sanguíneo mandando más sangre al cerebro.

Los receptores adrenérgicos o adrenoreceptores, (AR), son una clase de receptores asociados a la proteína G, los cuales son activados por las catecolaminas:

- Los AR  $\alpha_1$  se acoplan a  $Gq\alpha$  cuya activación estimula la fosfolipasa C (excitatorio)
- los AR  $\alpha_2$  se acoplan a  $G_i\alpha$  cuya activación suprime la producción de AMP cíclico (inhibitorio)
- los receptores  $\beta$  se acoplan a  $G_s\alpha$  cuya activación estimula la producción de AMP cíclico (excitatorio).

## Serotonina



<https://es-academic.com/dic.nsf/eswiki/1466753/>

La Serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un NEUROTRANSMISOR y a la vez una HORMONA que proviene del aminoácido Triptófano.

Su síntesis tiene lugar principalmente en dos ubicaciones distintas y no intercambiables (la serotonina no puede atravesar la BHE):

Las células enterocromafines del intestino (85%)

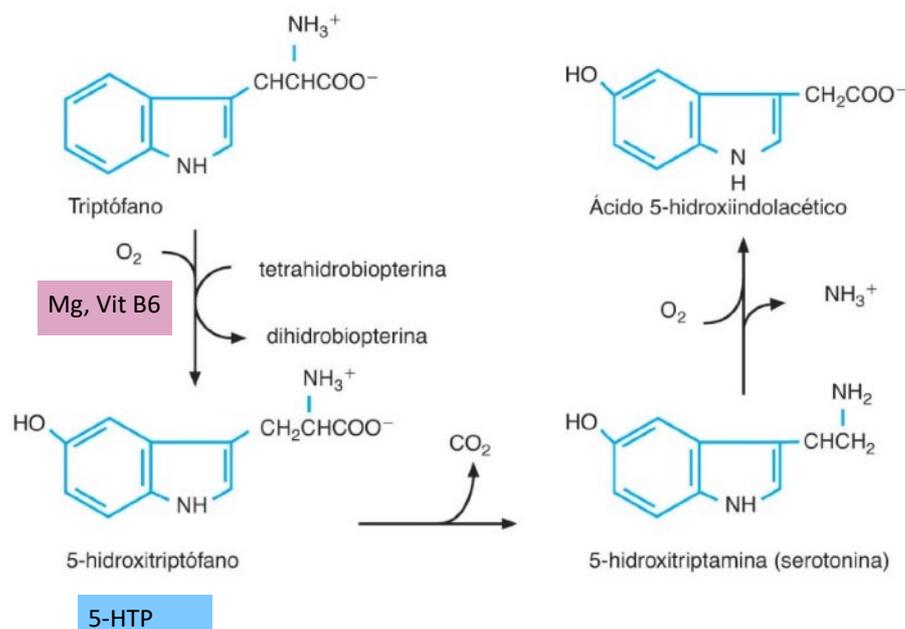
En las neuronas serotoninérgicas del SNC, en concreto al núcleo de Rafe situado en el tronco encefálico (15%).

Funciones de la serotonina:

- Regular la secreción intestinal de agua y electrolitos.
- Estimuladora de la motilidad intestinal y estímulo en el sistema nervioso enterico.
- Inhibidora de la secreción gástrica
- Estimuladora de la musculatura lisa
- Moduladora del dolor endógeno
- Moduladora de la coagulación (por esto un % de la serotonina se encuentra en las plaquetas y es liberada cuando hay una lesión de un vaso sanguíneo)
- Regeneradora hepática y mitógena (estimula división celular)
- Reguladora de la frecuencia cardíaca.
- Reguladora de la Hormona del Crecimiento (GH)
- Reguladora de la temperatura corporal (regula la temperatura evitando el estrés térmico y modula el ciclo térmico)
- Transmisora de señales interneuronales regulando la intensidad de su descarga (acción inhibitoria) con la función de estabilizar el ánimo, modular la impulsividad, regular el apetito, la sexualidad, las emociones, los ritmos circadianos, las funciones neuroendocrinas, la actividad motora y el aprendizaje...
- Precursora de la melatonina, de manera que es de vital importancia para la inducción del sueño. Pero a parte, la propia serotonina es la responsable de las fases del sueño III y IV NO REM. Cuando el nivel de serotonina es bajo, las fases REM disminuyen.
- Reguladora del peso corporal: existen receptores específicos encargados de regular el peso corporal serotonina dependientes. También estimula la gluconeogénesis y la lipólisis en los adipocitos durante el ayuno.
- Reguladora de la insulina (Se ha descrito que la célula  $\beta$ -pancreática posee un sistema serotoninérgico propio que le permite sintetizar, almacenar, secretar y responder a la 5HT extracelular a través de sus receptores, de los que se conocen numerosos subtipos agrupados en 7 familias (Htr1-7).  
Interesantemente, la 5HT se libera conjuntamente con la insulina y sólo recientemente se ha descifrado parte de su significado biológico, que incluiría

