



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS
ÁREA: TRADUCCIÓN

**USO DE LA VOZ PASIVA
EN EL TEXTO MÉDICO *DRUGS ACTING AT SYNAPTIC AND
NEUROEFFECTOR JUNCTIONAL SITES:*
ANÁLISIS Y TRADUCCIÓN**

Autora: Karen Estor

Trabajo Especial de Grado presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela para optar
al título de Licenciado en Traducción

Tutor académico: Prof^a. Irma Brito

Tutor institucional: Prof. Alcides Robles

Caracas, septiembre de 2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
Facultad de Humanidades y Educación
Escuela de Idiomas Modernos
Dirección

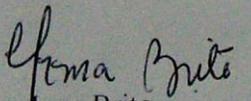


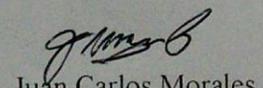
ACTA

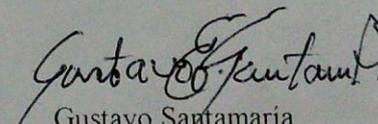
Los suscritos, profesores Irma Brito, Juan Carlos Morales y Gustavo Santamaría, miembros del Jurado nombrado por el Consejo de la Escuela de Idiomas Modernos en su sesión del 13 de septiembre de 2017 para examinar, discutir y evaluar el Trabajo de Grado titulado: **USO DE LA VOZ PASIVA EN EL TEXTO MÉDICO DRUGS ACTING AT SYNAPTIC AND NEUROEFFECTOR JUNCTIONAL SITES: ANÁLISIS Y TRADUCCIÓN**, presentado por la bachiller Karen Rebeca Estor Rodríguez, titular de la cédula de identidad 19.581.252, para optar al título de Licenciada en Traducción, reunidos el día 2 de octubre de 2017 a las 3:30 p.m. en la Sala de Profesores de la Escuela de Idiomas Modernos de la Facultad de Humanidades y Educación, después de escuchar la exposición hecha por la bachiller durante cuarenta y cinco minutos, y de haber hecho las preguntas pertinentes que fueron contestadas satisfactoriamente por la bachiller, declaramos dicho trabajo **APROBADO**.

Así mismo, se deja constancia de que fungió como Tutor (a) Institucional el (la) Profesor Alcides Robles.

Tutora-Coordinadora


Irma Brito.
C.I- 3673283


Juan Carlos Morales.
C.I-16970808


Gustavo Santamaría.
C.I.- 6311.731



“Como buen traductor, ya te cuidarás de no traducir palabra a palabra.”

Horacio

AGRADECIMIENTOS

A quienes estuvieron para apoyarme en esta meta, para contribuir en todo lo que necesitaba y darme ánimos cada vez que me rendía. A aquellos que estuvieron a mi lado para recordarme que si podía cuando parecía difícil y me reenfocaron en cada objetivo. A mi tutora por direccionar el camino y mostrarme que la constancia y el esfuerzo son los principales motivadores. A la *casa que vence las sombras* por mostrarme que su labor va más allá de sus puertas y su grandeza se extiende por el mundo. A los profesores que forjaron el camino de aprendizaje y llenaron de experiencias, conocimiento e inspiración cada día. A todos ustedes, ¡mil gracias!



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS
ÁREA: TRADUCCIÓN
USO DE LA VOZ PASIVA
EN EL TEXTO MÉDICO *DRUGS ACTING AT SYNAPTIC AND*
NEUROEFFECTOR JUNCTIONAL SITES:
ANÁLISIS Y TRADUCCIÓN

Autora: Karen Estor

Tutor académico: Prof^a. Irma Brito

Tutor institucional: Prof. Alcides Robles

RESUMEN

La pasantía realizada en la Escuela Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela nos permite hacer el siguiente Trabajo de Grado en el que se reflexiona sobre el uso de la voz pasiva en textos científicos en ciencias aplicadas como construcción sintáctica y pragmática. La pasantía consistió en la traducción de la segunda sección del *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* escrito por Laurence Brunton, Keith Parker, Donald Blumenthal y Iain Buxton (11^{era} ed., 2008), que aborda estudios de todas las especialidades médicas, quirúrgicas, farmacología clínica y farmacéutica actualizados para la fecha de edición. El texto constituyó un amplio corpus para el análisis de la voz pasiva siguiendo el enfoque lingüístico. Mounin. (1979) y Larson. (1989), bajo la metodología del sentido. Seleskovitch. (1984), proponiéndola como un elemento de función discursiva y cognoscitiva específica para la traducción del texto científico. En términos generales, la traducción siguió el método de Vázquez- Ayora. (1977) y las propuestas traductológicas de Navarro, planteando estudios descriptivos y comparativos de las lenguas desde un nivel sociolingüístico. Langacker.(1987). Asimismo, las estrategias de traducción empleadas para lograr la traslación y empleo de la voz pasiva son las propuestas por Vázquez-Ayora (1977). El trabajo consta de seis capítulos titulados: *Del encargo; Del objeto de estudio; Marco metodológico; Sobre el texto traducido, Uso de la voz pasiva;* y, por último, *Conclusiones y recomendaciones*. La realización de este estudio permitió constatar y reflexionar sobre el uso de la voz pasiva, su incidencia en la comunicación como forma de expresión de las divergencias antagónicas del genio lengua, así como el texto científico y las estrategias a tener en cuenta para su correcta traducción.

Palabras Claves: Voz Pasiva, Enfoque Lingüístico, Traducción, Comunicación

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS Y CUADROS	viii
INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO I: DEL ENCARGO	14
Características del encargo	14
La institución	15
Descripción de la institución	15
Misión y objetivos	16
Estructura organizativa	17
La pasantía	19
Descripción de la pasantía	19
Actividades desarrolladas	20
Cronograma de pasantía	21
CAPÍTULO II: DEL OBJETO DE ESTUDIO	22
Planteamiento del tema	22
Objetivos de estudio	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Justificación	23
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	26
CONSIDERACIONES TEÓRICAS	26
La traducción científica	26
La voz pasiva	43
<i>La voz pasiva propia o perifrástica</i>	49
<i>La voz pasiva pronominal o refleja</i>	53
CAPÍTULO IV: SOBRE EL TEXTO TRADUCIDO	58
<i>Algunas consideraciones pertinentes a los rasgos del texto</i>	59

CAPÍTULO V: USO DE LA VOZ PASIVA	122
<i>Procedimiento para el análisis y traducción de las construcciones pasivas</i>	122
<i>Presentación del análisis de las voces pasivas y su traducción</i>	128
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	146
Conclusiones	146
Recomendaciones	148
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151
ANEXO	
Texto origen	158

LISTA DE FIGURAS Y CUADROS

Figuras

- Figura 1.** Organigrama de la Escuela Luis Razetti. Tomado del Manual de Organización propuesto por la Dirección de Planificación y Presupuesto de la Universidad Central de Venezuela (2006) y ampliado con investigación. 18
- Figura 2.** Modelo del evento canónico de Langacker (modelo escenario, 1999). Círculo: participantes; Flecha doble: transmisión de energía; Flecha quebrada: cambio de estado; AG: sujeto agente; PAT: objeto paciente; Set.: escenario. Tomado de Lucía Gómez (2012). 46
- Figura 3.** Transformación de oración activa a oración pasiva. Esquema tomado de Patricia Cortés; CD: complemento directo; C.Ag: complemento agente. 48
- Figura 4.** Modelo del evento canónico de Langacker (1991). Tomado de La voz pasiva en español: hacia un análisis discursivo de Susana Silvia Fernández. 51
- Figura 5.** Ventana de atención de Talmy sobre el modelo de Langacker. Tomado de Un acercamiento a la voz pasiva en el español desde una perspectiva cognitiva y del análisis del discurso escrito por Susana Fernández (2003). 56

Cuadros

- Cuadro 1.** Cronograma de pasantía. Adaptación del cronograma de la pasantía, modelo tomando como referencia del Trabajo Especial de Grado Los conceptos metafóricos presentes en el texto Le Documentaire passe au direct: Análisis y traducción. 21
- Cuadro 2.** Paralelo entre las dimensiones cognitivas y discursivas del género científico. Tomado de El género científico. La relación Discurso del

pensamiento y la enseñanza-aprendizaje de las ciencias de Camargo y Hederich (2011).	30
Cuadro 3. Características morfosintácticas de los textos científicos. Tomado de Características generales de los textos científicos de Fátima Juárez (2012).	34
Cuadro 4. Tipos de tecnicismos. Tomado de Características generales de los textos científicos de Fátima Juárez (2012).	35
Cuadro 5. Características pragmáticas de los textos científicos. Nivel de abstracción/nivel de especialización (Hoffmann, 1998). Tomado de Santamaría Pérez.	40
Cuadro 6. Tiempos verbales en la voz activa, la pasiva de estado y la pasiva de proceso. Conjugación de los tiempos verbales de acuerdo Tomado del sitio web Lingolía.	52
Cuadro 7. Cuadro modelo para el análisis de la voz pasiva	127
Cuadro 8.	128
Cuadro 9.	129
Cuadro 10.	130
Cuadro 11.	131
Cuadro 12.	132
Cuadro 13.	133
Cuadro 14.	135
Cuadro 15.	136
Cuadro 16.	137
Cuadro 17.	138
Cuadro 18.	139
Cuadro 19.	140
Cuadro 20.	142
Cuadro 21.	143
Cuadro 22.	144

LISTA DE ABREVIATURAS

COD: Complemento de objeto directo

LT: Lengua término

PRED: Predicado

SUJ: Sujeto

VER: Verbo

VA: Voz activa

VP: Voz pasiva

TO: Texto de origen

TM: Texto meta

INTRODUCCIÓN

Las diversas variaciones que realiza el individuo al hacer uso de los contenidos semánticos y sintácticos han de entenderse como una acción resultante de la necesidad humana de comunicar significados distintos. Así, los interlocutores emplean diferentes esquemas sintácticos que reflejan, de manera estructural, como el ser humano percibe las acciones, los procesos y estados del mundo, por lo que las elecciones que realiza el hablante entre un grupo de elementos sintácticos u otro no son aleatorias ni poseen solo connotaciones psicosociales, sino que muestran una forma particular de configurar la realidad a través del discurso (Serrano y Aijón Oliva, 2010, p. 174).

Al estar el discurso determinado por las variaciones semánticas y elementos sintácticos, el individuo se vale de diversos recursos para transmitir lo que desde su punto de vista es más importante resaltar o permitirle ver a su destinatario que dicha información tiene un énfasis especial en la comunicación. Una de las estructuras sintácticas a través de las cuales el emisor puede expresar una información determinante es la voz pasiva, cuya configuración y organización sintáctica permite incluir la mayor cantidad de información semántica sin distorsionar completamente un hecho ni alejarse de la objetividad en el plano discursivo, enunciativo y cognitivo.

El estudio de este Trabajo de Grado se centra en una construcción sintáctica que dista de solo ser una organización de elementos en un sistema lingüístico, sino un reflejo factico de la lengua. La voz pasiva o construcciones pasivas, como también se les suele llamar, desempeñan un papel dinámico en la lengua inglesa que en comparación con el español pierde fuerza semántica al ser traducida y hasta se convierte en

una forma casi neutra; por lo tanto, su traducción tiene que hacerse como un ejercicio de consciencia en el que el traductor debe ser capaz de dilucidar los elementos que el autor del texto de origen desea resaltar a la vista del destinatario (Vásquez-Ayora, 1977).

De esta manera, el trabajo de grado realizado en la Escuela de Medicina Luis Razzetti consistió en la traducción de la segunda sección *Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffector Junctional Sites*, perteneciente a *The Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology*, con el propósito de realizar un arqueo bibliográfico relacionado con la traducción especializada y el uso de la voz pasiva vinculados con las ciencias aplicadas, como la medicina.

Este ejercicio cuenta como primer acercamiento del traductor con el mundo real de la traducción, asimismo se espera que el tema pueda ser ampliado en el futuro debido a que la lengua, como ente vivo, está en constante modificación y esta estructura puede estar sujeta a cambios. El trabajo está dividido en seis capítulos: Capítulo 1, Del encargo (características, la institución y la pasantía); Capítulo 2, Del objeto de estudio (planteamiento del problema y su justificación); Capítulo 3, Marco metodológico (antecedentes y consideraciones teóricas); Capítulo 4, Sobre el texto traducido, (sobre el texto de origen y presentación del texto término); Capítulo 5, Uso de la voz pasiva (procedimiento para el análisis y traducción de la voz pasiva y su justificación); Capítulo 6, Conclusiones y Recomendaciones.

Para analizar esta estructura sintagmática, se empleó el enfoque lingüístico con la finalidad de estudiar el texto desde el punto de vista de la combinación de los elementos de la lengua como manifestación del genio en ambos idiomas. Asimismo, se emplearon los métodos interpretativo y textual para comprender que dicha combinación sintáctica no es aleatoria, por lo que se hizo uso de la teoría del sentido para corroborar que la combinación de las estructuras sintácticas es

manipulada por el hablante para expresar los semas contenidos en ellas y, así lograr un impacto sobre el interlocutor. Por consiguiente, a partir del análisis de un corpus de frases, se intentará dilucidar la función de una estructura de menor amplitud en el español con el fin de lograr una traducción acertada, sencilla, clara y precisa, acorde con el tema y que se identifique con los actos ilocutivos planteados en el texto de origen.

Este trabajo nos permitirá corroborar que la voz pasiva se reservaría únicamente para casos específicos donde el autor desea destacar el objeto directo, generalizar una expresión, dar un resultado o enfatizar un proceso. Dichas conclusiones, se obtuvieron luego de aplicar los distintos procesos de traducción a diversos enunciados y confirmar el número selectivo de ejemplares donde se mantiene la construcción sintáctica en el texto meta.

CAPÍTULO I

DEL ENCARGO

Características del encargo

El iniciador del encargo y tutor de la pasantía, el profesor Alcides Robles, solicitó la traducción del inglés al español del *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics (11th ed.)* escrito por Laurence Bruton, Keith Parker, Donalds Blumenthal e Iain Buxton, el cual es un texto de corte científico que compila los recientes hallazgos y mejoras en el área de la medicina. Esta obra aborda el estudio de todos los sistemas del cuerpo, ofreciendo de forma detallada el efecto de los fármacos y compuestos sobre cada sistema del organismo, además de ser una guía actualizada para médicos y versados en la materia.

La traducción de este manual fue dividida y asignada a dos pasantes de la Escuela de Idiomas Modernos con la finalidad de traducir solo las secciones que hacen referencia a los neurotransmisores y el proceso de neurotransmisión. En nuestro caso, se debió traducir únicamente la Sección II, titulada *Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffector Junctional Sites* [Fármacos activos en las áreas sinápticas y uniones neuroefectoras], que comprende desde la página 85 hasta la 113. El texto traducido formará parte del material complementario usado para las clases de Anatomía Normal II, dictadas por el profesor Alcides Robles en el instituto Anatómico "José Izquierdo" con el fin de ampliar y actualizar el corpus sobre el funcionamiento del sistema nervioso y de los neurotransmisores, su efecto y el de los fármacos que pudiesen intervenir en su funcionamiento.

El texto término debe cumplir con fines académicos debido a que está dirigido a estudiantes universitarios de medicina del segundo año de carrera y de la especialización en neurociencias, por lo que se solicitó se conservara el registro, tono, lenguaje especializado y tipología textual. De manera que entre las exigencias y los requerimientos solicitados por el

cliente, pese a ser pocos, se relacionaron, en su mayoría, con el tenor, la terminología y el público a quien se le haría llegar el texto, pues se deseaba que los estudiantes tuvieran un texto bastante similar al original en aspecto para su uso en las aulas. Por lo tanto, se solicitó que se conservara la estructura a fin de brindar un material de apoyo igual al texto de origen, especialmente por los gráficos e imágenes; asimismo, se pidió mantener la terminología y el registro debido a que está dirigido a estudiantes en formación que necesitan familiarizarse con el vocabulario, los nuevos términos y la interpretación de tablas y resultados. Se hizo un tratamiento especial con los términos cuyas equivalencias aún carecen de traducción acuñada, empleando la explicitación y adaptación para lograr una traducción adecuada y comprensible para el lector.

La institución

Descripción de la institución

La pasantía fue realizada en la Escuela de Medicina Luis Razetti, la cual forma parte de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Esta surge a mediados de 1911 de la mano del Dr. Luis Razetti durante su ejercicio como Rector de la Universidad Central de Venezuela. Él crea una segunda escuela para dar cabida a un número mayor de estudiantes de los que ya albergaba la Escuela José María Vargas para la época. Aprobada su creación en el año 1960 y una vez cubierto los recaudos necesarios para iniciar su funcionamiento, la “Escuela de la Ciudad Universitaria” es bautizada con el nombre del insigne doctor Razetti, teniendo como noble misión la de formar médicos generales y técnicos superiores comprometidos con la comunidad y la práctica humanitaria y altruista de la medicina.

Muchas de las cátedras de la Escuela Luis Razetti se imparten en el Instituto Anatómico “José Izquierdo”, el cual fue creado e inaugurado por el mismo doctor Razetti hacia el año 1911. Este instituto surge como respuesta a la creación de un nuevo edificio en las cercanías del Hospital José María Vargas para mejorar la práctica de la disección como eje de los estudios anatómicos como disciplina básica de la medicina; posteriormente, pasó a formar parte de la Ciudad Universitaria con la construcción del edificio en el campus universitario.

Misión y objetivos

La Escuela Luis Razetti persigue la formación y preparación de estudiantes y profesionales con una amplia visión de la medicina como una profesión humana y de servicio, considerándola como un arte noble, ético y humanitario, así como también una disciplina científico-académica basada en el aprendizaje por la experiencia. Adicionalmente, la Escuela busca que el oficio de la medicina este íntimamente comprometido con la comunidad, distando de ser vista como una disciplina aislada, netamente científica.

La intención de la Escuela, tal como lo indicó el Dr. Razetti tras su paso como Rector y director del Instituto Anatómico, es la integración de la educación médica a una perspectiva distinta de la condición humana, donde los problemas se vean desde varios puntos de vista, tales como la cultura, las edades y las barreras socioculturales, para llegar a soluciones más realistas y completas. Asimismo, se promueve el estudio de la medicina con un carácter más humano y desinteresado, aplicando métodos de análisis humanistas, científicos, sociales y de las ciencias de la conducta.

Estructura organizativa

La pasantía fue realizada en el Departamento de Ciencias Morfológicas, en el cual se imparten los estudios de anatomía y diversos sistemas que componen el cuerpo humano. El departamento es dirigido por el Dr. Nelson Arvelo y se compone de dos cátedras: Anatomía Normal, conducido por el Dr. José Ramón Insignares, e Histología y Embriología, cuyo jefe de cátedra es la Dra. Margarita de Lima. La primera de las cátedras, la cual atañe esta investigación, se divide en dos materias impartidas los dos primeros años de carrera, Anatomía Normal I y Anatomía Normal II, siendo esta última donde se desarrolló la pasantía y el profesor Alcides Robles funge como docente de cátedra. En ella se estudian los órganos, estructuras y elementos que constituyen el sistema nervioso central y periférico del cuerpo y los procesos mentales realizados para actuar, recordar, percibir y aprender.

A continuación, se presenta el organigrama de la institución:

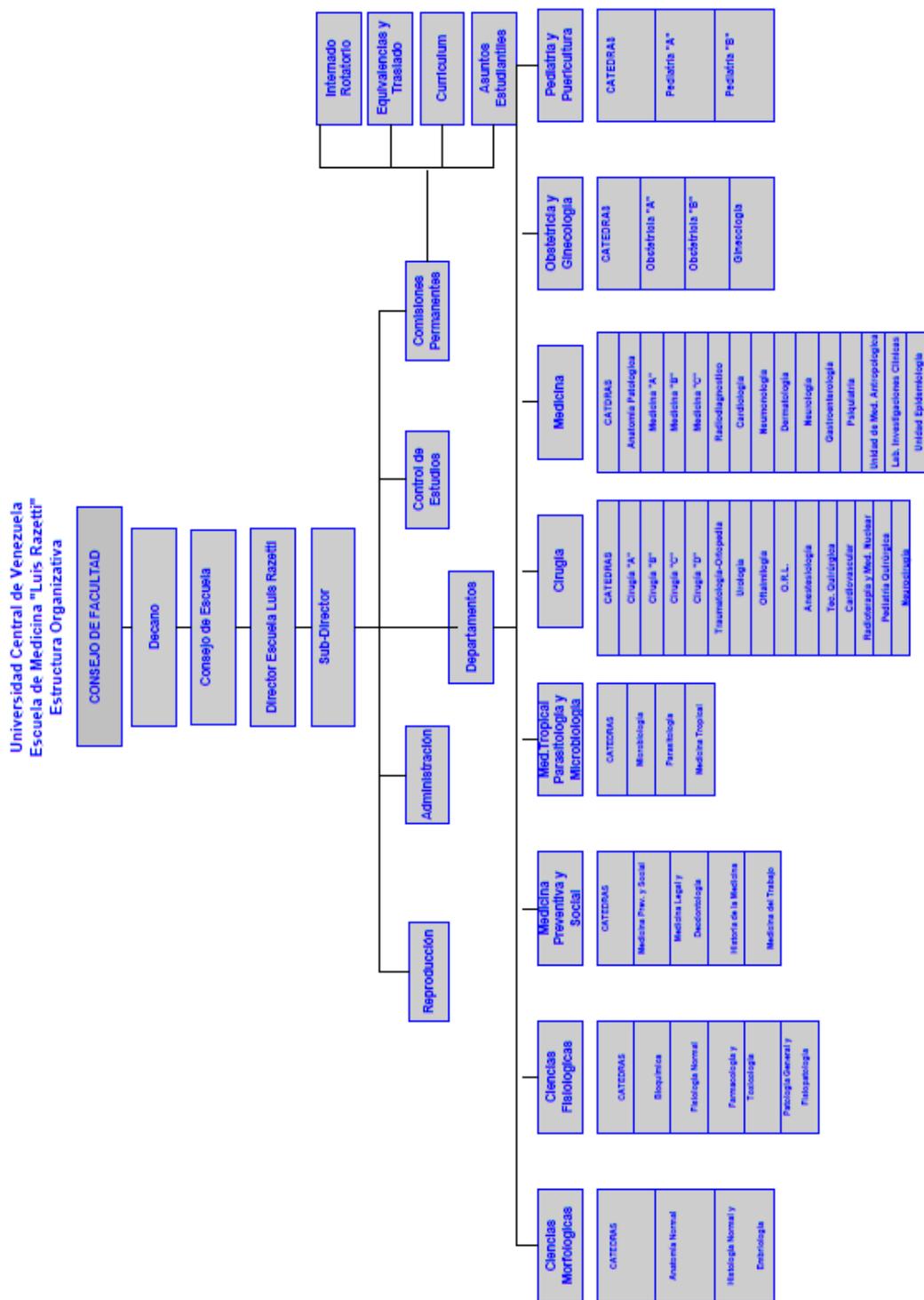


Figura 1. Organigrama de la Escuela Luis Razetti. Tomado del Manual de Organización propuesto por la Dirección de Planificación y Presupuesto de la Universidad Central de Venezuela (2006) y ampliado con investigación.

La pasantía

Descripción de la pasantía

Contando solo con el texto a traducir y mucha bibliografía referente al tema de estudio ofrecido por la Institución para su consulta, así como la invitación a las diversas bibliotecas de la Universidad Central de Venezuela, la pasantía consistió en la traducción del inglés al español de la segunda sección del *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics (11th ed.)*. Para esta traducción se debía mantener el mismo registro, tono y terminología del texto de origen así como conservar la estructura organizativa y aspectos del mismo en lo posible con el fin re-expresar adecuadamente la información e imágenes y tablas presentadas a lo largo del estudio.

La pasantía cumple con el propósito de poner en práctica el conocimiento y las competencias traductológicas adquiridas durante la formación académica en la mención de traducción, permitiendo el desarrollo de habilidades de resolución de problemas en un ambiente parecido al de trabajo real del traductor. Asimismo, se destaca que el resultado final de la traducción debe cumplir con la transferencia del conocimiento a través de la realización de un texto dirigido a la ampliación de un tema en específico definido por la cátedra de Anatomía Normal II y, a la presentación de un trabajo que sirva a la reflexión de futuros investigadores de la Escuela de Idiomas Modernos, en especial del tema de análisis presentado en este Trabajo Especial de Grado.

Actividades desarrolladas

El desarrollo de la pasantía fue semipresencial, llevándose a cabo la mayor parte del tiempo desde asesorías virtuales. Sin embargo, se concretaron escasas reuniones con el tutor institucional, Alcides Robles, y reuniones semanales con la tutora académica, Irma Brito. El trabajo de traducción se realizó en su totalidad desde el domicilio de la pasante, manteniendo contacto a través de correo electrónico y vía telefónica con ambos tutores. De la misma forma, se contó con las instalaciones de la Biblioteca Jean Catryse en el proceso de investigación de la traducción y pasantía.

La duración de la pasantía fue de un año debido a diversos inconvenientes relacionados con la dificultad de encontrar texto para realizar la pasantía y el tutor. Sin embargo, las actividades de traducción se realizaron en un periodo de seis meses, tiempo en el cual se llevaron a cabo las actividades estipuladas en el cronograma propuesto por la Escuela de Idiomas Modernos.

A continuación, se muestra un cuadro que resume el trabajo realizado y la cantidad de horas aproximadas dedicada a cada actividad:

Cronograma de pasantía

Duración	Procedimiento	Actividades Desarrolladas
4hrs.	Asignación del texto	El tutor institucional hizo la entrega del texto de origen que, luego, fue aprobado por el Consejo de Escuela.
12hrs.	Lectura del texto	La pasante hizo una lectura del texto de origen tomando en cuenta el análisis de los aspectos traductológicos y textuales que pudiesen generar problemas de traducción.
36hrs.	Documentación	Revisión de glosarios, diccionarios, textos paralelos, consulta a expertos relacionados con la materia.
60hrs.	Traducción y revisión	La pasante realiza la traducción y, posteriormente, su revisión. Ambos tutores hacen la revisión de la misma a fin de corregir el texto término.
4hrs.	Tutoría institucional	El tutor institucional prestó su conocimiento sobre el tema, correcta comprensión del texto antes de su traducción y, luego orientó a la pasante durante el proceso de traducción para la adecuada reexpresión del texto.
10hrs.	Tutoría académica	El tutor académico ayudó a la pasante a solventar dudas en cuanto a la comprensión del texto, a realizar las correcciones necesarias en la traducción y la orientación en la elaboración del Trabajo Especial de Grado, brindándole la correcta asesoría y dirección a la investigación.

Cuadro 1. Cronograma de pasantía. Adaptación del cronograma de la pasantía, modelo tomando como referencia del Trabajo Especial de Grado Los conceptos metafóricos presentes en el texto Le Documentaire passe au direct: Análisis y traducción.

CAPÍTULO II

DEL OBJETO DE ESTUDIO

Planteamiento del tema

La traducción de la segunda sección del *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* contiene todas las características de un texto netamente científico, pues su finalidad es transmitir a través de un texto descriptivo-expositivo los procedimientos y descubrimientos realizados en el área de medicina los últimos años. El texto busca compartir con otros científicos y especialistas nuevos conocimientos, por lo tanto su intención es ilustrar al lector e informarle sobre los avances logrados.

Asimismo, entre sus rasgos se encuentran el lenguaje especializado, anglicismos, referencias médicas específicas, frases acuñadas y estructuras sintácticas que expresan el genio de la lengua de la cultura de partida y que deben ser re-expresadas de acuerdo a las convenciones de la cultura de llegada, tal es el caso de la voz pasiva, muy empelada en los textos científicos provenientes de la lengua inglesa para presentar información y análisis en publicaciones científicas.

En este último caso, el empleo consecutivo de la voz pasiva a lo largo del texto de origen – lo que requirió replantear el texto y la redacción continuamente durante su traducción – no solo representó un problema al momento de traducir, sino que nos permitió reflexionar sobre el uso de las construcciones pasivas en la lengua de llegada y su correcta re-expresión, atendiendo al uso sintáctico y pragmático. Por lo que, se convirtió en el objeto de estudio del presente trabajo. El texto utilizado durante la pasantía sirvió como un extenso corpus de estudio con el que se trazaron los siguientes objetivos:

Objetivos de estudio

Objetivo general

- Describir y analizar el uso de las construcciones pasivas y su reexpresión en la traducción de la segunda sección del *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology*.

Objetivos específicos

- Delimitar las características de un texto científico y las estrategias adecuadas para una traducción eficaz.
- Identificar y clasificar las construcciones pasivas en la segunda sección del *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*.
- Presentar, analizar y explicar la traducción de las construcciones pasivas.

Justificación

En las traducciones y publicaciones científicas, el contenido juega un papel tan importante como la forma en la que es presentado, pues de ello depende la credibilidad y aceptación dentro de la comunidad receptora del texto. Este *cómo se dice* es determinante para el traductor, puesto a que el proceso de traducción no solo debe cumplir con trasladar el contenido y transmitir la información, sino que debe plasmar también las convenciones culturales de la lengua receptora; de manera que es vital la realización de una traducción fiel, técnica y adaptada, que siga a cabalidad la función del texto de origen (Navarro y González de Dios, 2014).

En este sentido, los textos médicos científicos se caracterizan por hacer uso del lenguaje especializado, de la tipología textual descriptiva-expositiva y tener abundantes construcciones gramaticales repetidas, como es el caso de la voz pasiva. Este último rasgo del texto de origen dio pie al estudio de la traducción de dicha estructura gramatical al presentarse como un problema de traducción en la sección *Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffector Junctional Sites*, por tener un uso tan limitado y específico en la lengua de llegada, el español. El análisis de dicho elemento es relevante debido a que interviene en la facilitación de los procesos de comprensión del texto en el contexto comunicativo en el que se desarrolla y, ayuda a determinar la correcta codificación, las reglas de textualización y sintetización de la información para poder establecer y conocer las principales nociones entre ambos sistemas de lengua y su distribución en el texto, las cuales son completamente distintas si se consideran desde el punto de vista pragmático y sintáctico.

Así, considerando que las estructuras sintácticas son un reflejo de la heterogeneidad de las visiones del mundo desde la perspectiva de la situación expresada en dos mensajes en diferentes lenguas, la característica de construcciones pasivas en el texto de origen circunscribe la convención y manifiesta el genio de la lengua inglesa, por lo que su uso en publicaciones científicas generó diversas interrogantes en torno a su función específica en la cultura emisora y en la receptora, tanto pragmática como sintácticamente; y, el tipo de estrategia a emplear para la obtención de una traducción que no desfigure el genio de la lengua y elimine los *aires de forastero* del texto meta en la comunidad de llegada. Esto ayuda a entender a la lengua no sólo como sistema formal, sino como sistema significativo de interacción en los que se privilegian la intencionalidad y la subjetividad en el contexto de producción e interpretación, tomando en cuenta las singularidades que reflejan particularidades intrínsecas de la cultura, lo que permite estudiar la

combinación de los elementos sintácticos para constituirse en un sistema discursivo lleno de cohesión, coherencia y congruencia (Cagnolati, 2012).

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO
CONSIDERACIONES TEÓRICAS

La traducción científica

De acuerdo con el análisis textual, como unidad de lenguaje en uso, un texto puede ser interpretado como un elemento de naturaleza semántica y dinámica, realizada mediante oraciones a partir de los procesos por los cuales se crean y se entienden. Está enmarcado en un contexto situacional y es determinado por el campo, el tenor y el modo, así como también está formado por la cohesión y la consistencia del registro, mostrando algún tipo de adaptación funcional a la situación que se produce e interpreta al desempeñar alguna tarea en el contexto en el que se emite (Halliday y Hasan, citado en Martín, 1998). De manera que las relaciones sociales actúan de forma efectiva en los principios de comunicación de un texto y, a su vez, establecen reglas de interpretación, relación e identidad para los hablantes al regular los significados creados por ellos mismos, transmitiendo roles inherentes en la comunicación. Los significados creados ejercen su dominio de forma selectiva sobre los sistemas léxicos y sintácticos, partiendo de la semántica como elementos organizativos del discurso. Los distintos contextos rigen la forma de estructurar el lenguaje, lo que determina que el hablante seleccione y organice el conjunto de palabras adecuadas para la situación.

Los textos, siguiendo este enfoque, obedecen al contexto en el que se emiten para darle forma y función al signo lingüístico, dependiendo de la esfera de la praxis humana a la que pertenecen los participantes del acto comunicativo. Por lo tanto, los textos se pueden clasificar de acuerdo a los elementos obligatorios en una estructura potencial para indicar el género del que se habla. Según Hasan (Martín, 1998, p. 33), el género

activa al sistema lingüístico para determinar las combinaciones de los valores campo, tenor y modo que legitiman a una cultura, abstrayendo las estrategias verbales que pueden emplearse para lograr satisfacer un abanico de propósitos sociales (p.34). Así, de acuerdo con las condiciones específicas y el objeto de cada una de las esferas, su contenido temático y la selección de los recursos léxicos, fraseológicos, gramaticales, composición y estructuración determinarán el género discursivo al que pertenece un texto (Bajtin, citado en Camargo y Hederich, 2011).

Los géneros discursivos se construyen cognitivamente desde la dimensión lingüística al permitir la interacción con el contexto social externo y se articulan en la mente del interlocutor a partir de conocimientos elaborados socioculturalmente, que se almacenan y activan desde varios tipos de memorias (Parodi, 2009, p. 29). El género se compone de convenciones discursivas sujetas a los conocimientos previos de los interlocutores a partir de parámetros contextuales, sociales y cognitivos. Su conocimiento se construye a través de representaciones dinámicas y rasgos lingüísticos-textuales concurrentes en la trama de un texto, lo que permite agrupar distintos conjuntos de selecciones convencionalizadas que marquen determinadas regularidades sincrónica o diacrónicamente identificables que obedecerán a propósitos comunicativos, participantes, contextos de producción, ámbitos de uso modos de organización discursiva, soportes, medios, entre otros. (p. 34) Todos identificados a partir de corpus representativos, halladas en textos concretos desde los que se establecen regularidades prototípicas que determinan a un género en un nivel mayor de abstracción, convirtiéndose en una herramienta discursiva de interacción social, que permite establecer una representación cognitiva entre los participantes y sus roles potenciales, los cuales les facilitan la comprensión del tema y las funciones comunicativas del mismo activadas por el contexto (p. 38).

Bajtin indica que la diversidad de géneros es muy grande y corresponderá a tantas esferas de la actividad humana estén relacionadas con el uso de la lengua, puesto a que los enunciados orales y escritos son reflejo de las esferas comunicativas donde se producen y de los aspectos relevantes que las caracterizan, tales como el contenido temático, los recursos léxicos y gramaticales, y su estructura. Sin embargo, este autor determinó dos tipos de géneros a tener en cuenta: los géneros primarios y los secundarios. Los géneros primarios se dan en la comunidad discursiva inmediata y cotidiana, mientras que los secundarios surgen en la comunicación cultural más compleja, que se puede palpar en unidades enunciativas estructuradas como los textos científicos (Echecopar, 2012). Estos últimos están determinados por el registro, el cual es un conjunto de características textuales que varían según los valores contextuales de aparición y, el uso de los elementos lingüísticos que los forman, convirtiéndose en “la manifestación verbal de los tipos de procesos sociales que conforman a una sociedad” (Moris y Navarro, 2007, p. 71), es decir es un proceso social compuesto por un tipo de actividad (campo), unos tipos de roles para sus participantes (tenor), y un tipo de rol para la lengua (modo)” (p. 71). Asimismo, estos tienen una temática especializada que ha sido objetos de aprendizaje especializado, los usuarios son especialistas y las situaciones de comunicación son de tipo formal, reguladas normalmente por criterios profesionales o científicos. Además, estos lenguajes tienen características de tipo lingüística y textual, distando de ser estructuras monolíticas que representan variedades en función a los usos y los contextos según su grado de abstracción y propósito.

Entre los lenguajes de especialidad, la ciencia se entiende como una esfera de la actividad humana que conduce a la producción de una forma particular de conocimiento debido a que es una actividad social organizada de acuerdo a unos procedimientos y presupuestos plasmados en el discurso científico (Camargo y Hedrich, 2011). En general, en el

sistema semiótico derivado de la actividad científica, se plantea que la ciencia es una acción sistemática y estructurada, orientada hacia la construcción de conocimientos que remiten a una realidad con pretensiones de universalidad y características únicas para cada comunidad científica en particular, con la cual entran en contacto con el resto de la humanidad para acceder a una forma de conocimiento. Desde un punto de vista pragmático, está caracterizada por su presunción de objetividad, racionalidad lógica y factibilidad empírica, además de tener como función principal el informar un número de afirmaciones sobre los objetos del mundo, así como sus relaciones se enuncian y apoyan con suficiente evidencia (Soto, citado en Camargo y Hedrich, 2011).

Bruner (citado en Camargo y Hedrich, 2011) propone tres características principales para la formación del lenguaje científico en la mente del investigador: su base categorial, su proceder inferencial y sus pretensiones de universalidad. El pensamiento lógico-científico busca trascender de lo particular y alcanzar niveles de abstracciones que permiten ver los objetos del mundo objetivo (fáctico), categorizados y abstraídos para clasificar conceptos que se pueden operar cognitivamente con el fin de establecer relaciones conceptuales, jerárquicas o causales que describan los fenómenos del universo, el cual se supone objetivo a través de procedimientos que permiten verificar la verdad empírica de las explicaciones científicas que dan a causas generales para exponer la representación de los eventos invariables e *in-tocados* por las intenciones o conflictos humanos.

El género científico puede verse desde dos vertientes, la dimensión cognitiva (mencionada en el párrafo anterior) y la dimensión lingüística, que corresponden a la lógica de su formulación y enunciación según Bajtin (citado en Camargo y Hedrich, 2011), quien sugiere que este género está lejos de ser una forma discursiva comprendida y producida por cualquier hablante de la lengua, pues se trata de una forma discursiva

elitista, determinada por las condiciones de institucionalización educativa que requieren los interlocutores para su manejo.

Género Científico	Dimensión Cognitiva	Dimensión Discursiva
Formas de representación	Pensamiento categorial que permite abstraer elementos de una realidad y construir conceptos	Procedimiento de nombrado o rotulado de conceptos, uso de jerga léxica especializada, generalizaciones y clasificaciones.
Modos de producción	Pensamiento inferencial. Sobre la base de premisas se llega a conclusiones particulares. Sobre la base de datos particulares se llega a conclusiones generales.	Composición argumentativa, deductiva o inductiva. Establecimiento de conexiones entre eventos o fenómenos nominalizados mediante relaciones causales.
Optica frente al objeto	Pensamiento universal. Búsqueda de verdades absolutas, con pretensiones de objetividad.	Manejo de formas gramaticales impersonales, uso del presente absoluto, ausencia de formas deícticas, no inclusión del sujeto hablante en el proceso enunciativo.

Cuadro 2. Paralelo entre las dimensiones cognitivas y discursivas del género científico. Tomado de El género científico. La relación Discurso del pensamiento y la enseñanza-aprendizaje de las ciencias de Camargo y Hederich (2011).

Al ampliar la dimensión discursiva mencionada en el cuadro, vemos que el lenguaje científico es diferente al discurso cotidiano, puesto a que posee expresiones léxicas propias, formas oracionales típicas y giros gramaticales habituales que proponen una identificación inequívoca del estilo científico. Así, de acuerdo con Halliday (citado en Camargo y Hederich, 2011), el discurso científico comprime por medio de abstracciones o nominalizaciones hechos o eventos que describen fenómenos de la naturaleza, empleando verbos y sustantivos específicos que permiten mantener las relaciones entre los hechos que describen

como parte de un proceso de razonamiento o argumentación científica. Además, se encuentran desprovistos de referencias contextuales inmediatas, lo que permite universalidad en los significantes empleados y frecuencia de uso. Consta de sistemas de enunciados en los que se establecen relaciones de significado entre conceptos a fin de crear sistemas formales abstractos, descripciones y explicaciones teóricas, que resultan especialmente importantes en el uso de expresiones léxicas con significado neto y de relaciones semánticas claras y fijas (Camargo, 2004).

Adicionalmente, en el discurso científico se formulan hipótesis y leyes (principios generales), que se discuten y analizan, estableciendo secuencias lógicas regidas por principios de coherencia absoluta y no contradicción, que dan como resultado una teoría sólida, un análisis preciso y descubrimientos científicos guiados por hipótesis razonadas (Camargo y Hederich, 2011). Este discurso se presenta, entonces, en la forma de una estructura argumentativa de tipo inductivo, una serie de eventos o fenómenos es discutida para confluir en algún modelo teórico que la explique, o de tipo deductivo, un planteamiento teórico en general es evaluado respecto a su capacidad para explicar eventos o fenómenos concretos, los cuales corresponden a una secuencia enunciativa que establece relaciones lógicas entre sus enunciados y, dan cuenta de las causas o razones de la ocurrencia del mundo objetivo. Dicho razonamiento, se presenta como una explicación que debe poderse someter a una prueba lógica o, al menos, empírica, cuya estructura típica es la de un argumento deductivo válido que tiene por conclusión el hecho que se explica. Algunas de las premisas del argumento serán enunciados fácticos de las circunstancias antecedentes, mientras que otras hipótesis serán ofrecidas como forma de concretar estas circunstancias con las consecuencias establecidas por la conclusión.

El discurso científico también se construye de una manera más absoluta, atemporal, impersonal y universal. La realidad se formaliza

mediante expresiones lo más precisas, literales y formales posibles. Además, tiene como particularidad convencer al interlocutor de la veracidad de lo que se dice a través de recursos lingüísticos y retóricos, de manera que la organización de la secuencia enunciativa no dé lugar a dudas o argumentos que revitalicen aquello que corresponde a una verdad absoluta que se intenta comprobar. El propósito tácito de este discurso es mantener la búsqueda de la adhesión del interlocutor a lo que se dice al enunciar una proposición universal totalmente despersonalizada y desprovista de la presencia del yo, del otro y sus relaciones explícitas. Al cumplir funciones eminentemente informativas, los textos científicos se despojan de todo elemento accesorio en la presentación de la información o de toda forma de relación con el interlocutor, de ahí su carácter de despersonalización antes mencionado. Esto trae como consecuencia un discurso conceptualmente complejo e informativamente muy compacto, es decir, muchos conceptos y relaciones en secuencias de enunciados relativamente breves (Camargo y Henderich, 2004).

Al considerar la microestructura, el texto científico, como unidad lingüística y comunicativa, se compone mayormente de tecnicismos, terminología específica, neologismos, registro formal, presencia de lenguajes artificiales, un vocabulario denotativo y unívoco como características léxico-semántica determinante. El carácter objetivo y universal se consigue morfosintácticamente a través de enunciados que no hacen referencia al emisor como la voz pasiva (perifrástica y refleja), la entonación enunciativa, el modo indicativo y el presente atemporal. Estos elementos se conjugan en oraciones bien construidas, ordenadas y sin sobreentendidos que combinan oraciones simples y compuestas, con abundantes sintagmas nominales extendidos y complementos circunstanciales (Juárez, 2012). Desde el punto de vista pragmático, Santamaría y Martínez (2009) señalan que los textos científicos se identifican también por el grado de comprensión interlingüística, la adecuación del nivel de especialización del texto, la densidad

terminológica, el grado de redundancia, la variación expresiva y, el grado de comprensión de sus destinatarios.

Adicionalmente, Santamaría y Martínez indican que el texto se compone de abundancia de adyacentes nominales (sintagmas preposicionales, adjetivos especificativos, proposiciones subordinadas adjetivas, aposiciones), así como uso del artículo generalizador, de la tercera persona y del plural de modestia para lograr mayor objetividad y claridad. En la parte explicativa del proceso, se utiliza el tiempo verbal pasado; el condicional, futuro y subjuntivo para establecer las hipótesis y condiciones; el infinitivo con valor apelativo para lograr planteamientos neutros; proposiciones adjetivas y subordinadas adverbiales para dar precisión a las ideas. También, se emplea la coordinación, el uso de incisos aclaratorios entre comas, paréntesis y guiones para favorecer la simplicidad sintáctica. Se emplea la conjunción “o” con valor de equivalencia, fórmulas y expresiones que sitúan al lector en el discurso.

En el siguiente cuadro se pueden apreciar con mayor detalle las características morfosintácticas y léxico-semánticas:

Características morfosintácticas de los textos científicos		
Clases de oraciones	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio de oraciones enunciativas en función referencial. • Empleo de oraciones interrogativas con finalidad didáctica. • Se diluye la importancia del agente con oraciones impersonales y pasivas reflejas. • Subordinadas adverbiales y sustantivas con formas verbales y no personales. 	<p>Se pretende que una sonda científica atraviere la cola del cometa Halley.</p> <p>Al mezclar S y FE no se forma SF si previamente no se calienta la mezcla.</p> <p>Sabiendo que $\alpha = 0'390^\circ$, 180° calculas $\cos \alpha$.</p>
Nominalizaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Se prefiere la nominalización a nombrar la acción. • Nominalización de las cualidades. 	<p>El estudio de los resultados...</p> <p>El enlatado de los espárragos...</p>
Tiempos y modos verbales	<ul style="list-style-type: none"> • Uso del indicativo, como modo de la realidad, y del presente atemporal, para conseguir la universalidad. • Uso del condicional para expresar hipótesis. • Empleo de formas verbales de obligación cuando el texto especifica prescripciones, resultados de ensayos,..., y de expresiones verbales atenuadas. 	<p>La célula es una unidad microscópica constituida por protoplasma y dotada de vida propia</p>
Persona verbal	<ul style="list-style-type: none"> • Predominio de la 3ª persona para expresar impersonalidad. • La 1ª persona plural puede tener un fin didáctico, ser un plural de modestia o implicar al lector. • La tendencia de la impersonalidad no hace desaparecer las modalizaciones o elementos que expresen el punto de vista del hablante. 	
Adjetivación y recursos de modificación	<ul style="list-style-type: none"> • Adjetivos especificativos, descriptivos y de relación o pertenencia. • Adyacentes preposicionales y proposiciones subordinadas adjetivas especificativas y explicativas. • Aposiciones. • Acumulación de modificaciones. 	<p>Buitre negro/ Buitre leonado</p> <p>Así se forma el enlace covalente, que conocemos con el nombre de coordinado</p> <p>El guepardo, verdadera máquina de correr,...</p>

Cuadro 3. Características morfosintácticas de los textos científicos. Tomado de Características generales de los textos científicos de Fátima Juárez (2012).

En el nivel léxico-semántico, los textos científicos se caracterizan por la abundancia de términos abstractos, tecnicismos de valor

monosémico y univocidad, repetición de palabras y escaso uso de sinónimos para lograr la sistematicidad de los términos, abundantes definiciones terminológicas, predominio de neologismos con procedimientos propios de la lengua (mediante prefijos y sufijos) o con procedimientos externos (préstamos, calcos y siglas).

Tipos de tecnicismos		
Por su procedencia	1. Palabras del lenguaje ordinario con significado preciso en la ciencia.	1. <i>Fuerza, presión, inercia, poder, red, materia, ala</i>
	2. Latinismos.	2. <i>Drosophila melanogaster, Quercus robur</i>
	3. Palabras de origen griego o latino.	3. <i>Anacoluto, seísmo, amorfo, glosa, anatomía, anorexia, hipopótamo, átomo, pústula, fístula</i>
	4. Términos formados con raíces griegas o latinas.	4. <i>Colombicultura, descalcificar, somnífero...</i>
	5. Neologismos.	5. <i>Bígamo, deicida, pluviómetro, biosfera, cosmonauta...</i>
	6. Anglicismos.	6. <i>Estándar, electrochoque, trávelin,...</i>
	7. Galicismos.	7. <i>Ordenador, casete, refrigerador...</i>
	8. Neologismos a partir de lexemas antiguos.	8. <i>Fotón</i>
Por su formación	1. Derivados con prefijos multiplicadores.	1. <i>Biconvexo, tetraóxido de nitrógeno,...</i>
	2. Derivados con sufijos especializados.	2. <i>Ácido sulfuroso, sulfato sódico,...</i>
	3. -oso, -ico, -ito, -ato, -en química	3. <i>Psicosis, otitis, carcinoma...</i>
	4. -osis/-asis, -itis, -oma, en medicina	4. <i>Microscopio, hidrocefalia, filología,...</i>
	5. Compuestos con elementos del latín.	5. <i>Inmunodeficiencia</i>
	6. Compuestos con palabras del léxico	6. <i>Terremoto, horticultura</i>
	7. Compuestos sintagmáticos	7. <i>Grupo sanguíneo, masa molecular...</i>
	8. Epónimos	8. <i>Polonio, rutenio, vatio, julio...</i>
	9. Acrónimos y siglas	9. <i>Radar, sonar, láser, ADN, HIFI,...</i>

Cuadro 4. Tipos de tecnicismos. Tomado de Características generales de los textos científicos de Fátima Juárez (2012).

Desde el punto de vista de la macroestructura, el texto científico puede presentarse de forma descriptiva (tipificando a un instrumento sin realizar interpretaciones ni sacar conclusiones), interpretativa (enfaticando la importancia del elemento determinado) o, demostrativa (estableciendo relación entre un elemento técnico y unos principios científicos que se han

aplicado en la elaboración). Estos cuentan también con propiedades de coherencia, cohesión y adecuación al emplear marcadores textuales que sirven para enlazar y estructurar los diversos mecanismos sintácticos y léxicos de las diferentes unidades del texto, a través de una forma neutra con función representativa o referencial. Predominan los tipos textuales de exposición y argumentación, con prevalencia de descripción y escasa narración. Asimismo, la información puede estar organizada de lo general a lo particular (estructura analizante), de lo particular a lo general (estructura sintetizante), o repetir la tesis al principio y al final (estructura encuadrada — Juárez, 2012).

Aunado a esto, el texto se estructura externamente con apartados y subapartados que organizan la información, así como también se hace empleo de tipografías específicas, enumeraciones, presencia de gráficos y esquemas. Santamaría y Martínez (2009) indican que estos textos incluyen ilustraciones que amplían ciertos puntos difíciles en el texto, los signos de puntuación desempeñan una función metalingüística y de refuerzo y, hacen uso de analogías para facilitar la comprensión al lector al relacionar las nociones científicas descritas en el texto con experiencias corrientes y la imaginación. Los textos se presentan en forma de documentos o textos de divulgación científicos como monografías, tratados científicos, manuales superiores, resúmenes de estudios, trabajos científicos especializados, reseñas, libros de texto, manuales de divulgación, artículos de revistas científicas especializadas o de divulgación, tesis y tesinas.