una compleja combinación de efectos intra y extra-celulares que eventualmente podrían jugar un papel en la regulación de la secreción de esta hormona.

## Síntesis de la serotonina / quinurenina



La serotonina se sintetiza a través del triptófano (aminoácido esencial que proviene de la dieta) mediante un paso intermedio que es la síntesis del 5-HTP o 5-hidroxidotriptófano.

Para pasar de Trp a 5-HTP se precisa del enzima triptófano hidroxilasa que requiere de dos cofactores imprescindibles: magnesio y Vit B6.

El 5-HTP mediante la enzima aminoácido aromático descarboxilasa se transforma en serotonina, la cual tiene una vida media muy corta siendo metabolizada rápidamente por las monoaminooxidasas (MAO).

Pero el triptófano tiene una segunda vía de metabolismo, llamada la vía de la quinurenina que tiene una relevancia muy importante en la modulación del sistema inmune y en los trastornos neuropsiquiátricos y degenerativos (las personas con estos trastornos tienen el valor de la quinurenina elevado en sangre).

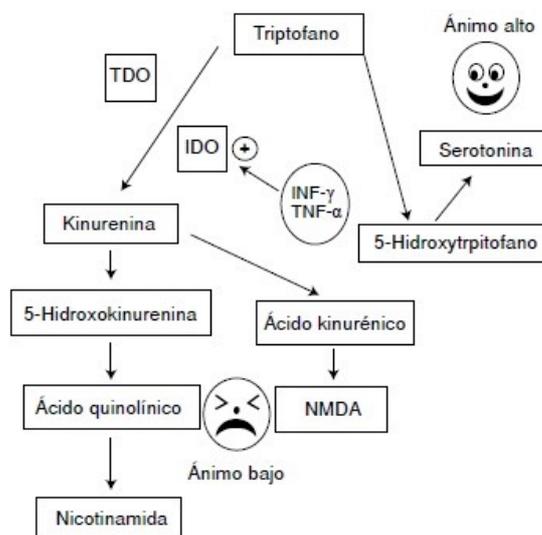
Cuando el triptofano es transformado a quinurenina este será un producto inicial que conduce a dos vías de degradación y a dos productos finales, que son: ácido kinurénico (no pasa la BHE) y ácido quinolínico (pasa la BHE provocando patología mental).

La vía de la quinurenina (KP) se **sobreactiva** principalmente cuando estamos en estados de estrés oxidativo, estrés neurológico o estrés inmunitario (cortisol crónico y mediadores inflamatorios: INF $\gamma$  y TNF $\alpha$  activan el enzima IDO, catabolizador de la vía).