Según la prescripción internacional para la redacción de los artículos científicos, vigentes en todas las revistas de la ciencia del mundo – regido e influenciado por la cultura inglesa y el idioma inglés-, los artículos son publicados si cumplen con las normas de cortesía lingüística, la no imposición de criterios y la no personalización de la figura del científico. Estas reglas derivan del patrón cultural anglosajón y de las

normas de clasificación temática de la UNESCO¹. De acuerdo con Azzollini y Nistal (2010), hay pocas normas comunes para la escritura de textos científicos en español, en especial médicos, pues son textos que han tenido mucho influjo del inglés y sus limitaciones han sido establecidas; ellas son:

1. La investigación presentada debe ser una idea nueva que se convierta en un aporte novedoso o que complete investigaciones anteriores y que ayude a resolver un problema concreto.
2. El texto debe ser claro, preciso, verificable, y objetivo al presentar los hechos estudiados, puesto que estos deben derivarse de la aplicación de generalidades científicas a situaciones concretas que apelen a la razón y al entendimiento.
3. Se deben evitar las abstracciones emocionales, opiniones subjetivas y no sustentadas debido a que se persigue la búsqueda de la verdad a través de un lenguaje que convenza al lector de lo expresado, evitando argumentaciones (se llegan a conclusiones de lo realizado) y la persuasión directa (se quiere demostrar a través del razonamiento lógico la solución del problema o la ocurrencia del fenómeno estudiado).
4. Los autores deben proporcionar suficiente información para que los lectores puedan evaluar las observaciones que se han realizado, repetir el trabajo en el supuesto de que estén interesados en el tema y lo consideren oportuno, y valorar si las conclusiones obtenidas por los autores están justificadas.
5. El grado de participación del autor debe verse reducida, a modo general en su escrito, a dos grupos de textos: textos con un

1

Clasificación UNESCO: Nomenclatura Internacional de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura para los campos de Ciencia y Tecnología). Sistema de clasificación del conocimiento ampliamente usado en la organización de proyectos de investigación y en las tesis doctorales.

enfoque objetivo, cuando las evidencias consideradas por el observador son algo independiente se expresan como un hecho descriptivo (recuento de algo observado con detenimiento), o experimental (la solución a un problema sirve para expresar la posición de una publicación ante temas diversos); y, textos con un enfoque subjetivo, cuando se realiza la expresión de opiniones, reacciones y juicios de valor sin evidencia .

6. El o los autores debe cumplir con el carácter universal, comunista, desinteresado y escéptico de la ciencia al excluir su personalidad al escribir un texto. Su participación no deber evidenciarse. Esto demuestra que no hay un interés personal en probar que una hipótesis en específico sea verdad y se resalta el objeto de la investigación, transmitiendo así una impresión de objetividad.
7. Las referencias bibliográficas se hacen a través del estilo VANCOUVER (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) y las normas APA del Manual de la American Psychological Association.

En el área de la traducción, el conocimiento de las características de la esfera a la que se ciñe el texto a traducir dentro del género secundario permite identificar las funciones comunicativas para traducirlas como tal, establecer el campo léxico-semántico del texto, el tenor receptor, su adecuación, el modo de recrear la sintaxis y los niveles léxicos de especialización para garantizar las equivalencias estructurales, gramaticales y léxicas del producto final.

Partiendo de esto, Amparo Hurtado (2007) clasifica la traducción de acuerdo al tipo de género textual característico, el cual se refiere a los grupos de textos que tratan sobre un mismo campo, comparten una misma función, situación de uso y convenciones textuales. De esta manera, los tipos de traducción se relacionan con las áreas convencionales tradicionales que tienen en común las características de los ámbitos en cuestión, por lo que se tendrían tipos de traducción como

la literaria, la general y la especializada (p.58). Este último, definido por la misma autora, describe traducciones de textos dirigidos a especialistas que pertenecen a los lenguajes de especialidad, los cuales requieren de conocimientos y habilidades especiales para su comprensión y traducción, puesto que engloba el subconjunto de textos cuya comunicación está enmarcada pragmáticamente por tres variables: la temática, los usuarios y la situación de comunicación. Asimismo, Hurtado señala que estas traducciones están marcadas por la dominante del campo temático para poder efectuar el proceso traductor.

Así, en concordancia con lo expuesto anteriormente, Hoffmann (1998), citado en Santamaría y Martínez (2009), indica que los textos especializados se pueden clasificar pragmáticamente de acuerdo a su nivel de abstracción o especialización, dependiendo del grado de especificación de la comunicación y la diversificación discursiva en función de la situación comunicativa, lo que permite delimitar mejor las características de los textos especializados.

Nivel de abstracción	Forma lingüística	Ambito	Participantes
Más elevado	Símbolos artificiales para elementos y relaciones	Ciencias fundamentales teóricas	Científico ↔ Científico
Muy elevado	Símbolos artificiales para elementos; lenguaje general para las relaciones (sintaxis)	Ciencias experimentales	Científico (técnico) --- científico -técnico
Elevado	Lenguaje natural con terminología especializada y sintaxis controlada	Ciencias aplicadas y técnicas	Científico (técnico) --- directores científico técnicos de la producción material
Bajo	Lenguaje natural con terminología especializada y sintaxis relativamente libre	Producción material	Directores científico-técnicos en la producción de material - -- maestros trabajadores, especialistas
Muy bajo	Lenguaje natural con algunos términos especializados y sintaxis libre	Consumo	Representantes del comercio --- consumidores

Cuadro 5. Características pragmáticas de los textos científicos. Nivel de abstracción/nivel de especialización (Hoffmann, 1998). Tomado de Santamaría Pérez.

Para el traductor, el conocimiento a cabalidad de un género no solo le permite abordar con detenimiento el texto especializado que va a traducir: el enfoque textual, por un lado, permite mirar el texto en su globalidad, contemplando tanto su composición como el contenido semántico, mientras que el enfoque lingüístico, por otro, propone estudiar el texto a través de los recursos lingüísticos debido a que la superficie conceptual de las palabras cambia de una lengua a otra dependiendo de la situación en donde se enmarca el texto — única invariable entre el mensaje en la lengua fuente y el mensaje en la lengua término (Carranza, 2004). Georges Mounin (citado en Carranza, 2004, p.141) explica que el estudio y análisis de la sintaxis brinda argumentos más sólidos al momento de traducir, bien sea desde la heterogeneidad de las visiones

del mundo como desde la impenetrabilidad recíproca de la sintaxis de la lengua. Sin embargo, la traducción va a estar determinada por el contexto donde las estructuras sintácticas serán un reflejo de la organización de experiencias de un hablante desde la perspectiva de la situación común expresada por dos mensajes en dos lenguas diferentes.

Así, el traductor debe transmitir el sistema de conocimientos de la comunidad de cuya lengua traduce y no solo mantenerse en la norma lingüística, es por ello que debe transferir sin distorsiones las estructuras semánticas de manera constante e invariable de la lengua fuente hacia la lengua meta pese a la combinación de sus signos, teniendo en cuenta la situación comunicativa para interpretar la información cultural presentada en el texto y, de esta forma, obtener una traducción idiomática que lo integre con la lengua y la cultura meta. Según Larson (citado en Carranza, 2004, p.140), el traductor debe reformular los contenidos gramaticales con el fin de lograr un producto que represente las relaciones entre las diferentes partes de toda la unidad propositiva y concuerde con la fuerza ilocutoria del texto, por lo que el producto de traducción debe ser un trabajo subjetivo de recreación y reformulación, orientado al receptor, que conserve los rasgos determinantes del texto original.

De esta manera, se propone estudiar el texto más allá de los contenidos semánticos incluidos en los signos lingüísticos que lo componen y su combinación sintáctica en el enunciado, atendiendo los elementos cognitivos que complementan al texto y contribuyen con la construcción del sentido del discurso, tales como los interlocutores, la situación comunicativa, el momento en el que se habla, el espacio donde se encuentran los interlocutores, los conocimientos que posean el uno del otro y los recuerdos que comparten de lo que se haya dicho. Estos se convierten en elementos añadidos en una frase que influyen en los cambios de matices que le indican al traductor todas las circunstancias en las que se enmarca el enunciado, lo que le permite desverbalizar lo que quiere decir el autor y facilitar la reexpresión en la lengua meta, la cual estará liberada de las formas del texto de origen cuando se conjugan

elementos lingüísticos a los que se llegan por la propia experiencia y por documentación consultada.

De esta manera, la actividad traductológica se basaría en la relación que tienen las palabras con el sentido del discurso al tomar en cuenta que el proceso de interpretación se fundamenta en la comprensión de la información contenida en el texto (tanto intralingüística como extralingüística), su desverbalización para poder llevarla de la lengua fuente a la lengua meta y, posteriormente, su reformulación y reexpresión al reverbalar los conceptos empleando los signos lingüísticos adecuados y los significantes exactos para cada significado de acuerdo a la situación de comunicación. El traductor debe entender el texto o discurso al traducir y, luego, buscar realizar un producto que contenga los mismos contenidos que el de la lengua de origen, teniendo en cuenta la revisión de los agregados cognitivos que expresan el contenido semántico de las palabras y frases en relación al sentido del sistema conceptual universal. Así, el traductor podrá seleccionar los índices gramaticales que contribuirán a la construcción de la semántica que exprese las singularidades y la comprensión del contexto, dando por resultado una traducción idiomática (Navarro, s. f., p. 405).

A continuación, se analizará un aspecto sintáctico de los textos científicos: la voz pasiva, con la finalidad de ahondar sobre la función de cortesía, precisión y universalidad en el discurso científico como medio de expresión lingüística, cognitiva y pragmática.

La voz pasiva

La expresión del verbo como parte de la oración que designa un estado de acción, pasión del ser y una expresión de los movimientos y alteraciones de las cosas del mundo (Calzadilla, 2010) suele realizarse de acuerdo a su voz o diátesis, la cual es una categoría gramatical que refiere a la relación sintáctico-semántica que se establece entre los participantes de la acción verbal y el verbo, e indica si “el sujeto del proceso verbal es interior o exterior a éste”, es decir si una acción es ejecutada o recibida por el sujeto (Navarro et al, 1994). Esta se expresa mediante elementos sintácticos —con señalización morfológica— que dan cuenta de su existencia a través de la configuración de la estructura oracional, que selecciona y organiza los elementos formales disponibles en el sistema de la lengua, convirtiéndose en una forma de expresión de la configuración mental del proceso enunciado por el verbo y su significado léxico, bien sea su significado verbal o por una acepción determinada de un verbo polisémico (Mendikoetxea 1999, p.1963, citado en Complutense. (s.f). Las dos voces gramaticales más importantes en la lengua son la *activa*, cuando el sujeto ejecuta la acción, y la *pasiva*, cuando el sujeto recibe la acción ejecutada por otro.

El uso de la voz pasiva refleja que el sujeto “es el blanco de una acción cuyo agente se desdibuja en la conciencia del que habla o tiene un valor accesorio” (Fernández Ramírez, citado en Complutense, s. f.), puesto a que permite focalizar la atención en el sujeto que recibe la acción, al que se le denomina sujeto paciente, y no en el ejecutor. Asimismo, permite expresar valores semánticos aspectuales de perfectividad o resultado, y se empela con la finalidad de omitir voluntariamente al ejecutor de la acción, sin que el sentido de la oración se vea afectado debido a que la relación lógica entre el sujeto y el complemento no sufre modificaciones de sentido.

La voz pasiva está compuesta por un eje pragmático y semántico dentro del discurso basado en la información extralingüística de una situación determinada; sin embargo, su uso no proporciona la misma información al receptor aunque tengan el mismo sentido, pues esta cambiará de punto de vista de acuerdo a la intención del emisor: mediante una cláusula activa con sujeto explícito, se pone en relieve el hecho desde el agente que lo produce a pesar de que no se tengan los datos precisos para identificar a los agentes y se describe los efectos del mismo a través de un esquema sintáctico SUJ-PRED-COD; mientras que a través de una cláusula pasiva con forma sintáctica COD-PRED-SUJ, se elide el factor desencadenante y se destacan las consecuencias de la acción sobre el sujeto paciente (Rodríguez y López, 1998, p.109).

Desde el punto de vista cognitivo y pragmático, la autora Susana S. Fernández en *Un acercamiento a la voz pasiva en español desde una perspectiva cognitiva y del análisis del discurso (2003)* analiza la voz pasiva aplicando la teoría de gramática cognitiva postulada por Ronald Langacker en 1987, donde se indica que el lenguaje está corporeizado – motivado en la experiencia corpórea– y estructurado de acuerdo a las experiencias concretas que vive el individuo, las cuales son restringidas por el cuerpo y enmarcadas en contextos e interacciones socioculturales definidos. Langacker propone que el lenguaje es simbólico porque se basa en la asociación entre la representación semántica y la representación fonológica (signo lingüístico) y, que dicha asociación entre los elementos lingüísticos y su significado se extiende a diversos grados de complejidad, tanto de patrones de formación de palabras como de formación de estructuras más complejas (Ibarretxe-Antuñano, 2013).

Así, para los cognitivistas, la *imagen acústica* es la representación fonológica y el *concepto* es la representación semántica para identificarse en la definición del signo lingüístico tradicionalmente propuesto por Saussure y, diferenciarse de él al interpretar de forma diferente el concepto de la arbitrariedad del signo lingüístico: el lenguaje no se

estructura arbitrariamente y, cuando lo hace, esta arbitrariedad es restringida en algunos casos donde hay convencionalización de la lengua (Ibarretxe-Antuñano, 2013).

De manera que las construcciones gramaticales que se pueden formar a partir del sistema de la lengua, por muy pequeñas (sufijación, por ejemplo) o muy grandes (como la construcción de un enunciado) que sean, están marcadas un patrón lingüístico que resulta de la combinación de dos o más unidades simbólicas de diversa extensión y, que se rigen por *plantillas abstraídas de un grupo de expresiones específicas* (reglas gramaticales) que muestran la complejidad simbólica y, capturan cualquier rasgo común entre ellas (esquemas de construcción) para representar similitudes observables en cualquier nivel de abstracción sintáctica o morfológica de la lengua, aportando contenido semántico en sí misma, independientemente (en cierta medida), de los componentes de la construcción gramatical (Gómez, 2012, p.19).

Entonces, desde el punto de vista cognitivista, la voz pasiva se puede definir como “la conceptualización de la situación verbal desde una perspectiva distinta a la del agente” (Fernández, 2002, p.76) debido a que existe un cambio de conceptualización de la descripción de un evento, el cual es codificado de acuerdo al contexto de enunciación del emisor, al nivel de especificidad del individuo, al punto de vista que desea darle, la fuerza que originó la acción y el anclaje corpóreo de la misma (Gómez, 2012, p.19). Es decir, el hablante expresará un hecho de la realidad a través de una serie de procesos lingüísticos que estarán mediados por la capacidad individual de cognición. Esto se puede apreciar mejor a través del *modelo de evento canónico*² creado por Langacker para explicar la

²Modelo de evento canónico: modelo cognitivo idealizado que permite la observación normal de una acción prototípica o un evento compuesto por dos arquetipos que reflejan estructuras mentales complejas de carácter esquemático relacionado con la interpretación coherente de las experiencias vividas por los individuos. (Gómez, 2012, p.14).

conceptualización prototípica de un evento a través de una oración activa transitiva. Aquí, Langacker explica que “(...) el conceptualizador —cuyo punto de vista está ubicado fuera del escenario de los hechos— percibe una alteración energética entre un agente y un paciente que ocurre dentro de un marco determinado y constituye un evento único” (Fernández, 2012, p.75). La energía de los participantes fluye de la fuente a la meta.

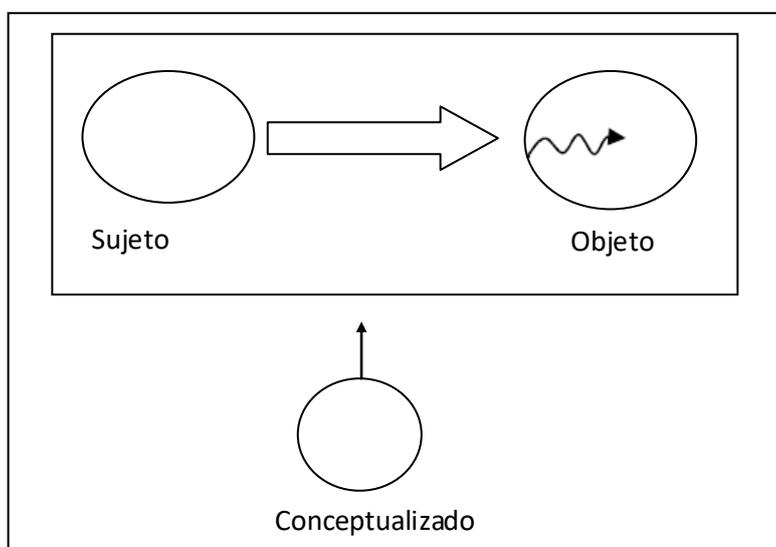


Figura 2. Modelo del evento canónico de Langacker (modelo escenario, 1999). Círculo: participantes; Flecha doble: transmisión de energía; Flecha quebrada: cambio de estado; AG: sujeto agente; PAT: objeto paciente; Set.: escenario. Tomado de Lucía Gómez (2012).

Este evento da cuenta de cómo las estructuras conceptuales se relacionan con las estructuras lingüísticas utilizadas para codificarlas y expresarlas (Gómez, 2012, p.20), de manera que con esto se describe la relación entre el agente, quien lleva a cabo una acción volitiva, y el paciente, objeto que genera un cambio de estado interno, al organizar una escena en dos tipos esenciales de entidades, en donde se visualiza un escenario (lugar del evento) desde los elementos de tiempo y espacio que acompañan la escena, tales como las circunstancias, causas, propósitos, entre otras; y, por otro lado, se codifica la interacción de los participantes en el evento al realizar una transferencia de energía, la cual va desde el

agente hacia el régimen y, luego, al paciente. Este flujo de energía se relaciona con la transitividad y la posición que guardan entre si los elementos de la cadena sintáctica, en donde su ubicación indicará la transitividad de una acción: a mayor proximidad, mayor será flujo de energía y se conceptualizará de modo más transitivo la acción (Serrano y Aijon Oliva, 2010).

Gómez (2012) señala que las voces pasivas presentan esta conceptualización del evento porque su formación da cuenta de un acontecimiento consistente en una transmisión de energía entre dos entidades y origina una nueva alineación *trayecto-punto de referencia*, que se construye como figura focalizada al receptor de la energía (p. 21). Así, con el cambio de perspectiva que permite la voz pasiva, el conceptualizador tiene dos posibilidades de enunciación, pudiendo optar por la perspectiva del paciente o presenta la ocurrencia del suceso sin tomar algún participante como punto de partida (Fernández, 2002).

La configuración sintáctica de la voz pasiva se forma en tres simples pasos, en líneas generales (Calzadilla, 2010):

1. El complemento directo de la oración activa pasa a ser el sujeto paciente.
2. El sujeto agente pasa a ser el complemento agente de la oración.
3. El verbo en voz pasiva se construye con los verbos *ser* o *estar* conjugado (es) o se precede al verbo principal con la partícula *se* y se añade el participio del verbo principal.

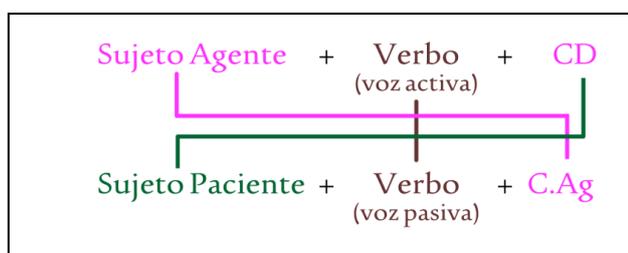


Figura 3. Transformación de oración activa a oración pasiva. Esquema tomado de Patricia Cortés; CD: complemento directo; C.Ag: complemento agente.

Ejemplos de la transformación de la voz activa a la voz pasiva es propuesto por Serafina García *et al* en el libro *Construir bien en español: la forma de las palabras* (2004), donde se muestra la construcción de esta estructura sintáctica de acuerdo a lo descrito anteriormente:

- a) Los niños abrieron la puerta (voz activa).
- b) La puerta fue abierta por lo niños (voz pasiva).

Nótese que en este ejemplo, la misma oración que se muestra en voz activa (a) conserva la misma carga semántica que en la pasiva (b), solamente ocurre un cambio voluntario del punto de vista del emisor al enfatizar el complemento directo en la segunda oración: la puerta se abrió. En la primera oración (a), el sintagma nominal *Los niños* refiere a los individuos que realizan la acción verbal y que, luego serán el complemento agente para la oración pasiva, mientras que el objeto directo *La puerta* es el sujeto paciente que recibe la acción. En la segunda oración (b), el objeto directo de la oración a pasa a ser el sujeto paciente o afectado por la acción verbal.

Es decir, la formación de la voz pasiva se puede ver en tres esquemas sintagmáticos posibles para la transformación de una oración en voz activa como *Mi abuelo construyó esta casa en 1930* (Vivaldi, 2000 págs. 38-39):

1ª de pasivas. Llevan el verbo en voz pasiva y se expresa el complemento agente. Ejemplo: *Esta casa fue construida por mi abuelo en 1930.* Sujeto paciente: *Esta casa.* Verbo en voz pasiva: *fue construida.* Complemento agente: *por mi abuelo.* Complemento circunstancial de tiempo: *en 1930.*

2ª de pasiva. Llevan el verbo en voz pasiva y no se expresa el complemento agente. Ejemplo: *Esta casa fue construida en 1930.* Sujeto

paciente: *Esta casa*. Verbo en voz pasiva: *fue construida*. Complemento circunstancial de tiempo: *en 1930*.

Pasivas reflejas. El verbo esta en voz activa y va precedido de la partícula *se*. Ejemplo: *Esta casa se construyó en 1930*. Sujeto paciente: *Esta casa*. Verbo en voz pasiva: *se construyó*. Complemento circunstancial de tiempo: *en 1930*.

Pese a que el idioma español carece de morfemas desinenciales de voz pasiva, las tres estructuras sintácticas mencionadas anteriormente se pueden agrupar en dos grupos: la perifrástica o propia y la pronominal o refleja. Ambas constituyen dos formas diferentes de conceptualizar un evento y esta distinción semántica influye sobre su espectro de funciones en los textos y, a su vez, hace que las estructuras sean semejantes entre sí: las dos adoptan una perspectiva que no es la del agente, lo que la diferencia de las oraciones activas prototípicas que se caracterizan por tener al agente como punto de partida (Fernández, 2003).

La voz pasiva propia o perifrástica

De acuerdo con Navarro y Rodríguez-Villanueva (1994), esta forma de la voz pasiva se construye con el participio del verbo, el cual expresa la acción, y los verbos *ser* y *estar* como auxiliares (perífrasis verbal + participio). El participio debe concordar con el género y número del sujeto y puede llevar un complemento con la preposición *por* que se refiere al agente de la acción verbal y representa a un estado de cosas sujeto a su control.

(...) esta construcción permite expresar el contenido de una oración transitiva (la que lleva un objeto o complemento directo) cuando no se puede –por ser desconocido–, o no se quiere –por el motivo que sea–, nombrar el sujeto que realiza la acción, o bien cuando se prefiere enfocar la

atención sobre el objeto directo de la oración activa dándole el papel preponderante de sujeto gramatical (p.461).

La voz pasiva perifrástica con *ser* enfatiza un proceso o acción y se emplea en el lenguaje formal u oficial y en ciertos artículos de prensa. Elide la información que no es relevante para el enunciador de la oración (sujeto paciente) o simplemente, es desconocida por él; mientras que la voz pasiva perifrástica con *estar* se considera de estado, pues con ella se expresan resultados o se describe un suceso una vez que ya ha tenido lugar. Como ejemplo de ambas construcciones sintácticas tenemos (Lingolía, 2017):

- a) Un hombre ha sido atropellado.
- b) El hombre está herido.

En el primer ejemplo, oración a, se maneja la voz perifrástica de proceso (con el verbo *ser*) al describir un hecho que está sucediendo; mientras que en el segundo se habla del resultado de un hecho y da cuenta del suceso. En ambas oraciones se omite cierta información que no se considera importante o se desconoce al momento de la enunciación del mensaje.

La voz pasiva perifrástica cumple una función topicalizadora, es decir, sirve para designar como tema principal a un argumento diferente al del agente, el cual es el tema no marcado de la oración activa prototípica (Fernández, 2003). Se produce una inversión en el orden de los participantes dentro de un evento canónico (tal como el descrito anteriormente), un cambio de prominencia entre el agente y el paciente, donde este último es más prominente que el primero, y se origina una nueva perspectivación, ya que se toma como sujeto gramatical al paciente y no al agente. La representación cognitiva de este evento se marca también a nivel sintáctico por el uso del auxiliar copulativo y del participio verbal. El evento inicia con sujeto paciente como el participante más saliente, seguido del uso del auxiliar inactivo, lo que constituye el punto

partida para la elaboración del evento desde un nuevo punto de vista (Fernández, 2002, p.77).

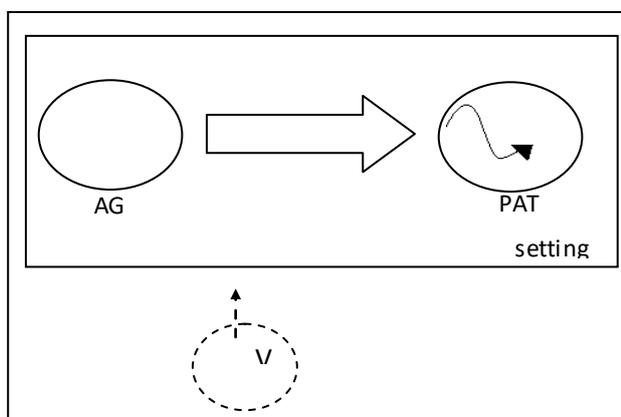


Figura 4. Modelo del evento canónico de Langacker tomado de La voz pasiva en español: hacia un análisis discursivo de Susana Silvia Fernández.

Para realizar la transformación de voz activa a voz pasiva en cualquiera de los casos basta con convertir el objeto directo de la oración activa en el sujeto de la pasiva (sujeto paciente) e incluir el sujeto como complemento agente, si se desea, en la oración pasiva precedido de la preposición *por* (únicamente se empleará en la voz pasiva perifrástica de proceso, no aparecerá en la de estado). Así, la voz pasiva perifrástica con *ser* se formará con la forma conjugada correspondiente de dicho verbo, mientras que la voz pasiva perifrástica con *estar* se formará con las conjugaciones correspondientes del mismo. El verbo principal se incluirá en la oración pasiva como participio variable, concordando en género y número con el sustantivo (Lingolía, 2017). Estos procesos pueden verse a través de los siguientes ejemplos:

- a) VA: *La policía recoge los testimonios.*
- b) VP: *Los testimonios son recogidos (por la policía).* pasiva de proceso
- c) VP: *Los testimonios están recogidos.* pasiva de estado
 Testimonios (sustantivo masculino plural) recogidos

En relación a la acuerdo del tiempo verbal, la voz pasiva perifrástica tanto con *ser* como con *estar* deben acordar con el tiempo en

el cual es formulada la voz activa. Esto quiere decir que si la oración en voz activa es conjugada en pretérito perfecto al ser transformada en pasiva, el auxiliar deberá mantener el mismo tiempo verbal. En el siguiente cuadro se aprecian los cambios temporales que deben tener las oraciones:

Pasiva de proceso	Activa	Pasiva de estado
Los testimonios <u>son</u> recogidos.	← Presente → La policía recoge los testimonios.	Los testimonios <u>están</u> recogidos.
Los testimonios <u>eran</u> recogidos.	← Imperfecto → La policía recogía los testimonios.	Los testimonios <u>estaban</u> recogidos.
Los testimonios <u>fueron</u> recogidos.	← Indefinido → La policía recogió los testimonios.	Los testimonios <u>estuvieron</u> recogidos.
Los testimonios <u>han sido</u> recogidos.	← Pretérito Perfecto → La policía ha recogido los testimonios.	Los testimonios <u>han estado</u> recogidos.
Los testimonios <u>habían sido</u> recogidos.	← Pretérito Pluscuamperfecto → La policía había recogido los testimonios.	Los testimonios <u>habían estado</u> recogidos.
Los testimonios <u>serán</u> recogidos.	← Futuro Simple → La policía recogerá los testimonios.	Los testimonios <u>estarán</u> recogidos.
Los testimonios <u>habrán sido</u> recogidos.	← Futuro Compuesto → La policía habrá recogido los testimonios.	Los testimonios <u>habrán estado</u> recogidos.
Los testimonios <u>serían</u> recogidos.	← Condicional Simple → La policía recogería los testimonios.	Los testimonios <u>estarían</u> recogidos.
Los testimonios <u>habrían sido</u> recogidos.	← Condicional Compuesto → La policía habría recogido los testimonios.	Los testimonios <u>habrían estado</u> recogidos.

Cuadro 6. Tiempos verbales en la voz activa, la pasiva de estado y la pasiva de proceso. Conjugación de los tiempos verbales, tomado del sitio web Lingolía.

La inversión de paciente → agente de la pasiva perifrástica permite enfocar a otro participante y darle un trato preferencial a nivel discursivo. Sin embargo, los idiomas pueden imponer restricciones para delimitar qué participantes pueden recibir dicha atención. El español prefiere a los pacientes más afectados de la acción verbal a diferencia del inglés, que puede aceptar dativos y locativos que también pueden verse afectados desde una carga semántica física o simbólica (Fernández, 2003, p.45). Asimismo, se diferencia de la construcción refleja o pronominal por su

distribución aspectual y la naturaleza de su sujeto gramatical, prefiriendo sujetos personales conceptualizados que dan cuenta una función discursiva que le es propia a la estructura para la caracterización de un hecho.

La voz pasiva pronominal o refleja

Muchos gramáticos clasifican las oraciones reflejas o con *se* de agente humano elidido como pasivas, siempre que se esté en presencia de un sujeto paciente en donde exista concordancia verbal en la persona y el número entre el sintagma nominal y el verbo (Fernández, 2003, p.37). En este tipo de construcciones, dos entidades codificadas como objeto y sujeto hacen referencia al mismo participante, quien es el receptor de la acción indicada por el verbo. Sintácticamente, tienen la misma estructura prototípica de la voz pasiva perifrástica: un agente que ejerce una fuerza provoca en el paciente un cambio de estado. Sin embargo, estas se caracterizan por mantener un alto nivel de diferenciación entre el agente (sujeto) y el paciente (objeto), a pesar de corresponder a un mismo referente (González, 2012), lo que permite comprobar su reflexividad así como distinguirla de otras estructuras que también hacen uso de la partícula *se*.

Esta forma de la voz pasiva es más común tanto en la lengua hablada como en el estilo literario. Así lo explica Fernando Navarro y Rodríguez-Villanueva en su artículo *Uso y abuso de la voz pasiva* (1994), “el sustantivo que acompaña al verbo es su sujeto gramatical, por lo que el verbo tiene que ir en singular o plural según vaya en singular o plural el sustantivo (p. 461)”. Esta forma no admite complemento agente, puesto que solo se presenta en tercera persona del singular o plural y siempre refiere a cosas o acciones. Ejemplos de esta construcción son ofrecidas por el autor en su texto: *Aquí se venden teléfonos*, donde teléfonos es el

sujeto sintáctico más no el agente, sino el que recibe la acción de 'vender', puesto que los teléfonos no se venden a sí mismos.

Esta estructura sintáctica carece de implicación agentiva y marca una situación en la que el sujeto es tanto afectado como agentivo al mismo tiempo, es decir cada referente es agente y paciente a la vez, pero paciente de la acción de otro y no de la propia. Esta lectura recíproca es posible por su función co-referencial al reconocer si la referencia es realizada a la misma entidad entre Sujeto y Complemento de Objeto Directo y, a su vez, es posible distinguirla en la representación entre ambos elementos como sujeto y como complemento directo al evidenciar que la construcción representa un proceso donde el sujeto gramatical no es un actor sino un nuevo objeto o el nuevo sujeto del proceso. En ejemplos como:

a) VA: *Juan rompe el vaso.*

VP: *El vaso se rompió.*

Se demuestra que la construcción pasiva describe un proceso que se desprende de la elisión del sujeto gramatical y la colocación del objeto directo como el nuevo sujeto lógico de la oración pasiva refleja, el cual es resultante de la acción de otro y no de la propia no mencionado en la oración, bien sea por no especificar al sujeto que ejerce la acción o desconocimiento del mismo.

Pese a que esta construcción sintáctica emplea la partícula *se*, la cual es homónima desde el punto de vista gramatical debido a la cantidad de estructuras en las que participa, se puede reconocer fácilmente en el caso de la voz pasiva refleja al sobreentender la participación del agente humano en la significación del enunciado y, al revisar la concordancia entre el sujeto gramatical pasivo y el verbo. De manera que el significado de *se* no se ve afectado por la carga semántica que pueda atribuírsele, sino que muestra una relación lógica entre los componentes de la construcción sintáctica.

En la conformación del estadio reflexivo, se identifican diversas etapas que marcan una situación en donde existe una desambiguación basada en el contexto. La primera de ellas es donde se favorece a una perspectiva recíproca de la construcción determinada por el significado del verbo, la siguiente constituye un blanqueo semántico por naturaleza de la acción descriptiva del verbo o pérdida del sentido por acción de la desaparición de la restricción agentiva (el referente nominal deja de ser agentivo); luego, se produce una oración de sentido espontáneo (antiacusativa) donde se sobreentiende la existencia de un agente cuando la situación puede conceptualizarse sin este o sin perfilar la existencia de un factor causal (Fernández, 2003, p.43).

Para explicar mejor el funcionamiento de la voz pasiva refleja desde un punto de vista cognitivista, Susana Fernández emplea el modelo del escenario propuesto por Langacker, combinado con el concepto de *ventana de atención* introducido por Leonard Talmy en 1996. La autora explica cómo el mecanismo cognitivo permite describir la focalización de algunos elementos lingüísticamente y, omitir otros de la situación verbal (marco eventivo), permitiendo que se sobreentiendan aquellos elementos que no quedaron especificados a causa de su pertenencia al marco. Lo que produce una reducción en el nivel de la elaboración del evento en su manera esquemática de conceptualización, por el hecho de que no se conceptualizan todos sus participantes, sin demasiada estructura interna, y puede entenderse como una perspectivación del evento mismo sin más. Este tipo de construcción resulta apropiada para introducir en el texto información secundaria, adicional, parentética, en contraposición a las oraciones más prototípicas que llevan el peso de la narración, siendo una de las funciones de la pasiva refleja española. (p. 46).

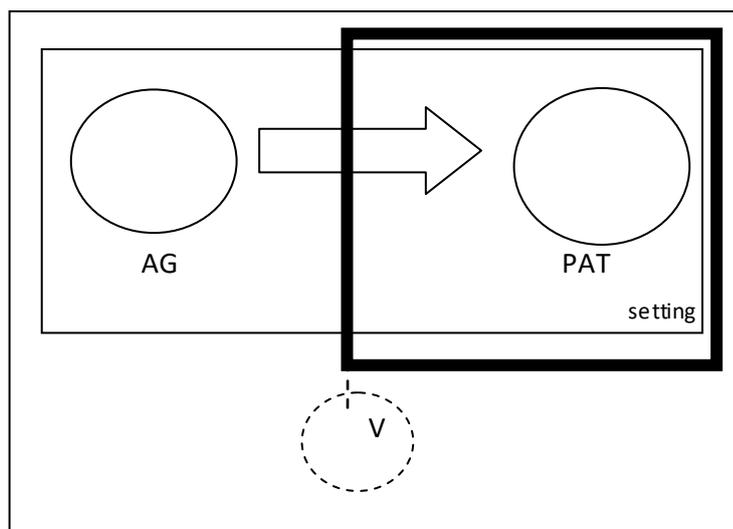


Figura 5. Ventana de atención de Talmy sobre el modelo de Langacker. Tomado de *Un acercamiento a la voz pasiva en el español desde una perspectiva cognitiva y del análisis del discurso escrito* por Susana Fernández (2003).

Para realizar la transformación de voz activa a voz pasiva refleja, se propone tomar como punto de partida el modelo de escenario propuesto por Langacker para entender cómo se organiza de manera conceptual las estructuras lingüísticas en la mente del hablante, luego aplicar a este el concepto de ventana de atención propuesto por Talmy para mostrar cómo se procesa la información perceptual tras ser recibida por el individuo y de cómo la mente, de manera automática e inconsciente, la segrega y filtra (hasta llegar a manipularla) para tomar solo aquella que el individuo puede considerar relevante en una determinada situación. Talmy propone con la ventana de atención explicar cómo se realiza la distribución de atención desde un factor al que denomina patrón de atención, en el cual se indica que la atención recae en ciertas partes de la misma escena al ser mencionadas explícitamente mientras que en otras no se recibe atención alguna al omitirse verbalmente. Este proceso puede verse reflejado en la construcción de la oración pasiva refleja, puesto que el individuo dirige la atención hacia elementos que ocupan posiciones diferentes a las canónicas, es decir, se

le preste más atención al agente o al paciente (Ibarretxe y Valenzuela, 2012, s. p.).

La formación gramatical de esta construcción es enormemente compleja por su similitud a otras estructuras sintácticas como las oraciones impersonales con *se*. Sin embargo, la pasiva refleja o pronominal solo es posible con un sujeto en 3ª persona del singular o plural, que es el complemento directo de la oración activa, y con los verbos transitivos que acepten transformación pasiva concordado en el género y número del sujeto, al cual se le acompaña con la partícula *se*. Puede usarse en todos los tiempos verbales, incluyendo aquellos que requieran de un participio en su elaboración y el sujeto paciente puede preceder o no al verbo. Ejemplos de esta construcción:

- a) VA: *Los delegados aceptaron la propuesta.*
VP: *La propuesta se aceptó.*
- b) VA: *Finalmente el ayuntamiento construyó las casas.*
VP: *Finalmente se construyeron las casas.*
- c) VA: *Los policías han recogido los testimonios.*
VP1: *Los testimonios se han recogido.*
VP2: *Se han recogido los testimonios.*

En las oraciones de voz pasiva refleja anteriores (g y h) se puede ver fácilmente la elisión del sujeto agente de la oración activa así como la concordancia entre el sujeto paciente y verbo transitivo con este en la nueva construcción, tanto en género como en número. Así como también se observa en la oración (i) el mismo uso del tiempo verbal con el que se construyó la oración activa. De igual manera, se refleja que el sujeto puede ir delante o después de la partícula *se* y del verbo. Todas estas tienen marcas claras que permiten distinguirlas de otras construcciones y enmarcarlas como pasivas refleja.

CAPÍTULO IV

SOBRE EL TEXTO TRADUCIDO

El texto traducido forma parte del libro *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology* (2011), el cual es una obra que aborda las especialidades de la medicina, cirugía, farmacología y que da a conocer los hallazgos, estudios, pruebas y resultados farmacológicos recientes realizados sobre los diversos sistemas que conforman el cuerpo humano, tal es el caso del sistema nervioso, los diferentes elementos que lo componen y la influencia de los fármacos naturales y artificiales sobre el mismo. Este manual tiene como propósito servir a la actualización de los conocimientos y nuevos avances en la medicina para el público especializado, versado o interesado en la materia como se ha mencionado previamente.

Para el ejercicio de la pasantía, se tradujo la Sección II que se titula *Drugs Acting at Synaptic and Neuroeffector Junctional Sites* [Fármacos activos en las áreas sinápticas y uniones neuroefectoras] y trata sobre la función de los neuroefectores naturales y artificiales sobre el sistema nervioso autónomo y somático. De este estudio se desprende un análisis exhaustivo en donde los autores exploran la intervención de las enzimas y diversos neurotransmisores que actúan en los procesos involucrados en la neurotransmisión del impulso nervioso en las conexiones simpáticas, parasimpáticas y motoras; también, hacen un estudio detallado sobre los receptores y transmisores que intervienen en las reacciones, presentando su composición, producción, almacenamiento, funcionamiento y transmisión. Así mismo, en esta sección se detallan las respuestas que generan los receptores y diversa enzimas una vez que inervan los órganos efectores con los que hacen conexión en el sistema autónomo.

Algunas consideraciones pertinentes a los rasgos del texto

De acuerdo con lo expuesto previamente, el estudio del texto debe hacerse como una entidad generalizada o estructurada en las que distintas oraciones o párrafos que lo componen desempeñan un papel específico en conjunto y, mantienen relaciones de diversos tipos entre sí, que hacen del texto un entramado organizativo complejo. Así, el análisis discursivo de este texto científico se realizó desde las vertientes del análisis del género y el registro propuestas por Halliday (1993), entendiendo que el primero permite identificar las funciones comunicativas para traducirlas como tal y, el segundo establece el campo (esfera léxico-semántica del texto), el tenor (el receptor del texto, la adecuación a este) y, el modo (reconocer y recrear la sintaxis y los niveles léxicos de especialización) en el que el texto es elaborado (Marzá y Ordoñez, 2010).

De manera que el texto estudiado puede enmarcarse fácilmente en el campo de textos especializados científicos en ciencias aplicadas como la medicina, puesto a que como unidad lingüística y comunicativa, posee propiedades características que sirven para expresar y transmitir el conocimiento especializado. Es, pues, un texto de carácter universal, comunista, desinteresado y escéptico, carente de autores o investigadores, donde prima principalmente el objeto de estudio, la objetividad y la veracidad de los hechos.

Adicionalmente, posee una tipología textual expositiva, donde predomina la descripción y la argumentación a lo largo del texto; la despersonalización a través del uso de la voz pasiva para hablar de procedimientos establecidos al discutir diversos trabajos realizado por los autores y otros científicos; una modalidad neutra de enunciación; objetividad, claridad, precisión, marcadas por oraciones bien construidas, ordenadas y sin sobreentendidos; terminología especializada y, organización estructural descriptiva (Valero y Calle, 1997, p.221).

Al estudiar su microestructura, las características morfosintácticas encontradas son: abundantes unidades terminológicas que concentran una mayor densidad de conocimiento especializado referente al estudio de la anatomía patológica del cerebro humano, así como también proliferan los neologismos. Está determinado por un registro formal y posee combinaciones de oraciones simples y compuestas como oraciones explicativas y causales (subordinadas), cuantiosos sintagmas nominales expandidos y complementos circunstanciales. También, esta caracterizado por tener pocos conectores, ciertos participios empleados para hacer elipsis, utiliza enumeraciones y escaso uso de del pronombre de primera persona o referencia al autor con tendencias al sujeto indeterminado, las formas indefinidas y temporales del indicativo (Hinds citado en Marzá y Ordoñez, 2010).

Asimismo, el texto ofrece una visión concreta y objetiva de los diversos fenómenos descritos, narrando casi cinematográficamente las secuencias y los movimientos de cada neurotransmisor hacia y desde los órganos inervados. Existen muchas palabras imágenes que permiten trazar con efectividad el escenario para el lector. También, hay presencia de dativos y locativos que permiten resaltar los niveles temáticos y muestran los sujetos afectados de la acción verbal, siendo un puente para construir las voces pasivas presentes, que además destacan la información de fondo en el texto.

Referente a su macroestructura, el texto emplea el método deductivo para presentar la información, pues la organiza desde lo general a lo particular, predominando una estructura analítica a lo largo del mismo. Posee linealidad en su desarrollo entre párrafos, apartados y subapartados que organizan los niveles de información. Los autores hacen uso de tipografías, presentan gráficos y esquemas para ilustrar y respaldar el estudio (Santamaría y Martínez, 2009).

A continuación, se presenta la traducción realizada tal y como se le entregó al cliente. Esta conserva el estilo y diagramación del TO. Se le realiza una intervención al texto al subrayar con doble línea las frases que serán estudiadas como objeto de estudio en el capítulo siguiente.

SECCIÓN II

FÁRMACOS ACTIVOS EN LAS ÁREAS SINÁPTICAS Y UNIONES NEUROEFECTORAS

NEUROTRANSMISIÓN: LOS SISTEMAS NERVIOSOS AUTÓNOMO Y MOTOR SOMÁTICO

A diferencia del sistema endocrino que permite una regulación más lenta y generalizada al secretar hormonas en la circulación sistémica que actúan ampliamente por periodos de minutos, horas y días, el sistema nervioso autónomo (SNA) regula primordialmente el organismo interno segundo a segundo, controlando funciones involuntarias específicas como la respiración, circulación, digestión, temperatura corporal, metabolismo, sudoración y secreciones de ciertas glándulas endocrinas.

De acuerdo con las consideraciones de anatomía y neurotransmisores, el SNA está compuesto por nervios, ganglios y plexos que inervan el corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas, otras vísceras y músculos lisos en varios tejidos. Se divide en dos ramas: simpática y parasimpática. La primera, la rama simpática, que incluye la médula suprarrenal, está siempre activa, ajustándose a los cambios del organismo segundo a segundo. No es esencial para que un organismo viva en un ambiente controlado, pero la ausencia de las funciones simpáticasuprarrenales es evidente ante situaciones de estrés, por ejemplo, en la falta de respuestas cardiovasculares compensatorias a los estados de alteración o ejercicio y desmayos. Asimismo, el sistema simpáticasuprarrenal puede actuar como unidad, especialmente durante la sensación de rabia y miedo, afectando las estructuras inervadas de manera simpática sobre todo el cuerpo simultáneamente, aumentando el

ritmo cardiaco y la presión arterial, cambiando el flujo de la sangre desde la piel y las áreas esplácnicas hacia los músculos esqueléticos, produciendo un aumento de la glucosa en la sangre, dilatando los bronquios y las pupilas, generalmente, preparando al organismo para “luchar o huir”.

Por su parte, el sistema parasimpático, compuesto principalmente por emisiones discretas y localizadas, reduce el ritmo cardiaco y la presión arterial, estimula los movimientos y secreciones gastrointestinales, ayuda a la absorción de nutrientes, protege la retina del exceso de luz y vacía la vejiga urinaria y el recto. Muchas de sus respuestas son rápidas y reflejas. Pese que esta área está relacionada con la conservación de energía y el mantenimiento del funcionamiento del órgano durante los periodos de saciedad y mínima actividad, su eliminación es igual a la muerte.

FIBRAS AFERENTES VISCERALES

Las fibras aferentes de las estructuras viscerales son la unión principal en los arcos reflejos del sistema nervioso autónomo. La mayoría de los reflejos viscerales se median a través del sistema nervioso central (SNC), el cual recibe la información del estatus de los órganos viscerales a través del sistema sensorial visceral de los pares craneales (parasimpáticos) y del sistema aferente visceral espinal (simpático), con algunas excepciones como los axones reflejos locales. El primer sistema lleva impulsos quimiosensitivos y de mecanorreceptores, mientras que el segundo transporta principalmente sensaciones relacionadas con la temperatura y lesiones de origen mecánico, químico o térmico de los tejidos. Los impulsos sensoriales viscerales craneales entran al SNC a través de cuatro pares craneales: trigémino (V), facial (VII), glossofaríngeo (IX) y, vago (X), los cuales transmiten impulsos sensoriales viscerales de la

mitad interna de la cara y la cabeza (V), la lengua (gusto, VII), el paladar duro, la parte superior de la orofaringe y el corpúsculo carotideo (IX), la parte inferior de la orofaringe, la laringe, la tráquea, el esófago y los órganos torácicos y abdominales (X), a excepción de las vísceras de la pelvis que son inervadas por nervios del segundo al cuarto segmento de la columna sacra. Los aferentes viscerales de los cuatro pares craneales terminan topográficamente en el núcleo del fascículo solitario (STN, por sus siglas en inglés).

En general, los aferentes viscerales que llegan a los nervios medulares transportan información relacionada con la temperatura al igual que los estímulos nociceptivos viscerales. Así, los aferentes sensoriales de los órganos viscerales entran al SNC a través de los nervios raquídeos. Aquellos relacionados con la quimiosensación muscular pueden provenir de todos los niveles medulares, mientras que los aferentes sensoriales viscerales simpáticos se originan generalmente en los niveles torácicos, donde se encuentran las neuronas preganglionares simpáticas. Los aferentes sensoriales pélvicos de los segmentos medulares S2-S4 entran en ese nivel y son importantes para la regulación del impulso parasimpático sacro.

No hemos identificado inequívocamente los neurotransmisores que median la transmisión desde las fibras sensoriales. Sin embargo, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son los principales candidatos para comunicar los estímulos nociceptivos desde la periferia hacia el SNC. La somatostatina, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés) y la colecistoquinina pueden tener un papel importante en la transmisión de los impulsos aferentes desde las estructuras autónomas. Asimismo, el ATP parece ser un neurotransmisor en ciertas neuronas sensoriales, especialmente aquellas que inervan la vejiga urinaria. Las encefalinas, presentes en interneuronas de la médula espinal dorsal en un área denominada sustancia gelatinosa, tiene efectos

antinociceptivos que parecen desencadenarse de las acciones pre y postsinápticas para inhibir la liberación de la sustancia P y, disminuir la actividad de las células que transmiten desde la médula espinal hacia los centros superiores del SNC. Los aminoácidos excitatorios, glutamato y aspartato, también tienen un rol principal en la transmisión de las respuestas sensitivas hacia la médula espinal.

CONEXIONES CENTRALES AUTÓNOMAS

Probablemente, no hay centros de integración autónomos o somáticos exclusivos debido a que ocurren solapamientos. Las reacciones somáticas siempre están acompañadas por respuestas viscerales y viceversa. Los reflejos autónomos se pueden obtener al nivel de la médula espinal y se manifiestan en la transpiración, los cambios de la presión arterial, las reacciones vasomotoras a los cambios de temperatura y, los reflejos de vaciado de la vejiga urinaria, el recto y las vesículas seminales. El hipotálamo y el núcleo subtálmico son los principales sitios de integración de las funciones del SNA, tales como la regulación de la temperatura corporal, el balance hídrico, el metabolismo de grasas y carbohidratos, la presión arterial, las emociones, el sueño, la respiración y la reproducción. Las señales se reciben a través de las vías espinobulbares ascendentes, el sistema límbico, el cuerpo estriado, la corteza y, en menor medida, de otros centros superiores del cerebro.