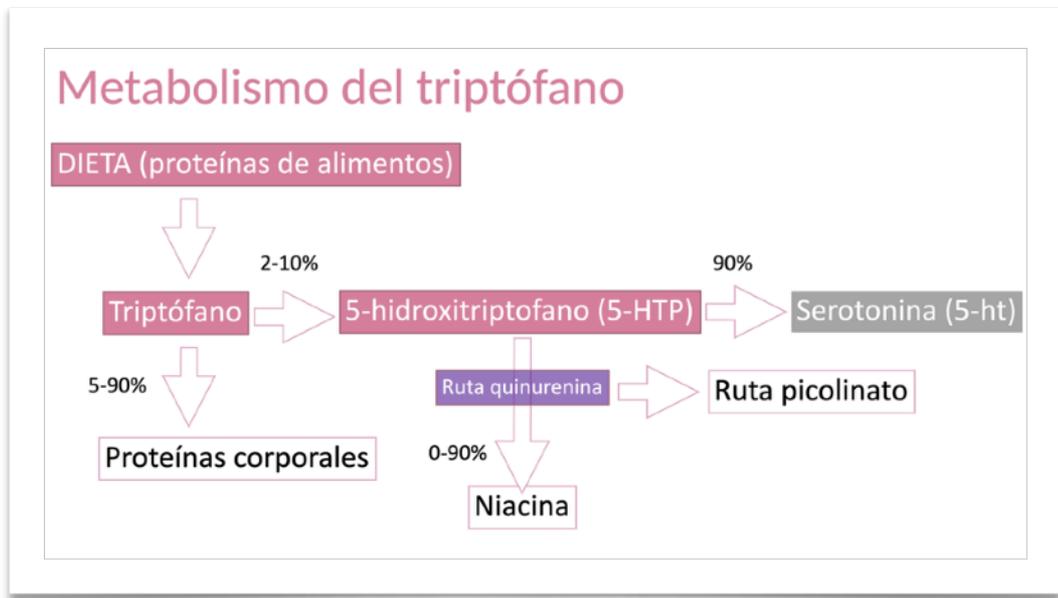
Al activarse esta vía el triptófano no se metaboliza a 5-HTP sino que producen en exceso metabolitos neuroactivos que alteran la función neurológica normal. Esa ruta está siendo altamente estudiada para buscar alternativas terapéuticas en el trastorno de la depresión y otras patologías neuropsiquiátricas.

Estudios recientes han destacado el papel de la quinurenina en la patología neurodegenerativa, el dolor crónico, la fibromialgia, patología autoinmune, migraña, esclerosis múltiple, ELA, esquizofrenia, depresión, Parkinson, Alzheimer y Huntington.

También en otros estudios se ha demostrado el efecto del deporte para normalizar la concentración en sangre de quinurenina y que corroboran la importancia del ejercicio en personas con tendencia a la depresión. Durante el movimiento aeróbico de intensidad media se producen unos cambios en el músculo esquelético (aumento de la proteína PGC-1 $\alpha$ ) que ocasionan el aclaramiento sanguíneo de la quinurenina (acomulada en sangre debido al estrés).



<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3688>



La proteína PGC-1a1 convierte la quinurenina en ácido quinurénico, que al no poder acceder al cerebro no le afecta negativamente.