El SNC puede producir una gran variedad de respuestas autónomas o somáticas similares: los patrones de reacción altamente integrados están organizados generalmente en el nivel hipotalámico e involucran los componentes autónomos, endocrinos y conductuales; los patrones de respuesta más limitados están ordenados en otros niveles del prosencéfalo basal, el tronco del encéfalo y la médula espinal.

DIVISIONES DEL SISTEMA AUTÓNOMO PERIFÉRICO: LOS NERVIOS EFERENTES

En el lado de los eferentes, el SNA se compone de dos grandes divisiones: (1) el simpático o toracolumbar y (2) el parasimpático o craneosacral (ver Imagen 6-1).

Los términos *colinérgico* y *adrenérgico* se emplean para describir respectivamente a las neuronas que liberan *acetilcolina* (ACh) o *noradrenalina* (NA). La ACh es el neurotransmisor de todas las fibras preganglionares autónomas, postganglionares parasimpáticas y algunas fibras postganglionares simpáticas; mientras que la NA es el neurotransmisor de las fibras postganglionares simpáticas, las cuales componen en su mayoría las fibras adrenérgicas.

LA RAMA SIMPÁTICA DEL SNA

Las células que dan lugar a las fibras preganglionares de esta rama se encuentran principalmente en las columnas intermediolaterales de la médula espinal y, se extienden desde el primer segmento torácico hasta el segundo o tercer segmento lumbar. Los axones de estas células son transportados a las raíces nerviosas anteriores (ventrales), y hacen sinapsis con neuronas que se encuentran en los ganglios simpáticos fuera del eje cefalorraquídeo. Los ganglios se encuentran en tres ubicaciones: paravertebral, prevertebral y terminal.

Los 22 pares de ganglios simpáticos paravertebrales forman las cadenas laterales a ambos lados de la columna vertebral. Están conectados entre sí por troncos nerviosos y hacia los nervios raquídeos a través de ramos comunicantes. Los ramos blancos se restringen a los segmentos del flujo toracolumbar y, transportan las fibras preganglionares mielinadas que salen de la médula espinal hacia las raíces raquídeas anteriores; los ramos grises se derivan de los ganglios y regresan las fibras postganglionares a los nervios raquídeos para distribuirlos hacia las glándulas sudoríparas y los músculos pilomotores, los vasos sanguíneos del músculo esquelético y la piel. Los ganglios prevertebrales se encuentran en el abdomen y la pelvis cerca de la superficie ventral de la columna vertebral y se

componen principalmente del plexo celíaco (solar), los mesentéricos superiores, aorticorreñales y los ganglios mesentéricos inferiores. Los ganglios terminales, menos numerosos en cantidad, se ubican cerca de los órganos que inervan e incluyen los ganglios conectados con la vejiga urinaria, el recto y los ganglios en la región cervical. Los ganglios intermedios pequeños se hallan fuera de la cadena vertebral convencional, especialmente en la región toracolumbar, generalmente cerca de los ramos comunicantes y las raíces espinales anteriores. Las fibras preganglionares que surgen de la médula espinal pueden hacer sinapsis con las neuronas de más de un ganglio simpático, pues sus ganglios principales de terminación no necesitan corresponder al nivel original con el que la fibra preganglionar sale la médula espinal. Muchas de estas fibras, desde el quinto hasta el último segmento torácico, pasan a través de los ganglios paravertebrales para formar los nervios espláncnicos. La mayor parte de sus fibras no hacen sinapsis hasta que alcanzan el ganglio celiaco, mientras que otros inervan directamente la médula suprarrenal (ver más abajo).

Las fibras postganglionares, que parten de los ganglios simpáticos inervan las estructuras viscerales del tórax, abdomen, cabeza y cuello. El tronco y las extremidades son inervados por las fibras simpáticas de los nervios raquídeos como se describió previamente. Adicionalmente, los ganglios prevertebrales contienen soma, cuyos axones inervan las glándulas y músculos lisos de las vísceras abdominales y pélvicas. Muchas de las fibras torácicas simpáticas superiores de los ganglios vertebrales componen los plexos terminales, como el cardíaco, esofágico y pulmonar. La distribución simpática hacia el cuello y la cabeza (vasomotora, pupilodilatadora, secretora y pilomotora) se hace a través de la cadena simpática cervical y sus tres ganglios, en donde se ubica el soma que produce todas sus fibras postganglionares. Todas las fibras preganglionares se originan en los segmentos torácicos superiores de la médula

espinal, sin embargo ninguna de las fibras simpáticas salen del SNC por encima del primer nivel torácico.

Asimismo, la médula suprarrenal y otros tejidos cromafines son embrional y anatómicamente similares a los ganglios simpáticos, pero difieren al tener la adrenalina (ADR) como su catecolamina principal y no la NA. Las células cromafines en la médula suprarrenal son inervadas por las fibras preganglionares típicas que liberan ACh.

LA RAMA PARASIMPÁTICA DEL SNA

La rama parasimpática del SNA está compuesta por las fibras preganglionares que salen del SNC y sus conexiones postganglionares. Las regiones de origen central son el mesencéfalo, el bulbo raquídeo y la parte sacra de la médula espinal. La secreción del mesencéfalo, tectum, consiste en fibras salientes del núcleo Edinger-Westphal del tercer par craneal con dirección al ganglio ciliar en la órbita. La secreción medular consta de los componentes parasimpáticos del séptimo, noveno y décimo par craneal. Asimismo, las fibras en el séptimo par (facial) forman la cuerda del tímpano, que inerva los ganglios ubicados en las glándulas submaxilares, sublinguales y el nervio petroso mayor, que inerva el ganglio esfenopalatino.

Los componentes autonómicos del noveno par craneal (glossofaríngeo) inervan los ganglios auditivos, cuyas fibras postganglionares parasimpáticas abastecen al esfínter de la pupila (músculo constrictor de la pupila), el músculo ciliar, las glándulas

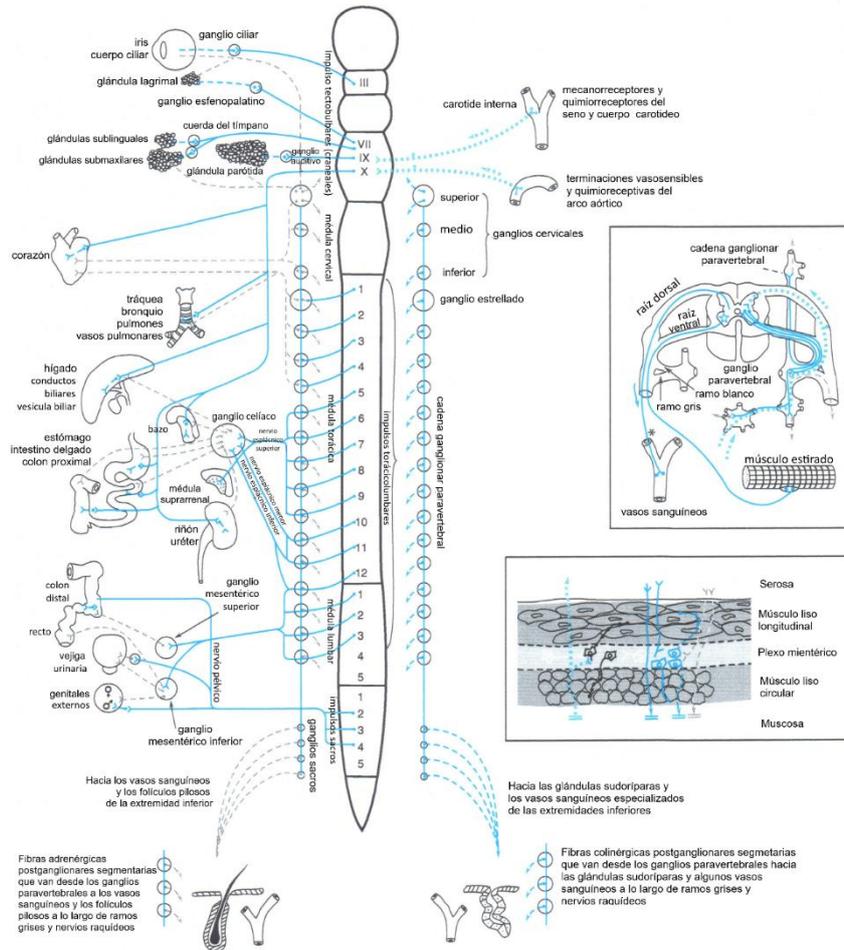


IMAGEN 6-1 El sistema nervioso autónomo (SNA). Representación esquemática de los nervios autónomos y órganos efectores basados en la mediación de los impulsos nerviosos. Leyenda: en azul, colinérgico; gris, adrenérgico; azul moteado, aferentes viscerales; líneas continuas, preganglionares; líneas discontinuas, postganglionares. En el rectángulo superior a la derecha se muestra con detalles sutiles las ramificaciones de las fibras adrenérgicas de cualquier segmento de la médula espinal, la trayectoria de los nervios aferentes viscerales, la naturaleza colinérgica de los nervios motores somáticos hacia el músculo esquelético y, la posible naturaleza colinérgica de las fibras vasodilatadoras en las raíces dorsales de los nervios raquídeos. El asterisco (*) indica que desconocemos si estas fibras vasodilatadoras son motoras, sensoriales o la ubicación de su soma. En el rectángulo inferior a la derecha, los nervios preganglionares del vago (línea continua azul) desde tronco encefálico hacen sinapsis con ambas neuronas excitatorias e inhibitorias encontrada en el plexo mientérico. Una sinapsis con una neurona colinérgica postganglionar (de trazos cortos azules) permite la excitación, mientras que al hacer sinapsis con un receptor purinérgico, un péptido (VIP) o una neurona generadora de NO (de trazos cortos negros) produce relajación. Los nervios sensoriales (línea punteada azul), originados principalmente en la capa de la mucosa, envían señales aferentes hacia el SNC, aunque a veces se ramifican y hacen sinapsis con los ganglios en el plexo. Su principal neurotransmisor es la sustancia P u otras taquicinas. Otras interneuronas (blanco) contienen serotonina y regularan las actividades intrínsecas a través de la sinapsis con otras neuronas provocando la excitación o relajación (negro). Las neuronas colinérgicas, adrenérgicas y algunas peptidérgicas pasan a través del músculo liso circular para hacer sinapsis en el plexo submucoso o culminar en la capa mucosa, donde su transmisor puede estimular o inhibir las secreciones gastrointestinales.

salivales, lacrimales y mucosa de la nariz, boca y faringe, además de los nervios vasodilatadores de los mismos órganos.

El décimo par craneal (vago) se origina en la médula y contiene fibras preganglionares, cuya mayoría no hace sinapsis hasta llegar a muchos ganglios pequeños ubicados directamente dentro o en las vísceras del tórax y el abdomen. El nervio vago transporta también un número elevado de fibras aferentes (aparentemente, no transporta aquellas de dolor) desde la víscera hacia la médula. El soma de estas fibras se encuentra principalmente en el ganglio nodoso. Asimismo, las fibras del vago terminan alrededor de las células del ganglio en los plexos mientéricos y submucosos en las paredes intestinales, de modo que las fibras preganglionares son muy largas en comparación a las postganglionares, que son muy cortas.

Las vías de secreción parasimpáticas sacras se componen de axones que se originan de células del segundo, tercero y cuarto segmento de la médula espinal sacra y actúan como fibras preganglionares para formar los nervios pélvicos (nervios erigentes), haciendo sinapsis en los ganglios terminales hallados cerca o entre la vejiga, el recto y los órganos sexuales. La secreción del vago y el sacro abastecen de fibras motoras y secretoras a los órganos torácicos, abdominales y pélvicos (Imagen 6-1).

EL SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO (SNE)

Las actividades del tracto gastrointestinal son controladas de manera local por una parte limitada del sistema nervioso periférico denominado el sistema nervioso entérico (SNE), el cual está conformado por los componentes de las ramas simpáticas y parasimpáticas del SNA y, tiene conexiones nerviosas sensoriales a través de la médula espinal y los ganglios nodosos (ver Capítulo 37). Asimismo, está relacionado con el control sensorimotor y conformado

por ambas neuronas aferentes sensoriales y un número de nervios motores e interneuronas organizados principalmente en los plexos nerviosos: el plexo mientérico (de Auerbach), el cual está ubicado entre las capas musculares longitudinal y circular, tiene un rol determinante en la contracción y relajación del músculo liso gastrointestinal; y, el plexo submucoso (de Meissner) que está relacionado con las funciones secretoras y de absorción del epitelio gastrointestinal, el flujo de sangre local y las actividades neuroinmunes.

El impulso parasimpático hacia el tracto gastrointestinal es excitatorio, puesto que las neuronas preganglionares en el vago inervan los ganglios parasimpáticos de los plexos entéricos. Asimismo, los nervios postganglionares simpáticos hacen sinapsis con los ganglios parasimpáticos entéricos intramurales o terminales. La actividad del nervio simpático induce primordialmente a la relajación al inhibir la liberación de ACh desde las fibras preganglionares.

Las neuronas aferentes primarias intrínsecas están presentes en ambos plexos, mientérico y submucoso, y responden a estímulos químicos luminosos, a la deformación mecánica de la mucosa y al estiramiento. Las terminaciones nerviosas de las neuronas aferentes primarias pueden ser activadas por sustancias endógenas (la serotonina, por ejemplo) que surgen de las células enterocromafines locales o, posiblemente, de los nervios serotoninérgicos.

Las capas musculares del tracto gastrointestinal son inervadas dualmente por neuronas motoras excitatorias e inhibitorias, cuyo soma se encuentra en la pared intestinal. La ACh es el principal transmisor excitatorio que actúa en los receptores nicotínicos de ACh (nAChR) en vías intramurales ascendentes, además de ser el transmisor de los nervios parasimpáticos del SNE. Sin embargo, el

bloqueo de la neurotransmisión colinérgica por fármacos no suprime la transmisión por completo debido a que los cotransmisores, como la sustancia P y la neurocinina A, son coliberados con la ACh y contribuyen con su respuesta; igualmente, el ATP actúa como un neurotransmisor excitatorio a través de los receptores P2X.

Las neuronas inhibitorias del SNE liberan una variedad de transmisores y cotransmisores, como el óxido nítrico (NO, un transmisor principalmente inhibitorio), el ATP (actúa sobre los receptores P2Y), VIP y el polipéptido de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP). Las células intersticiales de Cajal (CIC) transmiten señales desde los nervios hacia las células del músculo liso con las cuales están eléctricamente acopladas y, tienen receptores tanto para los transmisores inhibitorios de NO como para las taquicininas excitatorias. La perturbación de las células de Cajal afecta la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria.

DIFERENCIAS ENTRE LOS NERVIOS SIMPÁTICOS, PARASIMPÁTICOS Y MOTORES

Una fibra preganglionar simpática puede atravesar una distancia considerable de cadenas simpáticas y pasar a través de muchos ganglios antes de hacer finalmente sinapsis con una neurona postganglionar; asimismo, sus terminales hacen contacto con un gran número de neuronas postganglionares. Muchas fibras preganglionares pueden abastecer una célula ganglionar, de manera que el radio de axones preganglionares para las células ganglionares puede ser >1:20. Esta organización permite una secreción difusa del sistema simpático en comparación al sistema parasimpático, el cual tiene ganglios terminales muy cerca o entre los órganos inervados y, por lo tanto, sus influencias son más limitadas. Hay una relación 1:1 en algunos órganos entre el número de fibras preganglionares y postganglionares (esta distinción no

aplica a todos los lugares, ya que en el plexo mientérico este radio es de ~1:8000).

El soma de las neuronas motoras somáticas reside en el asta ventral de la médula espinal (ver Imagen 6-1). El axón se divide en muchas ramas, cada una de las cuales inerva una sola fibra muscular, así una neurona motora puede abastecer más de 100 fibras musculares para formar una unidad. Los terminales axonales pierden la vaina de mielina y crean una arborización de terminales que se superponen a una superficie especializada de la membrana muscular, *las placas terminales motoras*, en cada unión neuromuscular (ver Imagen 6-2).

RESPUESTAS DE LOS ÓRGANOS EFECTORES A LOS IMPULSOS NERVIOSOS AUTÓNOMOS

Se pueden predecir las acciones de los fármacos que imitan o inhiben las acciones de los nervios desde la reacción de varios órganos efectores hasta los impulsos nerviosos autónomos y el conocimiento del tono autónomo intrínseco. En algunos casos, los neurotransmisores simpáticos y parasimpáticos pueden ser vistos como antagonistas fisiológicos o funcionales debido a que muchas de las vísceras son inervadas por ambas divisiones del SNA y el nivel de actividad en cualquier momento representa la suma de influencias de ambos componentes. Por ejemplo, los efectos de la estimulación simpática o parasimpática del corazón y el iris muestran un patrón de antagonismo funcional en el control de la frecuencia cardíaca y la abertura de la pupila, respectivamente; mientras que sus acciones en los órganos sexuales masculinos son complementarias y se integran para provocar la función sexual. Asimismo, el control de resistencia vascular periférica se debe primordial, pero no exclusivamente, al control simpático de la contracción del músculo liso de las arteriolas. Los efectos de la estimulación de los nervios simpáticos y parasimpáticos en varios órganos, estructuras viscerales y células efectoras están resumidos en la Cuadro 6-1.

NEUROTRANSMISIÓN

Los impulsos nerviosos desencadenan reacciones al liberar neurotransmisores químicos específicos, entendiendo que su mediación química brinda un esbozo para nuestro conocimiento del mecanismo de acción de los fármacos en estas áreas. La secuencia de eventos involucrados en la neurotransmisión tiene una particular relevancia debido a que los agentes farmacológicamente activos modulan etapas individuales.

CONDUCCIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO A TRAVÉS DEL AXÓN

La conducción es el tránsito de un impulso a lo largo de un axón o fibra muscular, mientras que la transmisión se refiere al paso de un impulso nervioso a través de una unión sináptica o neuroefectora. La conducción axonal se produce en los gradientes iónicos de la membrana y, selectivamente, en los canales permeables de la membrana. El resto, el interior del axón típico de los mamíferos es ~70mV negativo al exterior. El potencial de reposo es esencialmente un potencial de nernst de K^+ de acuerdo a la alta concentración de K^+ [~40x] en el axoplasma en comparación con el fluido extracelular y la elevada permeabilidad relativa del resto de la membrana del axón al K^+ , Na^+ y Cl^- , los cuales se encuentran en mayores concentraciones en el fluido extracelular que en el axoplasma. Sin embargo, la membrana axonal es considerablemente menos permeable a estos iones en el resto, por lo tanto aportan poco al potencial de reposo pese a ser mantenidos por el Na^+ , K^+ -ATPasa.

Un potencial de acción inicia localmente en la membrana como respuesta a la despolarización en un nivel umbral, la cual consta de dos fases: la primera es producida por un aumento rápido en la permeabilidad de Na^+ a través de los canales de sodio sensibles al voltaje, seguida de una pequeña corriente de apertura y cierre producto de la despolarización de esta fase que induce a una abierta conformación del canal. El resultado es la entrada de Na^+ y una

rápida despolarización desde el potencial de reposo, el cual da paso a un excedente positivo. La segunda fase resulta de la rápida inactivación de los canales de Na^+ y la apertura retardada de un canal de K^+ , el cual permite la salida de K^+ para finalizar la despolarización. Las corrientes iónicas de la transmembrana producen circuitos de corrientes locales alrededor del axón; como resultado, los canales de reposo adyacentes en el axón se activan, excitando una porción contigua de la membrana axonal y propagando el potencial de acción uniformemente a lo largo del mismo. La región que ha sido sometida a la despolarización permanece momentáneamente en un estado refractario. En las fibras mielinadas, los cambios de permeabilidad ocurren solamente en los nódulos de Ranvier, lo que provoca un tipo de progresión de conducción saltatoria rápida.

Por ejemplo, al comparar el veneno del pez globo, tetrodotoxina, y el de un congénere encontrado en crustáceos, saxitoxina, los cuales bloquean selectivamente la conducción axonal al cerrar el canal de Na^+ sensible al voltaje, impidiendo el incremento de su permeabilidad asociado con la fase creciente del potencial de acción, con la batracotoxina, un potente alcaloide esteroideo secretado por una rana suramericana que produce parálisis a través de un aumento selectivo en la permeabilidad del canal de Na^+ , se obtiene que induce a una persistente despolarización. Este mismo efecto es provocado por las toxinas del escorpión, los péptidos inhiben el proceso de inactivación (Ver los Capítulos 14, 31 y 34 para conocer más sobre los canales de Na^+ y Ca^{2+}).

Cuadro 6-1

Respuestas de los Órganos Efectores a los Impulsos de los Nervios Autónomos

Sistema del Órgano	Efecto Simpático ^a	Tipo de Receptor	Efecto Parasimpático ^a	Tipo de Receptor Colinérgico ^b
--------------------	-------------------------------	------------------	-----------------------------------	---

Adrenérgico^p

Ojo

Músculo radial, iris	Contracción (midriasis)++	α_1		
Músculo esfinteriano, iris			Contracción (miosis)+++	M ₃ , M ₂
Músculo ciliar	Relajación para ver de lejos+	β_2	Contracción para ver de cerca+++	M ₃ , M ₂
Glándulas Lacrimales	Secreción+	A	Secreción+++	M ₃ , M ₂

Corazón^c

Nódulo sinoauricular	Aceleración del ritmo cardíaco++	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución del ritmo cardíaco+++	M ₂ >> M ₃
Aurículas	Aumento en contractilidad y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución en contractilidad++ y reducción de duración del PA	M ₂ >> M ₃
Nodo atrioventricular	Aumento en automaticidad y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	Disminución en velocidad de conducción; bloqueo AV+++	M ₂ >> M ₃
Fascículo Atrioventricular	Aumento en automaticidad y velocidad de conducción	$\beta_1 > \beta_2$	Pocos efectos	M ₂ >> M ₃
Ventrículo	Aumento en contractilidad, velocidad de conducción, automaticidad y velocidad de los marcapasos idioventriculares+++	$\beta_1 > \beta_2$	Leve disminución de la contractilidad	M ₂ >> M ₃

Vasos sanguíneos

(Arterias y arteriolas)^d

Coronarias	Constricción; dilatación ^e ++	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Sin inervación ⁿ	—
Piel y mucosa	Constricción+++	α_1, α_2	Sin inervación ⁿ	—
Músculo esquelético	Constricción; dilatación ^{ef} ++	α_1, β_1	Dilatación ⁿ (?)	—
Cerebrales	Constricción (leve)	α_1	Sin inervación ⁿ	—
Pulmonares	Constricción+; dilatación	α_1, β_1	Sin inervación ⁿ	—
Viscera abdominal	Constricción+++; dilatación+	α_1, β_1	Sin inervación ⁿ	—
Glándulas Salivales	Constricción+++	α_1, α_2	Dilatación ⁿ +++	M ₃
Renales	Constricción++; dilatación++	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Sin inervación ⁿ	
(Venas) ^a	Constricción; dilatación	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$		

Endotelio

Activación de Sintasa NO_h

M₃

Pulmones

Músculo lisos en traquea y bronquios	Relajación	β_2	Contracción	M ₂ = M ₃
Glándulas bronquiales	Disminución de secreción, aumento de secreción	α_1 β_2	Estimulación	M ₃ = M ₂

<i>Estomago</i>				
Motilidad y tono	Disminución (generalmente) ⁱ +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Aumento ⁱ +++	M ₂ = M ₃
Esfínteres	Contracción (generalmente)+	α_1	Relajación (generalmente)+	M ₃ , M ₂
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación++	M ₃ , M ₂
<i>Intestino</i>				
Motilidad y tono	Disminución ⁿ +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Aumento ⁱ +++	M ₃ , M ₂
Esfínteres	Contracción+	α_1	Relajación (generalmente)+	M ₃ , M ₂
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación++	M ₃ , M ₂
<i>Vesícula biliar y conductos</i>	Relajación+	β_2	Contracción	M
<i>Riñones</i>				
Secreción de Renina	Disminución+; aumento++	α_1, β_1	Sin inervación	—

^a Las respuestas se clasifican desde + hasta +++ para ofrecer una indicación aproximada de la importancia de la actividad de los nervios simpático y parasimpáticos en el control de varios órganos y funciones enumeradas.

^b Receptores adrenérgicos: α_1, α_2 , y los subtipos del mismo, $\beta_1, \beta_2, \beta_3$. Receptores colinérgicos: nicotínico (N); muscarínico (M), con subtipos 1-4. Los subtipos de receptores se describen detalladamente en los Capítulos 7 y 10 y, en los Cuadros 6-2, 6-3 y 6-6. Los transmisores diferentes de ACh y NA contribuyen a muchas de las respuestas. Si la naturaleza de un subtipo no ha sido determinada con exactitud, su denominación no aparece. Solo se muestran los principales subtipos de receptores.

^c En el corazón humano, la relación de β_1 a β_2 es de 3:2 aproximadamente en las aurículas y 4:1 en los ventrículos, mientras que los receptores M₃ están presentes, los M₂ predominan.

^d El subtipo de receptor α_1 predominante en la mayoría de los vasos sanguíneos (en arterias y venas) es α_{1A} (ver Cuadro 6-8), aunque otros de sus subtipos están presentes en los vasos específicos. El α_{1D} es el subtipo predominante en la aorta.

^e La dilatación predomina *in situ* debido a mecanismos autorreguladores metabólicos.

^f La respuesta del receptor β_2 (vasodilatación) predomina en los vasos sanguíneos del músculo esquelético y el hígado sobre el rango de concentración normal de liberación fisiológica circulante de adrenalina, mientras que en las otras vísceras predomina la respuesta del receptor α (vasoconstricción). Los vasos renales y del mesentérico contienen receptores dopaminérgicos, cuya activación causa dilatación.

^g Las neuronas colinérgicas simpáticas producen la vasodilatación en los lechos del músculo esquelético, pero no está involucrado en la mayoría de las respuestas fisiológicas.

^h El endotelio de la mayoría de los vasos sanguíneos libera NO, el cual causa la vasodilatación como respuesta a los estímulos muscarínicos; sin embargo, a diferencia de los receptores inervados por las fibras colinérgicas simpáticas en los músculos esqueléticos de los vasos sanguíneos, estos receptores muscarínicos no son inervados, solo reaccionan a agonistas muscarínicos añadidos de forma exógena a la circulación.

ⁱ Mientras que las fibras adrenérgicas terminan en los receptores β inhibitorios en las fibras del músculo liso y en los receptores α inhibitorios en las células ganglionares excitatorias parasimpáticas (colinérgicas) del plexo mientérico, la principal respuesta inhibitoria es mediada por las neuronas entéricas a través del NO, los receptores P2Y y los receptores peptídicos.

Cuadro 6-1

Respuestas de los Órganos Efectores a los Impulsos de los Nervios Autónomos (Continuación)

Sistema del Órgano	Efecto simpático ^a	Tipo de Receptor Adrenérgico ^b	Efecto Parasimpático ^a	Tipo de Receptor Colinérgico ^b
--------------------	-------------------------------	---	-----------------------------------	---

Vejiga urinaria

CAPITULO 6 Neurotransmisión: El Sistema Nervioso Autónomo y Somático

Músculo detrusor	Relajación+	β_2	Contracción+++	$M_3 > M_2$
Trígono vesical y Esfínter	Contracción++	α_1	Relajación++	$M_3 > M_2$
<i>Uréter</i>				
Motilidad y tono Utero	Aumento Contracciones en el embarazo;	α_1 α_1	Aumento (¿?)	M
	Relajación	β_2	Variable'	M
	Relajación sin Embarazo	β_2		
Órganos sexuales, masculinos	Eyacuación+++	α_1	Erección+++	M_3
<i>Piel</i>				
Músculos pilomotores	Contracción++	α_1		
Glándulas sudoríparas	Secreción localizada ^K ++	α_1		M_3, M_2
	Secreción generalizada+++			
Cápsula del bazo	Contracción	α_1	—	—
	Relajación	β_2	—	
<i>Médula adrenal</i>	—			
	Secreción de ADR y NA			N (α_3) ₂ (β_4) ₃ ; M (secundariamente)
Músculo esquelético	Aumento de contractilidad; glucogenólisis; absorción de K ⁺	β_2	—	—
Hígado	Glucogenólisis y gluconeogénesis+++	α_1, β_2	—	—
<i>Páncreas</i>		α		
Acinos	Secreción disminuida+	α		
Islotes (Células β)	Secreción disminuida+++ Aumento de secreción+	α_2 β_2	Secreción ⁺⁺ —	M_3, M_2

<i>Células adiposas</i>	Lipólisis+++; (termogénesis)	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2, \beta_3$	—	—
<i>Glándulas salivales</i>	Inhibición de la lipólisis K ⁺ y secreción de agua+	α_2 α_1	K ⁺ y secreción de agua+++ Secreción++	M ₃ , M ₂
<i>Glándulas nasofaríngeas</i>	—			M ₃ , M ₂
<i>Glándula pineal</i>	Síntesis de la melatonina	β	—	
<i>Hipófisis posterior</i>	Secreción de vasopresina	β_1	—	
<i>Terminaciones Nerviosas Autónomas</i>				
Terminaciones simpáticas				
Autoreceptor	Inhibición de liberación de NA	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C} (\alpha_{2B})$		
Heteroreceptor	—		Inhibición de liberación de NA	M ₂ , M ₄
Terminaciones parasimpáticas	—			
Autoreceptor			Inhibición de liberación de ACh	M ₂ , M ₄
Heteroreceptor	Inhibición de liberación de ACh	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$		

^j Las reacciones uterinas dependen de las fases del ciclo menstrual, el nivel de estrógeno y progesterona circulante y otros factores.

^k Las palmas de las manos y otras áreas (sudor adrenérgico).

^l Hay una importante variación entre los tipos de receptores que median ciertas reacciones metabólicas: los tres receptores adrenérgicos β se hallan en células adiposas humanas y su activación inhibe la liberación de leptina desde el tejido adiposo. La activación de los receptores adrenérgicos β_3 produce una reacción termogénica intensa así como la lipólisis, pero su relevancia es imprecisa. Hormona antidiurética, ADH (por sus siglas en inglés), arginina vasopresina; nodo aurículoventricular, AV; potencial de acción, PA.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA

La llegada de un potencial de acción a los botones terminales dan inicio a una serie de eventos que desencadenan la transmisión de un impulso sináptico excitatorio o inhibitorio a lo largo de una unión sináptica o neuroefectora (ver Imagen 6-2):

1. *Liberación de los neurotransmisores almacenados; regulación presináptica.* Los neurotransmisores no peptídicos (de molécula pequeña) se sintetizan ampliamente en los botones terminales y almacenan en vesículas sinápticas; mientras que los peptídicos (péptidos precursores) se encuentran en los núcleos densos de las vesículas y transportan desde su lugar de síntesis en el soma hacia abajo del axón. La llegada de un potencial de acción y la despolarización del botón terminal de la membrana produce la liberación sincrónica de centenares de quanta de

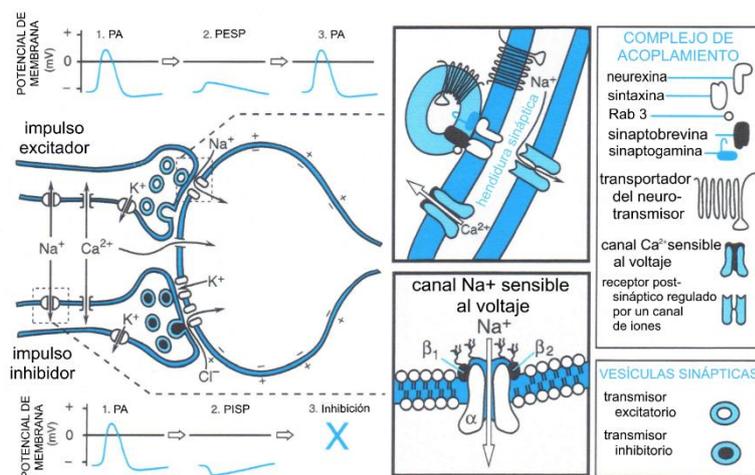


IMAGEN 6-2 Pasos involucrados en la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria. 1. El potencial de acción del nervio consiste en una inversión autopropagada transitoria de carga en la membrana axonal. El potencial interno E_i va de un valor negativo, pasando por un potencial cero, a un valor ligeramente positivo, a través de aumentos en la permeabilidad a Na^+ y, luego vuelve a los valores de reposo por un incremento en la permeabilidad de K^+ . Cuando el potencial de acción llega al terminal presináptico, inicia la descarga del transmisor inhibitorio o excitatorio. La despolarización en las terminaciones nerviosas y la entrada de Ca^{2+} inicia el acoplamiento y, a continuación, la fusión de la vesícula sináptica con la membrana de la terminación nerviosa. Se muestran las vesículas acopladas y fusionadas. 2. La combinación del transmisor excitatorio con el receptor postsináptico ocasiona una despolarización localizada, el potencial excitatorio postsináptico (PESP), a través de un aumento en la permeabilidad a los cationes, particularmente de Na^+ . El transmisor inhibitorio produce un incremento selectivo en la permeabilidad de K^+ o Cl^- , dando como resultado una hiperpolarización local, el potencial inhibitorio postsináptico (PISP). 3. El PESP inicia un potencial de acción conducido en la neurona postsináptica, sin embargo, se puede impedir mediante la hiperpolarización inducida por una corriente PISP simultánea. La acción del transmisor es terminada bien sea por destrucción enzimática, recaptación en la terminación presináptica o en las células gliales adyacentes o por difusión.

neurotransmisor. Una etapa crítica en la mayoría de las terminaciones nerviosas es el ingreso de Ca^{2+} , el cual entra al citoplasma axonal y promueve la fusión entre la membrana axoplasmática y aquellas vesículas cercanas. El contenido de las vesículas —enzimas, otras proteínas y cotransmisores, como ATP o NPY— son secretadas por exocitosis (ver Imagen 6-2).

Los receptores en el soma, las dendritas y axones de las neuronas reaccionan ante neurotransmisores o moduladores liberados por la misma neurona o desde neuronas o células adyacentes. Los receptores somatodendríticos se ubican cerca o en el soma y las dendritas, cuando se activan modifican, principalmente, las funciones de la región somatodendrítica, tales como la síntesis proteica y la producción de potenciales de acción. Los receptores presinápticos se encuentran en los botones terminales o varicosidades y, al activarse, modifican funciones como la síntesis y la descarga de transmisores.

Dos clases importantes de receptores presinápticos han sido identificados en la mayoría de las neuronas, incluso en los botones terminales simpáticos y parasimpáticos: el primero, los heteroreceptores son receptores presinápticos que reaccionan a neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas liberados de neuronas o células adyacentes. La NA puede influenciar, por ejemplo, la liberación de ACh desde las neuronas parasimpáticas al actuar en los receptores α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} , mientras que la ACh puede mediar la liberación de NA desde las neuronas simpáticas al actuar sobre los receptores M_2 y M_4 (ver a continuación). La otra categoría de receptores presinápticos son los autoreceptores ubicados en los botones terminales de una neurona y su propio transmisor los activa para modificar la síntesis y liberación de dichos transmisores. Por ejemplo, la NA puede interactuar con los receptores α_{2A} y α_{2C} para inhibir la noradrenalina liberada de forma neural al igual la ACh lo hace con los receptores M_2 y M_4 para inhibir la ACh liberada de la misma manera. La adenosina, dopamina (Da), el glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA), las prostaglandinas y encefalinas influyen

en la liberación de neurotransmisores mediados por procesos neurales debido a que alteran las funciones de los canales de iónicos presinápticos.

2. Combinación del transmisor con los receptores postsinápticos y la producción del potencial postsináptico. Los transmisores liberados se esparcen a través de espacio o hendidura sináptica y se mezclan con receptores especializados en la membrana postsináptica. Esto suele producirse por un aumento local en la permeabilidad iónica – conductancia– de la membrana. Pese a ciertas excepciones (señaladas a continuación), uno de los tres tipos de cambios de permeabilidad puede ocurrir: (a) un aumento generalizado de la permeabilidad a los cationes (particularmente Na^+ , ocasionalmente Ca^{2+}), que da como resultado una despolarización local de la membrana como un potencial excitatorio postsináptico (PESP), por ejemplo; (b) un incremento selectivo en la permeabilidad de aniones, generalmente Cl^- , que produce una estabilización o hiperpolarización de la membrana (un potencial inhibitorio postsináptico, PISP); o, (c) un aumento en la permeabilidad de K^+ (cuando el gradiente de K^+ sale de la célula produce la hiperpolarización, un PIPS por ejemplo).

Los cambios de potencial eléctrico relacionados con el PEPS y PIPS se obtienen generalmente de los flujos pasivos de iones bajos en concentración de gradientes. Los cambios en el canal de permeabilidad que ocasionan dichas modificaciones son regulados por los receptores neurotransmisores postsinápticos especializados (ver el Capítulo 12 completo). En presencia del neurotransmisor apropiado, el canal abre rápidamente a un estado de alta conductancia, permanece así por un periodo de un milisegundo, luego cierra. Se observa un pequeño pulso de corriente como resultado de este proceso.

La sumación de estos eventos microscópicos da lugar el PEPS. Los canales iónicos de alta conductancia regulados por ligando, normalmente, permiten el paso de Na^+ o Cl^- y, con menor frecuencia, el K^+ y Ca^{2+} . Los

canales anteriormente mencionados pertenecen a una amplia superfamilia de proteínas receptoras ionotópicas que incluyen a los receptores nicotínicos, glutamato, serotonina (5-HT₃) y los receptores P2X. Estos son excitatorios, conducen principalmente Na⁺ y, producen la despolarización; los receptores de glicina y GABA que transportan Cl⁻ son inhibitorios y causan la hiperpolarización. Asimismo, los neurotransmisores pueden modular la permeabilidad de los canales de Na⁺ y Ca²⁺ indirectamente, a menudo a través de las interacciones de los receptores acoplados a la proteína G (ver Capítulo 1). Otros receptores para los neurotransmisores actúan al influir en la síntesis de los segundos mensajeros intracelulares, como el AMP y GMP cíclico, Ip₃, sin ocasionar necesariamente un cambio en el potencial de membrana.

3. *Inicio de la actividad postsináptica.* Si un PEPS excede cierto valor inicial, inicia un potencial de acción en la membrana postsináptica al activar los canales sensibles al voltaje en los alrededores. Esto puede aumentar la velocidad de la despolarización espontánea, desencadenar la liberación de Ca²⁺ y aumentar el tono muscular en algunos tipos de músculos lisos donde la propagación de los impulsos son mínimos. También, produce la secreción a través de la movilización de Ca²⁺ en las glándulas celulares. En cambio, un PIPS, producido únicamente en neuronas y músculos lisos y no en el músculo esquelético, tenderá a oponerse a los potenciales excitadores iniciados simultáneamente por otras fuentes neuronales. La respuesta final depende de la sumación de todos los potenciales.

4. *Destrucción o disipación del transmisor y la terminación de la acción.* La permanencia sináptica del neurotransmisor primario debe ser relativamente corta para mantener la transmisión de alta frecuencia y la regulación de la función. Las concentraciones altas y localizadas de *acetilcolinesterasa* (AChE) se ubican en las sinapsis colinérgicas involucradas en neurotransmisiones rápidas para hidrolizar la ACh. La eliminación de los transmisores ocurre principalmente por difusión y los

efectos de la ACh se potencian y prolongan cuando se inhibe la AChE (ver Capítulo 8).

La terminación de las acciones de las catecolaminas resulta de la combinación de una simple difusión y recaptación a través botones terminales del transmisor liberado por la familia de transportadores SLC6, utilizando la energía almacenada en la membrana de gradientes de NA^+ (ver Cuadros 6-2 y 6-5). Sucede de manera similar con las acciones de los transmisores de 5-HT, GABA y otros transmisores de aminoácidos, se producen desde su transporte hacia las neuronas y alrededor de las células gliales por los miembros de la familia SLC1 y SLC6. Los neurotransmisores peptídicos son hidrolizados por varias péptidasas y disipados por difusión; sin embargo, no han sido demostrados los mecanismos de captación específicos para estas sustancias.

5. Funciones no electrógenas. Hay una lenta y continua liberación de quanta aislada del transmisor durante el estado de reposo que produce respuestas eléctricas en la membrana postsináptica (potenciales de placas terminales pequeñas; mepps, por sus siglas en ingles), asociadas al mantenimiento de la capacidad de reacción fisiológica del órgano efector. Un bajo nivel de la actividad espontánea entre las unidades motoras del músculo esquelético es muy importante debido a que este carece de tono inherente. La actividad y el volumen de las enzimas involucradas en la síntesis e inactivación de neurotransmisores, la densidad de los receptores pre y postsinápticos y, otras características de las sinapsis son probablemente controladas por las acciones tróficas de los neurotransmisores u otros factores tróficos liberados por la neurona o las células diana.

Transmisión Colinérgica

La síntesis, almacenamiento y liberación de la ACh (Imagen 6-3) tiene un ciclo de vida similar en todas las sinapsis colinérgicas, incluyendo aquellas uniones neuromusculares, terminaciones simpáticas y parasimpáticas preganglionares y, las varicosidades parasimpáticas postganglionares que inervan las glándulas sudoríparas en la piel y el SNC.

ACETILTRANSFERASA DE COLINA

La acetiltransferasa de colina cataliza la síntesis de ACh— la acetilación de colina con acetil-coenzima A (CoA)— y, al igual que otros constituyentes proteicos de la neurona, se sintetiza en el pericarion y se transporta luego a lo largo del axón hasta su terminación. Las terminaciones axonales contienen un amplio número de mitocondrias donde se sintetiza el acetil-CoA. La colina es captada desde el líquido extracelular hacia el axoplasma por transporte activo. La etapa de síntesis ocurre en el citosol. A continuación, se retiene la mayor parte de la ACh dentro las vesículas sinápticas. Los inhibidores de acetiltransferasa de colina carecen de utilidad terapéutica, en parte debido a la captación de colina y no por la actividad de acetiltransferasa, la cual es limitante de la biosíntesis de la ACh.

TRANSPORTE DE COLINA

El transporte de colina desde el plasma hacia el interior de las neuronas es regulador en la síntesis de ACh y se logra a través de distintos sistemas de transporte de alta y baja afinidad: el sistema de alta afinidad ($K_m = 1-5 \mu\text{M}$) es exclusivo para las neuronas colinérgicas, depende del Na^+ extracelular y es inhibida por el *hemicolinio*. Las concentraciones de colina en el plasma son aproximadamente $10\mu\text{M}$. La mayor parte de esta formada de la AChE catalizada por hidrólisis de la ACh se recicla dentro del terminal nervioso.

ALMACENAMIENTO DE ACh

Tras su síntesis, la ACh es captada por vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas. Estas vesículas contienen tanto ATP como ACh en un radio estimado de 10:1, en la fase líquida con Ca^{2+} , Mg^{2+} y vesiculina, un proteoglicano cargado negativamente considerado aislante de Ca^{2+} o ACh. Hay péptidos en algunas vesículas colinérgicas (como el VIP) que actúan como cotransmisores de algunas sinapsis. El transportador vesicular de ACh tiene una capacidad de concentración considerable, es saturable y dependiente de ATPasa. El proceso es inhibido por vesamicol (Imagen 6-3), el cual es reversible, no competitivo y no modifica la ATPasa vesicular. Las estimaciones del contenido de ACh de las vesículas sinápticas oscilan entre 1.000 y 50.000 moléculas por vesícula. Se calcula que solo la terminación del nervio motor contiene más de 300.000 vesículas.

LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA Y SU MODULACIÓN POR TOXINAS

La liberación de ACh y otros neurotransmisores mediante exocitosis es inhibida por las toxinas botulínica y tetánica del Clostridium: la toxina botulínica funciona en la terminación nerviosa reduciendo la liberación de ACh vesicular (ver capítulos 9 y 63 para consultar usos terapéuticos de la toxina botulínica); mientras que la toxina tetánica tiene principalmente una acción central debido a que se transporta de manera retrograda en la neurona motora hacia su soma en la médula espinal, desde ahí migra hacia las neuronas que hacen sinapsis con las neuronas motoras y bloquean la exocitosis en la neurona inhibitoria. El bloqueo de liberación del transmisor inhibitorio produce el tétano o parálisis espástica. La toxina del veneno de la araña viuda negra (latrotoxina α) se une a las neurexinas, proteínas de la membrana halladas en la membrana

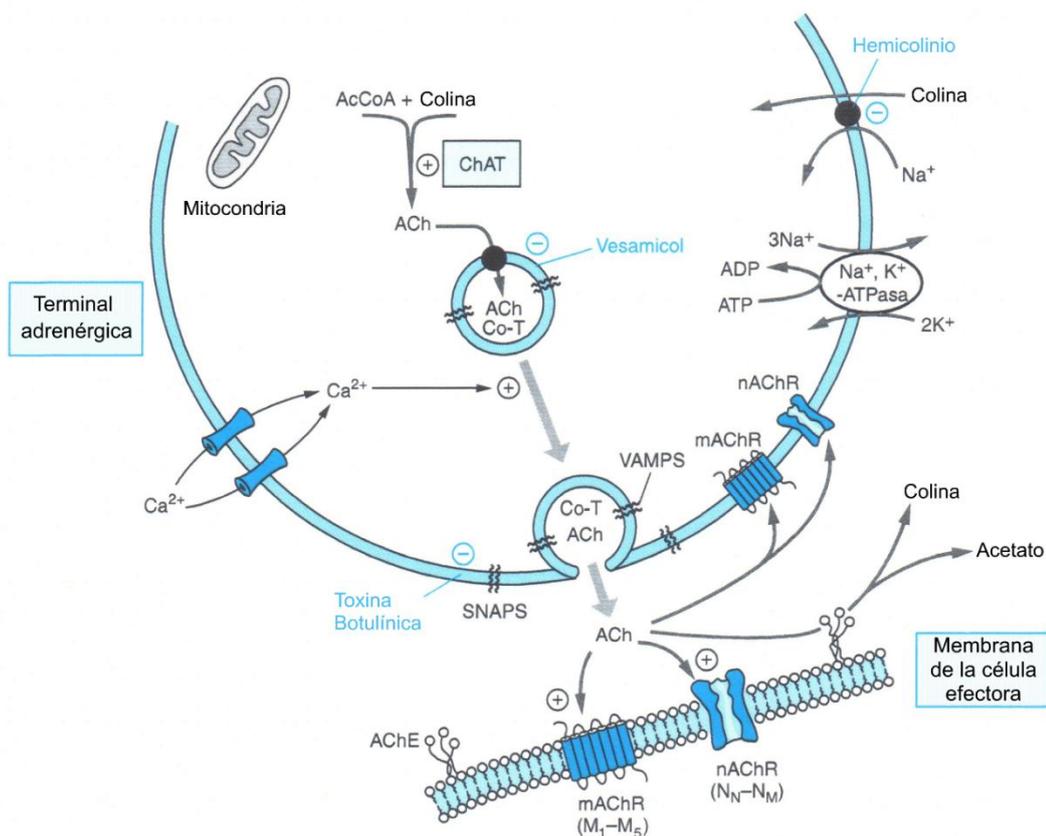


IMAGEN 6-3. Una unión neuroefectora colinérgica. La síntesis de ACh en la varicosidad depende de la captación de colina por medio de un portador dependiente de sodio. Esta puede ser bloqueada por el hemicolinio. La colina y el resto del acetilo de la acetilcoenzima A, derivada de las mitocondrias, forma ACh, un proceso catalizado por la enzima acetiltransferasa de colina (ChAT). La ACh es transportada hacia la vesícula de almacenamiento por un portador que puede ser inhibido por el *vesamicol*. Es almacenada en vesículas junto con otros posibles cotransmisores (Co-T) como el ATP y el VIP. Su liberación y del Co-T ocurre tras la despolarización de la membrana, la cual permite la entrada de Ca²⁺ a través de los canales de Ca²⁺ voltaje-dependientes. Este incremento [Ca²⁺]_{in} estimula la fusión de la membrana vesicular con la membrana celular y la exocitosis de los contenidos vesiculares. Este proceso supone la interacción de proteínas especializadas de la membrana vesicular (VAMPs - del inglés *vesicle associated membrane proteins* - la proteína de la vesícula sináptica o sinaptobrevina) y la membrana de la varicosidad (SNAP, por sus siglas en inglés, proteínas asociadas al sinaptosomas). La liberación exocítica de la ACh puede ser bloqueada por la *toxina botulínica*. Una vez liberada, la ACh puede interactuar con los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR), que son GPCR (receptores acoplados de proteína G), o receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), los cuales son canales iónicos regulados por ligandos, para producir la respuesta característica del efector. Asimismo, la ACh puede actuar sobre los mAChR y nAChR para modificar su propia liberación. Su acción es terminada por la hidrólisis hasta las formas de colina y acetato por la acción de la acetilcolinesterasa (AChE) asociada con el efector de la membrana celular.

de las terminales nerviosas, causando una exocitosis masiva de vesículas sinápticas.

ACETILCOLINESTERASA (AChE)

La ACh debe eliminarse o desactivarse inmediatamente en los límites de tiempo impuestos por las características de respuestas de la sinapsis para evitar la difusión lateral y activación seriada de los receptores adyacentes en la unión neuromuscular. Esto se logra en <1ms por hidrólisis de ACh por AChE. La ACh se halla en las neuronas colinérgicas (dendritas, pericarion y axones) y está en altas concentraciones en la placa terminal postsináptica de la unión neuromuscular. El K_m de AChE respecto a la ACh va de 50 a 100 μM . La colina resultante tiene solo 10^{-3} - 10^{-5} de potencia de ACh en la unión neuromuscular.

Una esterasa similar, pseudocolinesterasa (BChE; también conocida como butirilcolinesterasa), se encuentra también presente en menor abundancia en las células gliales o satélites, pero es prácticamente ausente en los elementos del sistema nervioso central y periférico. BChE es principalmente sintetizado y ubicado en el hígado y el plasma. La AChE y BChE se distinguen normalmente por los índices relativos de ACh e hidrólisis de pseudocolina y por sus efectos como inhibidores selectivos (ver Capítulo 8). Casi todos los efectos farmacológicos de los agentes anticolinesterásicos (anti-ChE) se deben a la inhibición de AChE con la acumulación subsecuente de ACh endógena en las adyacencias de la terminación nerviosa.

CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSMISIÓN COLINÉRGICA EN DIVERSAS ÁREAS

Músculo esquelético

La ACh interactúa con los receptores nicotínicos de acetilcolina e induce un aumento pronunciado e inmediato en la permeabilidad del catión en la unión neuromuscular (Imagen 9-2). El canal intrínseco del

receptor nicotínico abre por 1ms aproximadamente, permitiendo el paso de ~50.000 iones de Na⁺ al ser activado por ACh. El proceso de apertura del canal es la base para la despolarización localizada del potencial de placa motora (EPP, por sus siglas en inglés, end-plate potential), en la placa terminal, lo que desencadena un potencial de acción muscular y conduce a la contracción.

Ganglios autonómicos

La vía principal de transmisión colinérgica en ganglios autonómicos es similar al de la unión neuromuscular del músculo esquelético. La despolarización inicial resulta de la activación de los receptores nicotínicos de ACh, que son canales de cationes regulados por ligandos con propiedades semejantes a las encontradas en la unión neuromuscular. Muchos transmisores o moduladores secundarios aumentan o disminuyen la sensibilidad de la célula postganglionar a la ACh. La transmisión ganglionar se estudia detalladamente en el Capítulo 9.

Efectores autonómicos

La estimulación o inhibición de los efectores autonómicos por la ACh se produce de su interacción con los receptores muscarínicos de ACh. El efector es acoplado al receptor por medio de una proteína G en este caso (ver Capítulo 1). Comparado con el músculo esquelético y las neuronas, el músculo liso y el sistema de conducción cardiaco (nódulo sinoauricular [SA], atrio, nódulo auriculoventricular [AV] y el sistema de His-Purkinje) normalmente muestran actividad intrínseca tanto eléctrica como mecánica, la cual es modulada – más no iniciada – por impulsos nerviosos.

La ACh produce una reducción en el potencial de reposo (el potencia de la membrana se vuelve menos negativo, por ejemplo) y una alza en la frecuencia del pico de producción, acompañado por un

aumento de la tensión en algunos músculos lisos. Una acción principal de la ACh al iniciar estos efectos a través de los receptores muscarínicos es la probable despolarización parcial de la membrana celular producida por un aumento de Na^+ y, en algunos casos, la conductancia de Ca^{2+} ; asimismo, los receptores muscarínicos pueden activar las vías $\text{G}_q\text{-PLC-IP}_3$ conduciendo a la movilización del Ca^{2+} almacenado. Por lo tanto, la ACh estimula el flujo de iones a lo largo de las membranas y/o moviliza el Ca^{2+} intracelular para producir la contracción.

En el corazón, las despolarizaciones espontáneas surgen generalmente en el nodo SA. La estimulación de la inervación colinérgica o la aplicación directa de ACh ocasiona la inhibición en el sistema de conducción cardíaco, especialmente en los nódulos AV y SA, la cual está asociada a la hiperpolarización de la membrana y una reducción notable en el índice de despolarización. Estos efectos se deben, parcialmente, a un aumento selectivo en la permeabilidad al K^+ y a una mediación de los receptores colinérgicos muscarínicos.

ÁREAS PRESINÁPTICAS

Tanto varicosidades y terminaciones de nervios adrenérgicos y colinérgicos contienen autoreceptores y heteroreceptores, por ello, la liberación de ACh está condicionada a regulaciones complejas por parte de mediadores, especialmente actuando por si misma sobre los autoreceptores M_2 y M_4 y otros transmisores (por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C}), o sustancias producidas localmente (como el NO) en los tejidos. Se cree que la inhibición mediada de ACh representa un mecanismo de control de retroalimentación negativa de tipo fisiológico en su propia liberación, tras la activación de los autoreceptores M_2 y M_4 . Sin embargo, las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas

están frecuentemente yuxtapuestas en algunas uniones neuroefectoras, tales como el plexo mientérico en el tracto GI o el nódulo SA en el corazón. Por lo tanto, los efectos contrarios de la noradrenalina y la ACh no solo se obtienen de los resultados opuestos de ambos transmisores en el músculo liso o en las células cardíacas, sino también de su inhibición mutua de liberación a través de las acciones sobre los heteroreceptores. Los autoreceptores muscarínicos y heteroreceptores son objetivos tanto de agonistas como antagonistas. Los agonistas muscarínicos pueden inhibir la liberación eléctricamente inducida de ACh, mientras que los agonistas intensificarán la liberación provocada por el transmisor. Además de los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C} , otros heteroreceptores inhibidores que actúan sobre las terminaciones parasimpáticas incluyen a A_1 , H_3 , y los receptores opioides, también hay muestra para los receptores facilitadores adrenérgicos β_2 .

SISTEMAS COLINÉRGICOS EXTRANEURALES

La ACh se encuentra en la gran mayoría de las células y órganos de los seres humanos, especialmente en las células epiteliales (vías respiratorias, tracto digestivo, epidermis, tejido glandular), células mesoteliales y endoteliales, circulantes (plaquetas) e inmunitarias (células mononucleares y macrófagos). El rol específico de la ACh no neuronal es desconocido, pero se le atribuye algunas funciones tales como la regulación de la mitosis, locomoción, automaticidad, actividad ciliar, contacto intercelular, función de barrera y de regulación de linfocitos, respiración y secreción.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES COLINÉRGICOS

La ACh produce respuestas parecidas a aquellas de la nicotina o la muscarina de acuerdo con la preparación farmacológica, lo que permite clasificar sus receptores como nicotínicos o muscarínicos. La tubocurarina y la atropina bloquean los efectos nicotínicos y muscarínicos de la ACh, siendo evidencia farmacológica de que ambos son dos de sus tipos de receptores.

Subtipos de Receptores Nicotínicos de Acetilcolina

Los receptores nicotínicos (nAChR) son miembros de una superfamilia de canales de iones regulados por ligandos y se hallan en la unión neuromuscular esquelética, los ganglios autónomos, la médula adrenal y el SNC. Son blancos naturales de la ACh así como de los fármacos administrados farmacológicamente como la nicotina. El receptor tiene una estructura pentamérica compuesta por subunidades α y β homoméricas. Tanto la nAChR muscular como la neuronal comparten propiedades funcionales y estructurales con otros canales regulados por ligandos, tales como GABA_A, 5-HT y los receptores de glicina. Ambas tienen la misma topografía básica de un extremo N-terminal de gran dominio extracelular, lo que contribuye a la unión de los agonistas así como también cuatro dominios hidrofóbicos de la transmembrana (TM₁ a TM₄), un largo bucle citoplasmático entre TM₃ y TM₄, y un pequeño externo C-terminal. Se cree que la región M₂ de la transmembrana forma el poro iónico de la nAChR (ver Capítulo 9). Los ganglios autónomos componen el α_7 homomérico y los α_3/β_4 heteroméricos, siendo más predominante el $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$. En seres humanos han sido clonadas ocho subunidades α (desde α_2 hasta α_7 , α_9 , y α_{10}) y tres subunidades β (β_2 , β_3 y β_4). El mejor ejemplo es el nAChR muscular, pues está conformado por cuatro subunidades diferentes en un compuesto pentamérico ($\alpha_2\beta\delta\gamma$ o $\alpha_2\beta\delta\varepsilon$; ver Cuadro 6-2).

La estructura pentamérica de la nAChR neuronal y la considerable diversidad molecular de sus unidades brinda la posibilidad de una mayor cantidad de receptores con propiedades fisiológicas diferentes. Estos pueden favorecer una variedad de funciones discretas, por lo que representan nuevos sitios de acción de fármacos para una amplia variedad de agentes terapéuticos. La estructura estequiométrica de la mayoría de los nAChR en el cerebro aún es desconocida. Las diferencias entre los nAChR se enumeran en el Cuadro 6-2. Su estructura, distribución, funciones y subtipos de receptores nicotínicos se describen detalladamente en el Capítulo 9.

SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Cinco subtipos de receptores muscarínicos de ACh (mAChR) han sido identificados, cada uno producido por un gen diferente en los mamíferos. Estas variantes se ubican en diversos lugares de la anatomía en la periferia y el SNC y, tienen distintas especificidades químicas al igual que las diferentes formas de receptores nicotínicos. Los mAChR son GPCR (receptores acoplados a la proteína G; ver Cuadro 6-3) y, están presentes en casi todos los órganos, tejidos y tipos celulares pese a que ciertos subtipos predominan con frecuencia en áreas específicas, por ejemplo, el receptor M_2 es el subtipo predominante en el corazón, mientras que el M_3 lo es en la vejiga.

En la periferia, los receptores mAChR median las típicas acciones muscarínicas de la ACh en los órganos y tejidos inervados por los nervios parasimpáticos. También, están presentes en áreas carentes de dicha inervación parasimpáticas como las células endoteliales de los músculos lisos y en la mayoría de los vasos sanguíneos. En el SNC, los receptores mAChR están relacionados con la regulación de un gran número de funciones cognitivas, conductuales, sensoriales, motoras y autónomas. Las funciones básicas de los receptores

muscarínicos colinérgicos son mediadas a través de la interacción con las proteínas G (Cuadro 6-3) y los cambios inducidos en las funciones de los distintos miembros vinculados al efector de moléculas. Los subtipos M_1 , M_3 y M_5 se acoplan a través de la toxina pertussis intensiva G_g , G_{11} y $G_{12/13}$ para estimular las vías PLC-IP₃-CA²⁺ con la activación de los fenómenos dependientes de Ca²⁺, tales como la contracción del músculo liso y la secreción (ver Capítulo 1). Asimismo, otro producto de la activación de PLC (fosfolipasa C), diacilglicerol, junto con el Ca²⁺ es la activación del PKC (proteína quinasa C), que da como resultado la fosforilación de muchas proteínas y origina varias respuestas fisiológicas. Adicionalmente, la activación de los receptores muscarínicos M_1 , M_3 y M_5 pueden activar la fosfolipasa A₂, llevando a la liberación del ácido araquidónico y, posteriormente, a la síntesis eicosanoide, la cual resulta de la estimulación autocrina/paracrina de la adenilil ciclasa.

Seguido de la activación por agonistas, los receptores mAChR pueden ser fosforilados por una serie de receptores de quinasas y segundos mensajeros regulados por quinasas. Estos subtipos de receptores fosforilados pueden interactuar luego con la arrestina β y, aparentemente, con otros adaptadores de proteínas. Como resultado, las diversas vías de señalización de mAChR pueden ser diferencialmente alteradas llevando a periodos largos o cortos de

Cuadro 6-3

Características de los subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR)

Cuadro 6-2

Características de los subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR)

Receptor (Subtipo de Receptor primario)*	Ubicación sináptica principal	Respuesta de la membrana	Mecanismo molecular	Agonista	Antagonista
Músculo Esquelético (N _M) (α_1) ₂ ($\beta_{1\varepsilon\delta}$) ₃ adultos (α_1) ₂ ($\beta_{1\gamma\delta}$) ₃ feto	Unión neuromuscular esquelética (postsináptica)	Excitatoria; despolarización de la placa terminal; contracción del musculo esquelético	Aumento de permeabilidad de cationes (Na ⁺ ; K ⁺)	ACh Nicotina Succinilcolina	Atracurio Vercuronio Tubocurarina Pancuronio Conotoxina α Bungarotoxina α
Neuronal periférica (N _N) (α_3) ₂ (β_4) ₃	Ganglios autónomos; médula adrenal	Excitatoria; despolarización; descarga de la neurona postganglionar; despolarización y secreción de catecolaminas	Aumento de permeabilidad de cationes (Na ⁺ ; K ⁺)	ACh Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpiperazinio	Trimetafán Mecamilamina
Neuronal central (SNC) (α_4) ₂ (β_4) ₃ (no sensible a btox- α)	SNC ; Pre y postsináptica	Excitación pre y postsináptica Control presináptico de liberación del transmisor	Aumento de permeabilidad de cationes (Na ⁺ ; K ⁺)	Citisina epibatidina Anatoxina	Mecamilamina Dihydro- β -eritroidina Erisodina Lofotoxina
(α_7) ₅ (sensible a btox- α)	SNC ; Pre y postsináptica	Excitación pre y postsináptica Control presináptico de liberación del transmisor	Aumento de permeabilidad de cationes (Ca ²⁺)	Anatoxina	Metilcaconitina Bungarotoxina α Conotoxina α IMI

*Nueve subunidades individuales han sido identificadas y clonadas en el cerebro humano. Estas se combinan en varias conformaciones para formar subtipos de receptores individuales, cuyas estructuras y composición aún son completamente desconocidas. Sólo hemos identificado un número finito de los constructos funcionales de nAChR que ocurren de forma natural. Btox α , bungarotoxina α .

CAPITULO 6 Neurotransmisión: El Sistema Nervioso Autónomo y Somático

Receptor	Tamaño; ubicación del cromosoma	Ubicación de la célula y el tejido*	Respuesta celular [†]	Respuesta funcional [‡]
M ₁	460 aa 11q 12-13	SNC; abundante en la corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado Ganglios autónomos Glándulas (gástrica y salival) Nervios entéricos	Activación de PLC; ↑IP y, ↑DAG → ↑CA ²⁺ y PKC Despolarización y excitación (↑sPESP) Activación de PLD ₂ , PLA ₂ , ↑AA acoplado vía G _{q/11}	Aumenta la función cognitiva (aprendizaje y memoria) Aumenta la actividad convulsiva Reducción en la liberación de dopamina y locomoción Aumento en la despolarización de los ganglios autónomos Aumento de secreciones
M ₂	460 aa 7q 35-36	Ampliamente demostrado en SNC, corazón, músculos lisos, terminaciones de nervios autónomos	Inhibición del adenilil ciclasa, ↓cAMP Activación de los canales K ⁺ rectificadores de entrada Inhibición de canales CA ²⁺ regulados por voltaje Hiperpolarización e inhibición Acoplado a través de G _i /G _o (PTX-sensible)	<i>Corazón:</i> Nódulo SA: reducción de despolarización espontánea, ↓FC Nódulo AV: disminución de velocidad de conducción Aurícula: ↓ periodo refractario, ↓ contracción Ventrículo: leve ↓ contracción <i>Musculo liso:</i> ↑ Contracción <i>Nervios periféricos:</i> Inhibición nerviosa a través de autoreceptores y heteroreceptores ↓ Transmisión ganglionar <i>SNC:</i> Inhibición neural ↑ Temblores; hipotermia; analgesia
M ₃	590 aa 1q 43-44	Ampliamente demostrado en SNC (< que otros mAChR) Abundantes en el músculo liso y glándulas Corazón	Activación de PLC; ↑IP y, ↑DAG → ↑CA ²⁺ y PKC Despolarización y excitación (↑sPESP) Activación de PLD ₂ , PLA ₂ , ↑AA acoplado vía G _{q/11}	<i>Musculo liso</i> ↑ Contracción (predominante en algunos, ej. la vejiga) <i>Glándulas</i> ↑ Secreción (predominante en las glándulas salivales) Aumenta ingesta de alimentos, peso corporal y depósitos grasos Inhibición de la liberación de dopamina Síntesis de la NO

(Continúa)

Cuadro 6-3

Características de los subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) (Continuación)

Receptor	Tamaño; ubicación del cromosoma	Ubicación de la célula y el tejido*	Respuesta celular [†]	Respuesta funcional [‡]
M ₄	479 aa 11p 12-11.2	Demostrado preferiblemente en SNC, en especial el prosencéfalo	Inhibición del adenilil ciclasa, ↓cAMP Activación de canales de K ⁺ rectificadores de entrada Hiperpolarización e inhibición Acoplado a través de G _i /G _o (sensible a PTX)	Inhibición de la liberación del transmisor en SNC y periferia mediado por autoreceptor –heteroreceptor Analgesia; actividad cataléptica Facilitación de la liberación de dopamina
M ₅	532 aa 15q 26	Demostrado en bajos niveles en SNC y periferia Receptor mAChR predominante en neuronas dopaminérgicas en ATV y sustancia negra	Activación del PLC; ↑IP ₃ y, ↑DAG → ↑CA ²⁺ y PKC Despolarización y excitación (↑sPESP) Activación de PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑AA Acoplado a través G _{q/11}	Mediador de la dilatación en las arterias y arteriolas cerebrales (?) Facilita la liberación de dopamina Aumento de la conducta fármaco dependiente y recompensa (como opiáceos y cocaína)

* La mayoría de los órganos, tejidos y células expresan múltiples mAChR.

[†] Los receptores mAChR M₁, M₃ y M₅ parecen acoplarse a las mismas proteínas G y envían señales por vías similares; asimismo, los receptores mAChR M₂ y M₄ se acoplan a proteínas G y envían señales a través de caminos afines.

[‡] Pese a que múltiples subtipos de mAChR coexisten en muchos tejidos, órganos y células, un subtipo puede predominar en la producción de una función en particular, mientras que en otros pueden tener una predominancia similar.

ABREVIACIONES: PLC, fosfolipasa C; IP₃, 1,4,5-trisfosfato de inositol; DAG, diacilglicerol; PLD₂, fosfolipasa D; AA, ácido araquidónico; PLA, fosfolipasa A; cAMP, adenosín monofosfato cíclico; nódulo SA, nódulo sinoauricular; nodo AV, nodo auriculoventricular; FC, frecuencia cardíaca; PTX, toxina pertussis; ATV, área tegmental ventral.

desensibilización de una vía de señalización en particular, la activación de un receptor mediado de la vía de bajo flujo de quinasa MAP de la fosforilación del receptor mAChR y, un largo periodo de potenciación del receptor mAChR mediado de la estimulación de PLC. La activación del agonista de los receptores mAChR también puede inducir la internalización del receptor y la baja regulación.

La estimulación de los receptores colinérgicos M_2 y M_4 conduce a la interacción con otras proteínas G (G_i y G_o , por ejemplo), lo que produce una inhibición del adenilil ciclasa, una reducción de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), la activación los canales rectificadores de entrada de K^+ y, la inhibición de los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje con las consecuencias funcionales de hiperpolarización e inhibición de la excitabilidad. Estas respuestas se hacen más notorias en el miocardio, donde la inhibición de la adenilil ciclasa y la activación de la conductancia de K^+ son la causa de los efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos de la ACh.

Transmisión Adrenérgica

La noradrenalina (NA), dopamina (DA) y adrenalina (ADR) son catecolaminas. La NA es el transmisor principal de la mayoría de las fibras simpáticas postganglionares y ciertas vías del SNC. Por su parte, la DA es el transmisor dominante del sistema extrapiramidal mamífero y de muchas vías neuronales mesolímbicas y mesocorticales; mientras que la ADR es la hormona primordial de la médula suprarrenal.

En casi cada etapa de la síntesis, almacenamiento, liberación, captación o metabolización y acción de la catecolamina, esta puede ser modulada provechosamente por agentes farmacológicos. Hay interacciones importantes entre las catecolaminas endógenas y muchos de los fármacos empleados en el tratamiento de la hipertensión, los trastornos mentales y una variedad condiciones descritas en los capítulos siguientes. Las características fisiológicas, bioquímicas y farmacológicas se presentan a continuación.

SÍNTESIS, ALMACENAMIENTO Y LIBERACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS

Síntesis— Las etapas en la síntesis de la DA, NA (conocido en los Estados Unidos como norepinefrina) y, la ADR (epinefrina) se muestran en la Imagen 6-4. La tirosina es secuencialmente 3-hidroxilasa y descarboxilada para formar DA, la cual es β -hidroxilasa para llevar la NA (el transmisor de los nervios postganglionares de la rama simpática de la SNA), y N-metilada en el tejido cromafín para producir ADR. Las enzimas no son específicas, por consiguiente, otras sustancias endógenas y fármacos también sirven como sustratos. Las enzimas no son específicas, por consiguiente, otras sustancias endógenas y fármacos también sirven como sustratos. Por ejemplo, la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) puede ser producida por el 5-hidroxi-L-triptófano por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD o DOPA descarboxilasa). Asimismo, la AAAD puede transformar dopa en DA y, metildopa en α -metil-DA, la cual se convierte en α -metil-NA por la dopamina β -hidroxilasa ($D\beta H$; Cuadro 6-4). Las enzimas no son específicas, por consiguiente, otras sustancias endógenas y fármacos también sirven como sustratos. Por ejemplo, la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) puede ser producida por el 5-hidroxi-L-triptófano por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD o DOPA descarboxilasa). Asimismo, la AAAD puede transformar dopa en DA y, metildopa en α -metil-DA, la cual se convierte en α -metil-NA por la dopamina β -hidroxilasa ($D\beta H$; Cuadro 6-4). Adicionalmente, hay un crecimiento retrasado en la expresión génica de la tirosina hidroxilasa, luego de la estimulación nerviosa que ocurre en los niveles de transcripción, procesamiento y regulación de estabilidad del ARN, su traducción y estabilidad enzimática. Por lo tanto, múltiples mecanismos mantienen el contenido de las catecolaminas como respuesta al aumento de liberación del transmisor.

Las características principales de los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de las catecolaminas y su modificación por

fármacos son resumidas en la Imagen 6-5. La NA o ADR es almacenada en vesículas con el ATP y otros cotransmisores (por ejemplo, neuropéptido Y [NPY]), dependiendo del área. La médula suprarrenal tiene dos tipos diferentes de células contenedoras de catecolaminas: aquellos con NA y otros que expresan la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT, por sus siglas en inglés) que contiene principalmente ADR —la NA formada en las láminas granulares de las estructuras en estas células es metilada en el citoplasma a ADR, luego vuelve a entrar en los gránulos cromafines, donde es almacenada hasta su liberación.

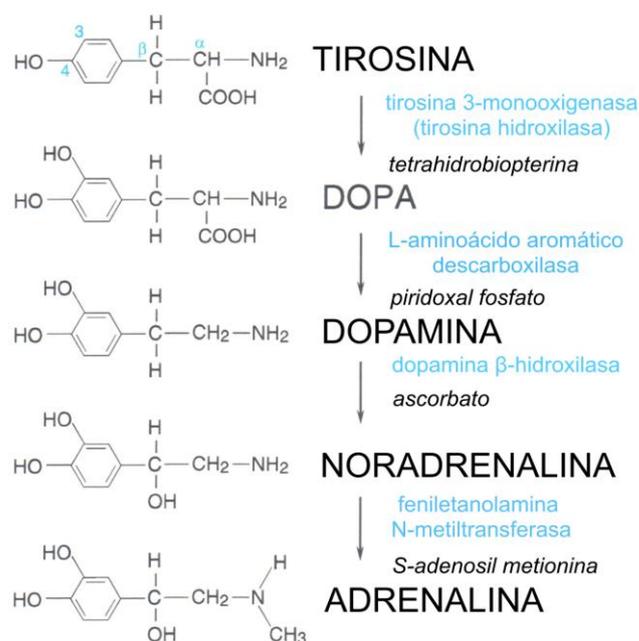


IMAGEN 6-4 La biosíntesis de la dopamina, noradrenalina y adrenalina. Los nombres de las enzimas relacionadas se muestran en azul; los cofactores esenciales, en cursivas. La etapa final solo ocurre en la médula suprarrenal y, muy pocas veces, en las vías neuronales del tallo encefálico que contiene adrenalina.

Cuadro 6-4

Enzimas para la síntesis de catecolaminas

Enzima	Incidente	Distribución subcelular	Requisito de cofactor	Especificidad del sustrato	Comentarios
Tirosina Hidroxilasa	Extendido; nervios simpáticos	Citoplasma	Tetrahidrobiopterina, O ₂ , Fe ²⁺	Especificidad por L-tirosina	Fase cinéticolimitante. Inhibición puede llevar a la disminución de NA
L-Aminoácido aromático descarboxilasa	Extendido; nervios simpáticos	Citoplasma	Fosfato piridoxal	Inespecífica	Inhibición no incide considerablemente en el tejido de NA y ADR
Dopamina β-hidroxilasa	Extendido; nervios simpáticos	Vesículas Sinápticas	Ácido ascórbico, O ₂ (contiene cobre)	Inespecífica	Inhibición puede reducir los niveles de NA y ADR
Feniletanolamina N-metiltransferasa	Principalmente en la médula suprarrenal	Citoplasma	S-Adenosil metionina (donante CH ₃)	Inespecífica	Inhibición conduce a reducción de catecolaminas suprarrenales; bajo control de glucocorticoides

En adultos, la ADR representa un ~80% de las catecolaminas de la médula suprarrenal. Un gran factor que controla el ritmo de la síntesis de ADR y, por consiguiente, el tamaño de almacenamiento disponible es el nivel de glucocorticoides liberado por la corteza suprarrenal para la liberación desde la médula. El sistema vascular del portal intrasuprarrenal transporta los corticosteroides directamente a las células cromafinas de la médula suprarrenal, donde inducen la síntesis de PNMT (Imagen 6-4). Asimismo, tanto las actividades de la tirosina hidroxilasa como las de la D β H (Dopamina- β -Hidroxilasa) aumentan en la médula suprarrenal cuando se estimula la secreción de glucocorticoides. De manera que cualquier estrés que persista lo suficiente para provocar una secreción excesiva de corticotropina moviliza las hormonas apropiadas tanto de la corteza suprarrenal (principalmente cortisol en humanos) y la médula (ADR). Esta relación sucede solo en algunos mamíferos, incluyendo los seres humanos, cuyas células cromafinas suprarrenales están cubiertas por células corticales secretoras de esteroides. Hay evidencia de la expresión de PMNT y del tejido cromafín extrasuprarrenal lleva a la síntesis de la ADR extrasuprarrenal en el tejido de mamíferos como el cerebro, corazón y pulmones.