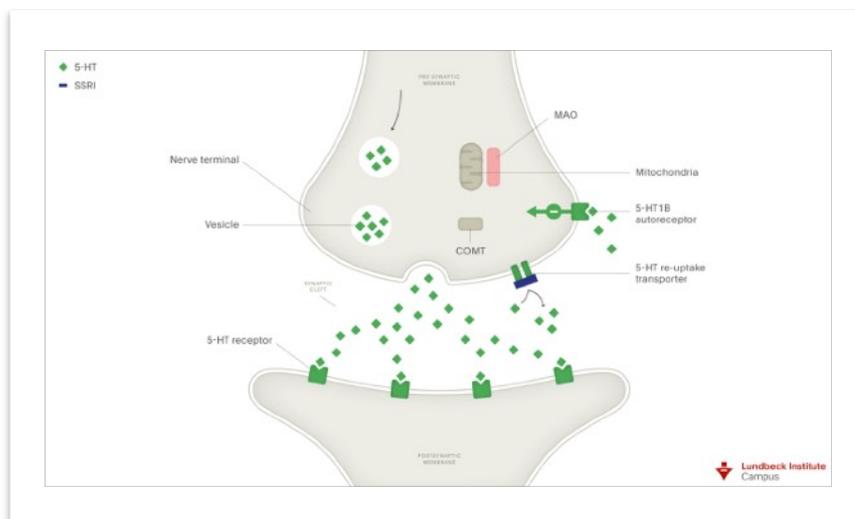
### Acción sináptica

El sistema serotoninérgico es evolutivamente muy antiguo y, en general, números pequeños de neuronas inervan prácticamente todo el Sistema Nervioso. La serotonina ejerce distintos efectos en función de la forma en la que se libere. Así por ejemplo, en algunas áreas como la médula espinal y la sustancia nigra reticulata, los terminales axónicos de las neuronas serotoninérgicas establecen contactos sinápticos especializados liberando la serotonina en el espacio sináptico, pero la gran mayoría de las neuronas serotoninérgicas no establecen contactos sinápticos sino que liberan la serotonina al medio extracelular (de manera extrasináptica) por el que se difunde hasta encontrar receptores en neuronas a distintas distancias del sitio de liberación. Las neuronas serotoninérgicas, entonces, liberan serotonina de forma extrasináptica tanto a partir de terminales sinápticas, como a partir de sitios extrasinápticos en el soma, los axones y las dendritas.

- Si la serotonina es liberada en pozas sinápticas (inducida por estímulos de baja frecuencia que provocan la exocitosis de vesículas pequeñas), sus efectos son rápidos y locales.
- Si la serotonina se libera en espacios extrasinápticos (inducida por altas frecuencias y activación de los canales de calcio) los efectos son lentos y profusos y de larga duración. Esta forma de liberación produce efectos más

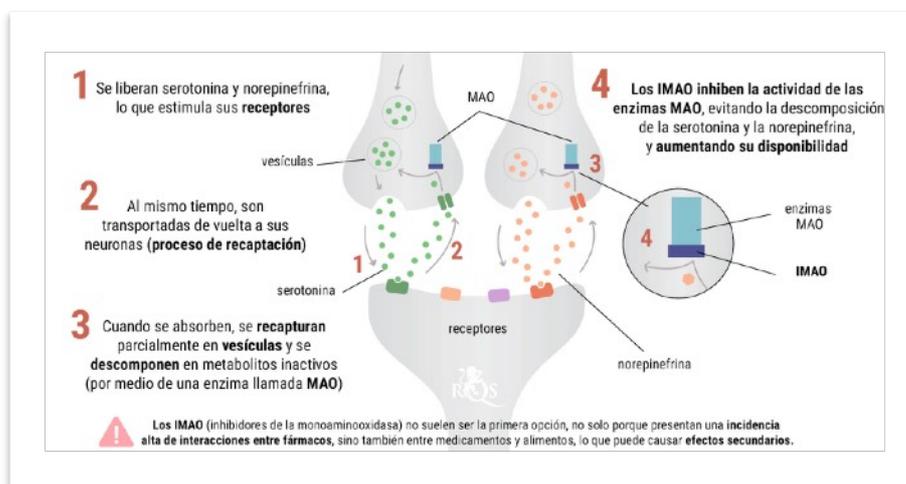
difusos que la liberación sináptica, se conoce como transmisión por volumen y parece ser fundamental para la modulación de la actividad de los circuitos neuronales que regulan la conducta y las emociones.

Una vez liberada la serotonina actúa en sus receptores R5-HT (existen 7 distintos subtipos : 5HT-1 hasta el 5HT-7).



<https://institute.progress.im/en/content/normal-process-5-ht-synaptic-activity>

La serotonina sobrante es recaptada por la neurona presináptica y degradada por la enzima MAO (monoaminoxidasa) que la transforma en 5-hidroxiindolacético.



<https://www.royalqueenseeds.es/blog-como-interactua-la-marihuana-con-los-tratamientos-de-salud-mental-n751>

Tanto la recaptación como la degradación de la serotonina son dianas terapéuticas bien conocidas en terapéutica farmacológica antidepressiva:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina: fármacos que bloquean la proteína transportadora de la serotonina del espacio sináptico a la neurona presináptica asegurando de esta manera, una mayor concentración de serotonina en el medio sináptico y mayor acción a los receptores.
- Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO): fármacos que bloquean la enzima responsable de degradar la Serotonina.

### Causas de bajos niveles de serotonina

- Genéticas
- Senectud
- Falta de triptofano (falta de proteína)
- Estrés crónico - inflamación crónica
- Falta luz solar
- Falta cofactores: B3, B6, C, Zn, Mg
- Hipoglucemia
- Disbiosis intestinal
- Insuficiencia de estrógenos (los estrógenos bloquean la degradación de la serotonina)
- Insuficiencia de testosterona en hombres
- Falta de ejercicio
- Alcoholismo y drogas

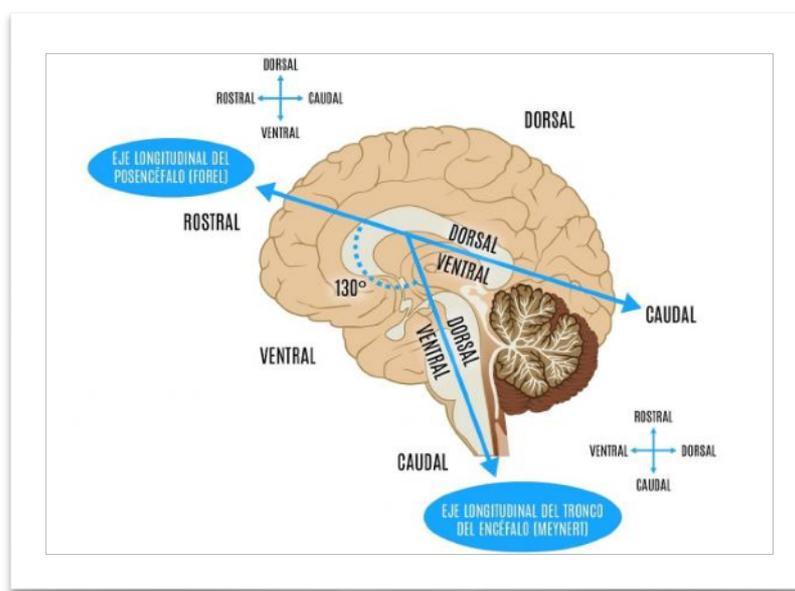
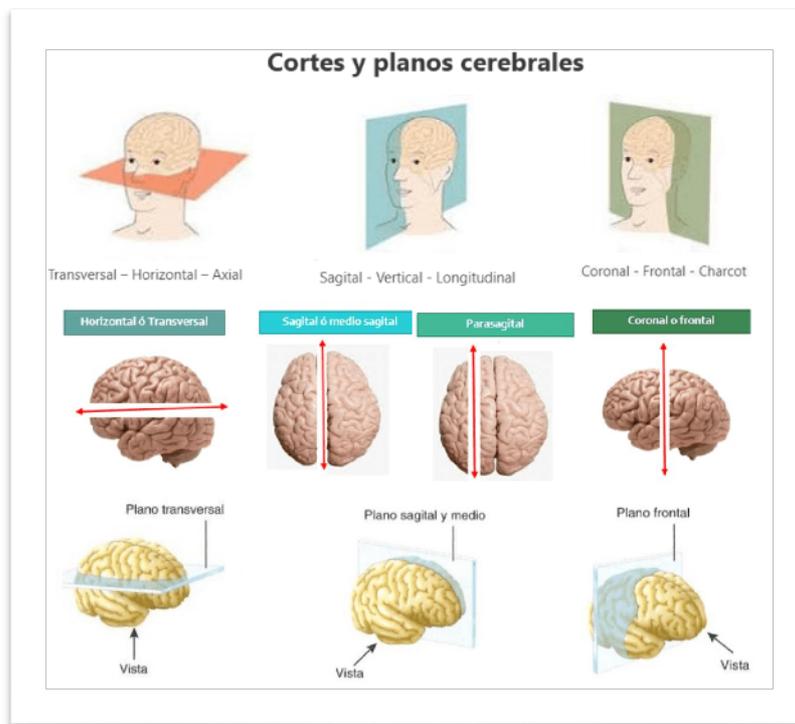
### Efectos o consecuencias de bajos niveles de serotonina

Cuando nos encontramos con los niveles de 5-HT deplecionados los efectos son a dos niveles, neurológico y sistémico:

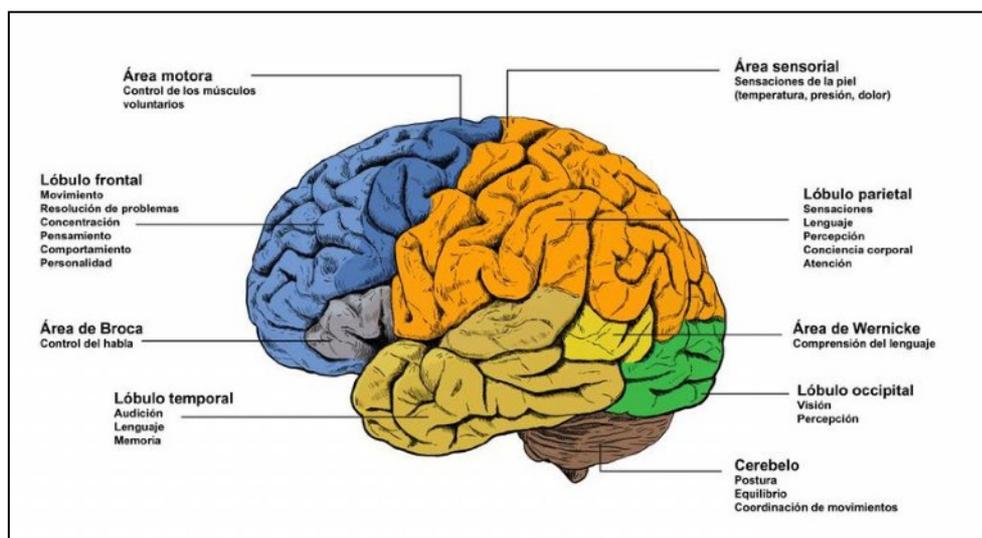
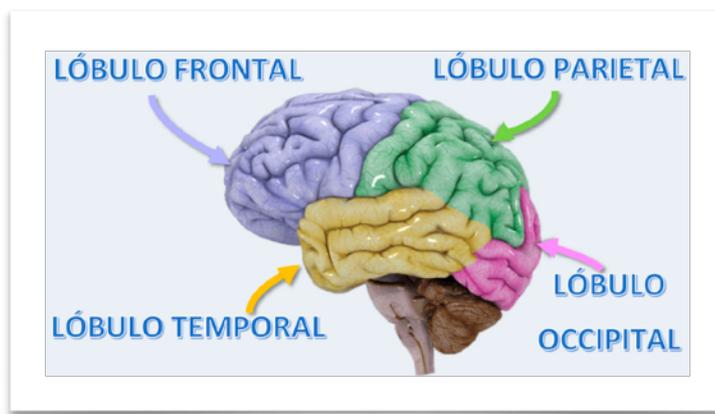
- Depresión
- Ansiedad
- Dolor
- Estreñimiento
- Trastornos del comportamiento y la alimentación
- Insomnio
- Alteraciones del crecimiento

## Apéndices

### Planos y cortes cerebrales



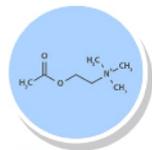
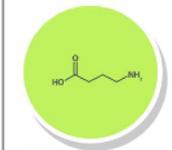
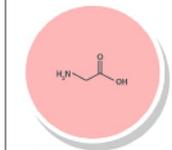
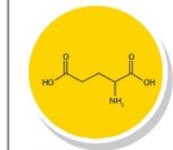
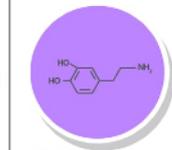
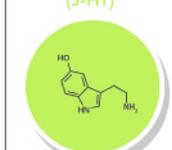
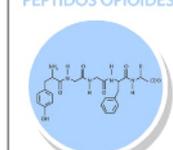
## Lóbulos y áreas cerebrales



## Resumen de los neurotransmisores más importantes del SNC

### Los neurotransmisores importantes en el sistema nervioso central (SNC)

Incluyen la acetilcolina y varios aminoácidos, aminos biógenas y neuropéptidos. La siguiente tabla enumera los nombres y funciones de los 10 principales.

<p><b>ACETILCOLINA</b></p>  <p><b>01</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <i>Muscarínicos</i> <math>M_1, M_2, M_3</math> Excitatoria; papel en la vigilia y la consciencia, consolidación de la memoria. <i>Muscarínicos</i> <math>M_1, M_2</math> Inhibitoria; autorreceptor y heterorreceptor, disminuye la liberación del NT. <i>Muscarínicos</i> <i>Nicolínicos</i> Excitatoria; aumenta la liberación del NT, papel en la dependencia de nicotina.</p>	<p><b>AMINOÁCIDOS GABA</b></p>  <p><b>02</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <i>GABA<sub>A</sub></i> Inhibitoria (principal); canal iónico dependiente de ligando, lugar de acción de los hipnótico-sedantes, alcohol, anestésicos generales. <i>GABA<sub>B</sub></i> Inhibitoria; modula la excitabilidad de la motoneurona.</p>	<p><b>AMINOÁCIDOS GLICINA</b></p>  <p><b>03</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <i>Sensible a estricnina</i> Inhibitoria; niveles más altos en médula espinal. <i>Insensible a estricnina</i> Excitatoria; coagonista obligado para la función del receptor NMD.</p>	<p><b>AMINOÁCIDOS GLUTAMATO</b></p>  <p><b>04</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <i>NMDA, AMPA, KA</i> Excitatoria (principal); papel en PLP (memoria), excitotoxicidad neuronal. <i>mGlu<sub>1</sub>, mGlu<sub>2</sub></i> Excitatoria; consolidación de la memoria, excitación neuronal. <i>mGlu<sub>3</sub>, mGlu<sub>4</sub>, mGlu<sub>5</sub>, mGlu<sub>6</sub></i> Inhibitoria; papel en el procesamiento talámico sensorial.</p>	<p><b>AMINAS BIÓGENAS DOPAMINA</b></p>  <p><b>05</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <math>D_1, D_2</math> Excitatoria; función en ganglios basales, memoria y rendimiento. <math>D_3, D_4, D_5</math> Inhibitoria; disminuye la liberación de dopamina, reduce descargas neuronales.</p>
<p><b>AMINAS BIÓGENAS HISTAMINA</b></p>  <p><b>06</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <math>H_1</math> Excitatoria; aumenta la liberación de NT, papel en el despertar, ansiedad. <math>H_2</math> Excitatoria; localizada en hipocampo, amígdala y ganglios basales. <math>H_3</math> Inhibitoria; autorreceptor y heterorreceptor, disminuye la liberación de NT. Excitatoria; núcleos autonómicos en el tronco del encéfalo.</p>	<p><b>NORADRENALINA</b></p>  <p><b>07</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <math>\alpha_1</math> Excitatoria; núcleos autonómicos en el tronco del encéfalo. <math>\alpha_2</math> Inhibitoria; flujo de salida simpático fuera del SNC; disminuye la transmisión del dolor. <math>\beta_1, \beta_2</math> Excitatoria; córtex del sistema límbico, núcleo accumbens.</p>	<p><b>SEROTONINA (5-HT)*</b></p>  <p><b>08</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <math>5-HT_1</math> Inhibitoria; papel en ansiedad y depresión. <math>5-HT_2</math> Excitatoria; distribución amplia, papel en acción antipsicótica. <math>5-HT_3</math> Excitatoria; media en la transmisión neuronal rápida en el neocórtex; modulación presináptica de la liberación de NT. <math>5-HT_4</math> Excitatoria; papel en procesos cognitivos, ansiedad.</p>	<p><b>NEUROPEPTIDOS PÉPTIDOS OPIOIDES</b></p>  <p><b>09</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <math>\mu, \delta, \kappa</math> Inhibitoria; papel analgésico en el procesamiento sensorial; papel en la dependencia farmacológica a opioides y otras sustancias.</p>	<p><b>NEUROPEPTIDOS TAQUICININAS</b></p>  <p><b>10</b></p> <p><b>RECEPTORES</b> <math>NK_1, NK_2, NK_3</math> Excitatoria; papel en el procesamiento del dolor, regulación autonómica.</p>

\* Se han clonado más de una docena de tipos de receptores de serotonina; los cuatro señalados aquí son los tipos principales

## Bibliografía

Agudelo, L. Z., Femenía, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martínez-Redondo, V., Correia, J. C., Izadi, M., Bhat, M., Schuppe-Koistinen, I., Petterson, A. T., Ferreira, D. M. S., Krook, A., Barres, R., Zierath, J. R., Erhardt, S., Lindskog, M., & Ruas, J. L. (2014). Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, *159*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051>

Bermúdez, M. C. (n.d.). *Bear Mark F Neurociencia La Exploracion Del Cerebro (3ed)*. Retrieved November 25, 2021, from [https://www.academia.edu/35796020/Bear\\_Mark\\_F\\_Neurociencia\\_La\\_Exploracion\\_Del\\_Cerebro\\_3ed\\_](https://www.academia.edu/35796020/Bear_Mark_F_Neurociencia_La_Exploracion_Del_Cerebro_3ed_)

Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, *86*(3), 646–664. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018>

Boot, N., Baas, M., van Gaal, S., Cools, R., & De Dreu, C. K. W. (2017). Creative cognition and dopaminergic modulation of fronto-striatal networks: Integrative review and research agenda. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *78*, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.007>

Cataldo, L. R., Cortés, V. A., Galgani, J. E., Olmos, P. R., & Santos, J. L. (2014). [Role of peripheral serotonin in the insulin secretion and glucose homeostasis]. *Nutricion Hospitalaria*, *30*(3), 498–508. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7531>

Cedillo-Zavaleta, L. N., Ruíz-García, I., Jiménez-Mejía, J. C., & Miranda-Herrera, F. (2019). Relevancia clínica de los receptores GABAB en el tratamiento de la adicción a las drogas. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *19*(6), 32–42.

Dopamina. (2020, February 27). *Neurotropy™*. <https://neurotropy.com/neurotransmisor-dopamina/>

Dopamina y recompensa, la cara oculta de la adicción. (2015, July 19). *Psicopedía - Psicología, Psicoterapias y Autoayuda*. <https://psicopedia.org/5187/dopamina-y-recompensa-la-cara-oculta-de-la-adiccion/>

Flores-Ramos, M., Salinas, M., Carvajal-Lohr, A., & Rodríguez-Bores, L. (2017). El papel del ácido gamma-aminobutírico en la depresión de la mujer. *Gaceta de Mxico*, *153*(4), 116. <https://doi.org/10.24875/GMM.17002544>

Franco-Pérez, J., Ballesteros-Zebadúa, P., Custodio, V., & Paz, C. (n.d.). Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. 10.

*GABA (neurotransmisor): Funciones y características*. (2019, October 14). <https://medicoplus.com/neurologia/gaba>

Jacob, T. C., Moss, S. J., & Jurd, R. (2008). GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(5), 331–343. <https://doi.org/10.1038/nrn2370>

Khalil, R., Godde, B., & Karim, A. A. (2019). The Link Between Creativity, Cognition, and Creative Drives and Underlying Neural Mechanisms. *Frontiers in Neural Circuits*, *13*, 18. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00018>

Kringelbach, M. L. (2004). Food for thought: Hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience*, *126*(4), 807–819. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.04.035>

Kringelbach, M. L., & Berridge, K. C. (2009). *Pleasures of the Brain*. Oxford University Press.

Neurociencia de Dale Purves | Editorial Médica Panamericana (2016th ed.). (n.d.).

*Newsroom*. (n.d.). UCLA. Retrieved November 25, 2021, from <https://newsroom.ucla.edu/>

Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: A disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *11*, 165–175. <https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>

Potter, M. C., Elmer, G. I., Bergeron, R., Albuquerque, E. X., Guidetti, P., Wu, H.-Q., & Schwarcz, R. (2010). Reduction of endogenous kynurenic acid formation enhances extracellular glutamate, hippocampal plasticity, and cognitive behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(8), 1734–1742. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.39>

*The Neuroscience of Relapse*. (n.d.). The Fix. Retrieved November 25, 2021, from <https://www.thefix.com/living-sober/neuroscience-relapse>

Tyacke, R. J., Lingford-Hughes, A., Reed, L. J., & Nutt, D. J. (2010). GABAB Receptors in Addiction and Its Treatment. In T. P. Blackburn (Ed.), *Advances in Pharmacology* (Vol. 58, pp. 373–396). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58014-1](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58014-1)