Adicional a la síntesis de nuevos transmisores, los almacenes de NA son llenados por transportes de NA previamente liberados en el líquido extracelular por las acciones combinadas de un transportador de NA (NET o captación 1), que culmina las acciones sinápticas de la NA liberada y regresa como NA al citosol neuronal, y el VMAT-2, transportador de monoamina vesicular, que rellena las vesículas de almacenamiento desde la piscina cistosólica de NA (ver a continuación). La captación por NET es más importante que la extraneuronal (ENT, captación 2) en la remoción de NA desde la hendidura sináptica.

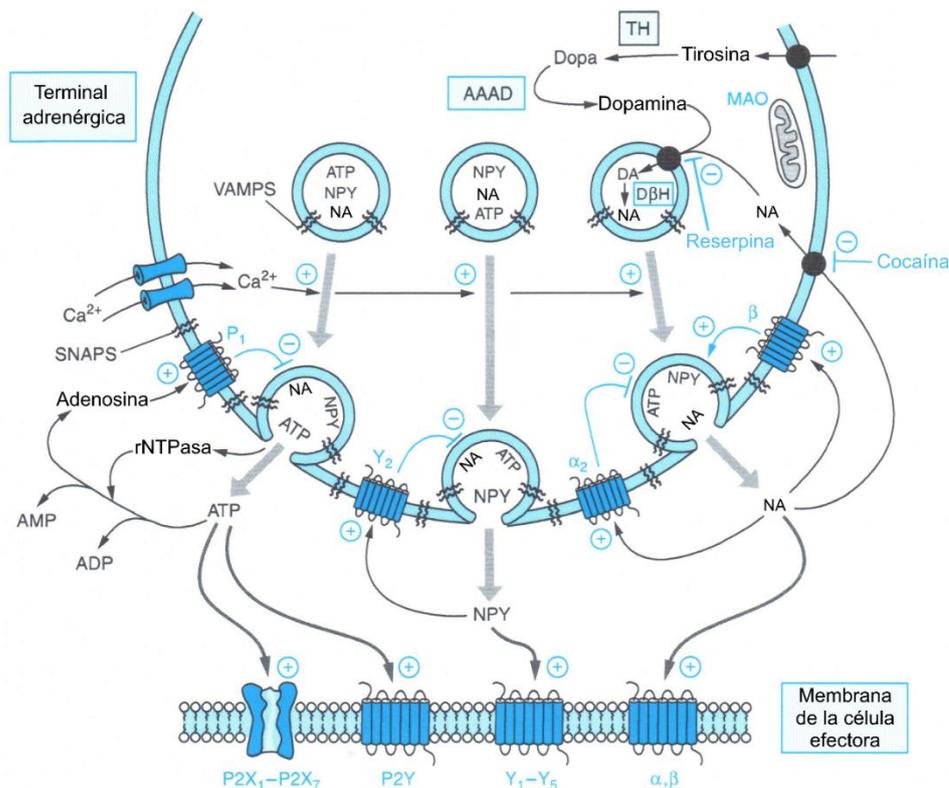
Como unidad, los nervios simpáticos extraen en promedio el 87% de la NA liberada vía NET en comparación al 5% por ENT

extraneuronal y 8% por difusión en la circulación. En contraste, la eliminación de las catecolaminas circulantes se debe principalmente a mecanismos no neuronales, siendo el hígado y el riñón los que representan >60% de depuración debido a que VMAT-2 tiene una mayor afinidad con la NA que con la monoamino oxidasa, la enzima metabólica. Alrededor del 70% de NA recaptada es retenida en vesículas de almacenamiento.

ALMACENAMIENTO DE CATECOLAMINAS

El almacenamiento vesicular de las catecolaminas asegura su liberación controlada y las protege del metabolismo intraneuronal por determinación oxidativa de la monoamino oxidasa (MAO; ver abajo y la imagen 6-6). El transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT-2) es conducido por un gradiente pH, establecido por una bomba de protones dependiente del ATP. Los transportadores de monoamina son relativamente indiferentes al tipo de enzimas que transportan DA, NA, ADR y 5-HT. Asimismo, al ser inhibidos por la *reserpina*, hace que la catecolamina sea susceptible a la degradación y la conduce a su reducción desde las terminaciones del nervio simpático en el cerebro.

Hay dos transportadores de membrana neuronal para las catecolaminas, el transportador NA (NET) y el transportador DA (DAT) (ver Cuadro 6-5). El primero, NET, dependiente del Na^+ , es bloqueado selectivamente por ciertos fármacos, incluyendo a la *cocaína* y los antidepresivos tricíclicos como la *imipramina*; en cierto modo, este tiene más afinidad con la NA que con la ADR. El receptor agonista sintético β -adrenérgico, *isoproterenol*, no es un sustrato para este. Ciertos otros transportadores de neurotransmisores con mayor especificidad y más afinidad han sido identificados, especialmente aquellos para 5-HT y una variedad de transmisores de aminoácidos. Estos transportadores de la



IMÁGEN 6-5 Sinapsis de un neuroefector adrenérgico. La tirosina es transportada al interior de la varicosidad y transformada en DOPA por acción de la tirosina hidroxilasa y DOPA en DA por medio de la acción del L-Aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD). Luego, la dopamina es captada en vesículas de almacenamiento por un transportador que puede ser bloqueado por la reserpina. La NA citoplasmática también es captada por dicho transportador. La Dopamina es convertida en NA dentro de la vesícula por la acción de la dopamina β -hidroxilasa ($D\beta H$) y, después, es almacenada en vesículas junto con los cotransmisores (por ejemplo, NPY y ATP) según la unión neuroefectora particular. Diversas poblaciones de vesículas pueden almacenar preferencialmente proporciones diferentes de cotransmisores. La liberación de los transmisores ocurre tras la despolarización de la varicosidad, la cual permite la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. El aumento de $[Ca^{2+}]_{in}$ promueve la fusión de la membrana vesicular con la de la varicosidad y, como resultado, se origina la exocitosis de los transmisores. Este proceso de fusión implica la interacción de proteínas especializadas asociadas a la membrana vesicular (VAMP, proteína de la membrana relacionada con la vesícula) y la membrana de la varicosidad (SNAP, proteínas relacionadas con el sinaptosoma). Una vez en la sinapsis, la NA puede interactuar con los receptores adrenérgicos α y β para producir la respuesta característica del efector, los cuales son GPCR y se localizan presinápticamente donde la NA puede disminuir (α_2) o facilitar (β) su propia liberación y la de los cotransmisores. El mecanismo principal de eliminación de la NA de la sinapsis es por medio de un transportador de captación neuronal sensible a la cocaína; una vez en el citosol, puede ser almacenada de nuevo en la vesícula o metabolizada por la monoamina oxidasa (MAO). El NPY produce sus efectos al activar los receptores NPY, de los cuales hay cinco tipos al menos (de Y_1 a Y_5) y, son GPCR. Este puede modificar su propia liberación y la de otros transmisores a través de los receptores presinápticos del tipo Y_2 ; además, es eliminado de la sinapsis por acción de las péptidasas. Por su parte, el ATP produce su efecto al activar los receptores P2X (canales de iones regulados por ligandos) y los receptores P2Y (GPCR). Hay múltiples subtipos de receptores tanto P2X como P2Y. Al igual que otros cotransmisores, el ATP actúa previamente a la unión sináptica para modificar su propia liberación por medio de receptores de ATP o de su descomposición metabólica para adenosina que actúa en los receptores P1 (adenosina), asimismo, es eliminado de la sinapsis principal, por las neudotidasas liberables (rNTPasa) y ectonucleotidasas fijas en la célula.

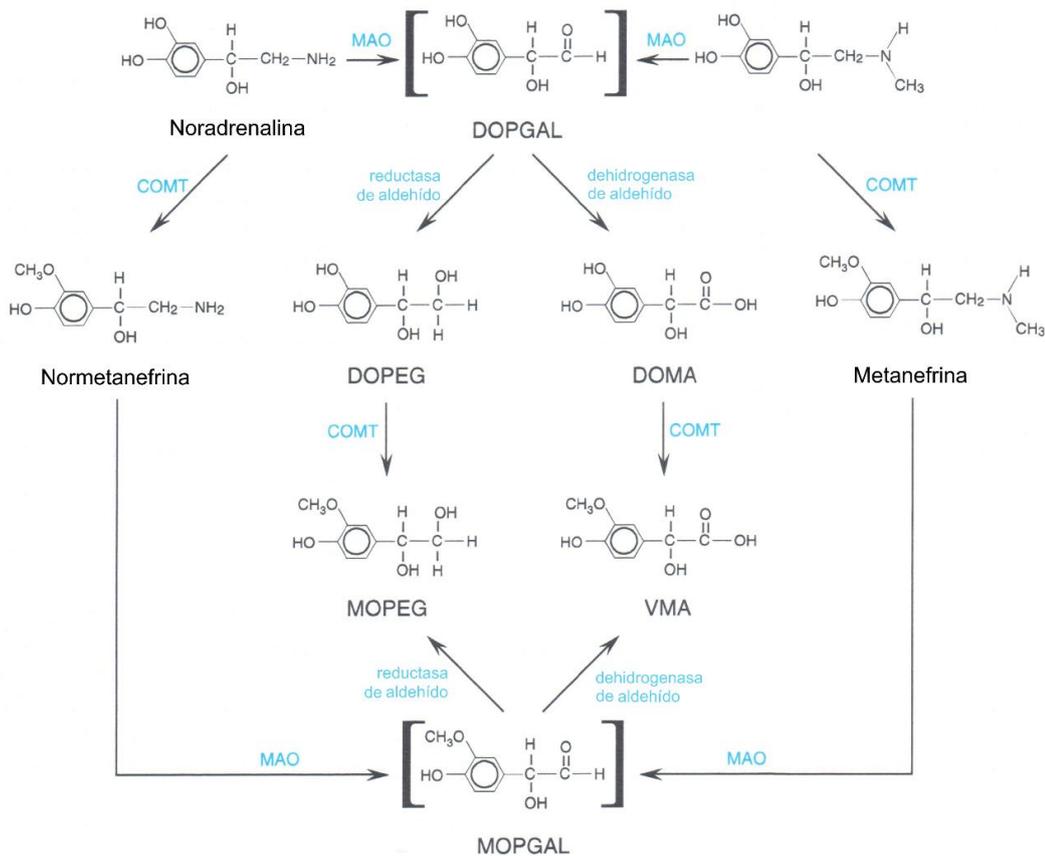


IMAGEN 6-6 Metabolismo de las catecolaminas. La noradrenalina y la adrenalina son las primeras deaminadas en forma oxidativa por la monoamino oxidasa (MAO) a 3,4-dihidroxifenilglicolaldehído (DOPGAL), luego reducido a 3,4- dihidroxifenilenglicol (DOPEG) u oxidado a ácido 3,4- dihidroximandélico (DOMA). Como alternativa, se pueden metilar inicialmente a normetanefrina y metanefrina respectivamente por la Catecol-O-metiltransferasa (COMT). La mayoría de los productos de cualquiera de las enzimas son después metabolizadas por otra enzima para formar los productos principales de excreción de la sangre y la orina, 3-metoxi 4-hidroxifenilenglicol (MOPEG o MHPG) y ácido 3-metoxi 4-hidroximandélico (ácido vanilmandélico, VMA). El MOPEG libre se convierte casi en su totalidad en VMA. El glicol y, en cierta medida, las aminas O-metiladas y las catecolaminas pueden conjugarse en los sulfatos o glucurónicos correspondientes.

membrana plasmática parecen tener mayor especificidad de sustratos que aquellos transportadores vesiculares y, pueden ser vistos como blancos (“receptores”) de drogas particulares como la cocaína (NET, DAT) o la *fluoxetina* (SERT, el transportador de serotonina).

Ciertas aminos simpaticomiméticas (efedrina y tiramina, por ejemplo) producen algunos de sus efectos de forma indirecta al desplazar la NA desde las terminaciones nerviosas hacia el líquido extracelular a través de un mecanismo sin exocitosis y, luego de ser liberada, actúa en las áreas receptoras de las células efectoras. Los mecanismos por los cuales estos aminos liberan NA en las terminaciones nerviosas son complejos. Todos los aminos son sustratos para NET y, como resultado de su transporte a lo largo de la membrana neuronal hacia el axoplasma, hacen que el transportador esté disponible en la superficie interna de la membrana para la salida del transportador de NA (“facilitando el intercambio de difusión”). Asimismo, estas aminos simpaticomiméticas de acción indirecta movilizan la NA almacenada en las vesículas por el concurrente proceso de captación vesicular, a diferencia de la reserpina, la cual agota los almacenes vesiculares de NA, inhibe el VMAT-2 y entra en el terminal del nervio adrenérgico por difusión pasiva.

Tres transportadores extraneuronales manejan una función de sustratos endógenos y exógenos (ver Cuadro 6-4). El ENT, transportador amínico extraneuronal (*captación 2* u OCT3), es un transportador de catión orgánico. En relación con NET, ENT muestra menor afinidad con catecolaminas, favorece a la ADR más que a la NA o DA y muestra un índice mucho más alto de captación de las catecolaminas. Es independiente del Na⁺ y muestra un perfil de inhibición farmacológica diferente. Otros miembros de esta familia son el OCT1 y OCT2 (ver Capítulo 2). Además de las catecolaminas, el OCT1-3 puede transportar otros cationes orgánicos como histamina, 5-HT, colina, espermina, guanidina y creatinina.

Características de los Transportadores para las Catecolaminas Endógenas

Tipo de transportador	Especificidad del Substrato	Tejido	Región/Tipo de célula	Inhibidores
<i>Neuronal:</i>				
NET	DA > NA > ADR	Todos los tejidos inervados simpáticamente Médula adrenal Hígado	Nervios simpáticos Células cromafinas Células endoteliales capilares	Desipramina, cocaína, isoxetine
DAT	DA >> NA > ADR	Placenta Riñón Estómago Páncreas	Sincitiotrofoblasto Endotelio Células endoteliales y parietales Canal de Wirsung	Cocaine, mazindol
<i>No neuronal:</i>				
OCT 1	DA ≈ ADR >> NA	Hígado	Hepatocito	Isocianuro, Corticoesterona
OCT 2	DA >> NA > ADR	Intestino Riñón (animal) Riñón Cerebro	Células epiteliales Túbulo distal Túbulo distal y proximal Células gliales de las regiones ricas en DA, algunas neuronas no adrenérgicas	Isocianuro, Corticoesterona
ENT (OCT3)	ADR >> NA > DA	Hígado Cerebro Corazón Vasos sanguíneos Riñón Placenta Retina	Hepatocitos Células gliales, otras Miocitos Células endoteliales Corteza, túbulos distal y proximal Sincitiotrofoblasto (membrana basal) Fotorreceptores, células ganglionares amácrinas	Isocianuro, corticoesterona, isoprotenerol

ABREVIACIONES: NET, transportador de noradrenalina, conocido principalmente como captación 1; DAT; transportador de dopamina; ENT (OCT 3), transportador extraneuronal; OCT 1, OCT 2, transportadores de cationes orgánicos; ADR, adrenalina; NA, norepinefrina; DA, dopamina.

LIBERACIÓN DE CATECOLAMINAS

El acoplamiento de excitación y secreción en las neuronas simpáticas y la médula suprarrenal es totalmente desconocido. La entrada del Ca²⁺ es el evento que acciona la exocitosis de contenidos granulares, incluyendo NA o ADR, ATP, algunos péptidos neuroactivos o sus precursores, cromogranina y DβH. La secreción accionada por Ca²⁺ involucra la interacción del andamiaje molecular de proteínas y la fusión,

llevando al acoplamiento de los gránulos en la membrana plasmática y, por lo tanto, a la secreción (ver Imagen 6-5).

Regulación presináptica de la liberación de Noradrenalina

La liberación de tres cotransmisores simpáticos (catecolamina, ATP, NPY; ver Imagen 6-5) puede ser modulada por autoreceptores y heteroreceptores presinápticos. Ellos pueden ejercer acción retrograda en los receptores presinápticos para inhibir la subsiguiente exocitosis tras su liberación de los terminales presinápticos. Los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C} son los principales receptores presinápticos, que inhiben la liberación de los neurotransmisores simpáticos; asimismo, los receptores adrenérgicos α_{2B} pueden inhibir la liberación del transmisor en áreas específicas. En cambio, su antagonista puede intensificar la liberación de los transmisores simpáticos desencadenada eléctricamente. El NPY, reaccionando ante los receptores Y_2 y la adenosina derivada de la ATP al actuar en los receptores P1, también inhibe la liberación de los neurotransmisores simpáticos. De la misma manera, muchos heteroreceptores en las varicosidades del nervio simpático pueden producir el mismo efecto, entre ellos los muscarínicos M_2 y M_4 , 5-HT, PGE_2 , histamina, encefalina y receptores DA. La intensificación de la liberación de los transmisores simpáticos puede producirse también por la activación de los receptores adrenérgicos β_2 , los receptores de angiotensina II y los nACh. Todos sitios de acción para agonistas y antagonistas.

TERMINACIÓN DE LAS ACCIONES DE LAS CATECOLAMINAS

Las acciones de la NA y la ADR son terminadas por (1) catalización dentro de los terminales del nervio por NET; por (2) dilución fuera de la hendidura sináptica por difusión y captación en los órganos finales y sitios extraneuronales por ENT, OCT1 y OCT3. Posterior a la captación, las catecolaminas son sometidas a una transformación metabólica por MAO y catecol-O-metiltransferasa (COMT), así como también son metabolizadas

por sulfotransferasas (ver Capítulo 3). La terminación de la acción por una vía enzimática degradativa potente, como la que opera con AChE en la transmisión colinérgica, está fuera del sistema adrenérgico.

Los inhibidores de recaptación neuronal de catecolaminas (por ejemplo, cocaína e imipramina) potencian los efectos de los neurotransmisores, mientras que los inhibidores de MAO y COMT tienen poco efecto relativamente, lo que demuestra el rol predominante de la captación en la terminación del efecto. Sin embargo, el MAO metaboliza el transmisor liberado en el nervio terminal, citosol. El COMT juega un papel importante en el metabolismo de las catecolaminas endógenas circulantes y administradas, especialmente en el hígado.

Tanto el MAO como el COMT están ampliamente distribuidos en todo el organismo, incluyendo en el cerebro. Las concentraciones máximas de cada compuesto se observan en el hígado y los riñones. El COMT es escaso o nulo en las neuronas simpáticas. No hay concentraciones significativas de este aminoácido en los terminales presinápticos en el cerebro a excepción de algunas neuronas postsinápticas y células gliales, donde si las hay. El COMT se halla en las células del epitelio tubular proximal en los riñones donde es sintetizada la DA, además creemos que funciona como diurético local y tiene efectos natriuréticos. Entre los sustratos fisiológicos para el COMT están la L-dopa, las tres catecolaminas endógenas (DA; NA y ADR), sus metabolitos hidroxilados, catecolestrógeno, ácido ascórbico y los productos intermedios dihidroxiindólicos de melanina. MAO y COMT se ubican en diferentes lugares: el primero se halla principalmente en la superficie exterior de la mitocondria, mientras que el segundo es en gran medida citoplásmica. Estos factores permiten determinar las vías metabólicas principales seguidas por las catecolaminas en diversas circunstancias y a explicar los efectos de ciertos medicamentos.

Dos isoenzimas diferentes de MAO (MAO-A y MAO-B) se encuentran en amplias y variadas proporciones en distintas células

del SNC y en los tejidos periféricos. En la periferia, el MAO-A se ubica en la capa sincitiotrofoblasto de la placenta a término y el hígado, mientras que el MAO-B se localiza en las plaquetas, los linfocitos y el hígado. En el encéfalo, el MAO-A se halla en todas las regiones que contienen catecolaminas, siendo más abundantes en el locus cerúleo; por el contrario, MAO-B se localiza principalmente en las regiones conocidas por sintetizar y almacenar la serotonina y, es más prominente tanto en el núcleo de rafe dorsal como en el hipotálamo posterior y en las células gliales de regiones que contienen terminaciones nerviosas. También, está presente en los osteocitos alrededor de los vasos sanguíneos.

Los inhibidores selectivos de estas dos isoenzimas están disponibles (ver Capítulo 17). Los antagonistas irreversibles del MAO (ejemplo, fenelzina, tranicilpromina, isocarboxazida) incrementan la biodisponibilidad de la tiramina contenida en muchos alimentos debido a la inhibición del MAO-A. Así, cuando la tiramina es inducida por la liberación de NA desde las neuronas simpáticas, puede llevar a un aumento notorio de la tensión arterial (crisis hipertensiva). Los inhibidores selectivos de MAO-B (selegilina, por ejemplo) o los inhibidores reversibles selectivos de MAO-A (moclobemida) tienen una menor probabilidad de causar esta potencial interacción. Los inhibidores de MAO son muy útiles en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la depresión (ver Capítulos 17 y 20).

Adicionalmente, los inhibidores de MAO (como pargilina y nialamida) pueden producir un incremento en la concentración NA, DA y 5-HT en el encéfalo y otros tejidos, lo que conlleva a una variedad de efectos farmacológicos. Ninguna acción farmacológica notable en la periferia puede atribuirse a la inhibición del COMT, pero sus inhibidores, entocapona y tolcapona, son eficaces en la terapia de la enfermedad de Parkinson (ver Capítulo 20).

La mayoría de la ADR y NA que entra en la circulación desde la médula suprarrenal por descarga simpática o administrada

exógenamente es metilada por COMT a metanefrinas o normetanefrina respectivamente (Imagen 6-6). La NA liberada de forma intraneuronal por fármacos como la reserpina es deaminada al principio por el MAO y el aldehído es reducido por el aldehído reductasa u oxidado por el aldehído deshidrogenasa. El ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (llamado incorrectamente ácido vanilmandélico - VMA; por sus siglas en inglés) es el metabolito principal de catecolaminas excretadas por la orina. El producto correspondiente de la degradación metabólica de DA es ácido homovanílico, el cual carece del grupo hidroxilo en su cadena lateral. Otras reacciones metabólicas se describen también en la Imagen 6-6. La medición de las concentraciones de catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina es muy útil para el diagnóstico del feocromocitoma, un tumor secretor de catecolamina de la médula suprarrenal/tejido cromafín.

CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

El entendimiento de los diversos efectos de las catecolaminas y los agentes simpatomiméticos requiere de la comprensión de las propiedades de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos y su distribución en varios tejidos y órganos (Cuadro 6-1, 6-5, 6-6, 6-7 y 10-6).

BASES MOLECULARES DE LA FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos están divididos en dos principales clases, α y β , por consiguiente, en subclases. Todos los receptores adrenérgicos son receptores GPCR que se unen a las proteínas G heterotrimérica. Cada uno muestra una preferencia por un tipo en particular de α_1 a G_q , α_2 a G_i y todos de β a G_s (Cuadro 6-6). Las respuestas sucesivas a la activación de los receptores adrenérgicos resulta de los efectos de la proteína G mediada en la producción de los segundos mensajeros y en la actividad de los canales iónicos.

RECEPTORES β ADRENÉRGICOS

Los receptores β regulan muchas respuestas funcionales, incluyendo la frecuencia cardiaca, contractibilidad, relajación del músculo liso y muchas funciones metabólicas (Cuadro 6-1).

Los tres subtipos de receptores β (β_1 , β_2 y β_3) se acoplan al Gs y activan el adenilil ciclasa (Cuadro 6-6), por lo que su estimulación produce la acumulación del AMP cíclico, la activación del PKA y la alteración de la función de numerosas proteínas celulares como resultado de su fosforilación (ver Capítulo 1). Asimismo, la Gs puede intensificar directamente la activación de las vías de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la membrana plasmática de los músculos esquelético y cardiaco. Las catecolaminas promueven la regulación de la retroalimentación del receptor β , como la desensibilización y regulación negativa de los receptores, por ejemplo. Los receptores β difieren en el grado en el que son sometidos a dicha regulación, siendo el receptor β_2 el más susceptible.

Los receptores β_1 , β_2 , β_3 pueden diferir en las vías de señalización y la ubicación subcelular en sistemas experimentales, siendo posible acoplamiento a la G_i , probablemente debido a la asociación selectiva del subtipo con la estructura intracelular y las proteínas de señalización. La activación de PKA por AMP cíclico y la importancia de la compartimentación de los componentes de sus canales se explican en el Capítulo 1.

Cuadro 6-6

Características de los Subtipos de Receptores Adrenérgicos *

Receptor	Agonista	Antagonista	Tejido	Respuestas
α_1^{\dagger}	ADR \geq NA \gg Iso Fenilefrina	Prazosina	Músculo liso vascular Músculo liso GU Hígado ‡	Contracción Contracción Glucogenólisis;

			Músculo liso intestinal Corazón	gluconeogénesis Hiperpolarización y relajación Aumento de la fuerza contráctil; arritmias
α_2^{\dagger}	ADR \geq NA \gg Iso Clonidina	Yohimbina	Islotes pancreáticos (células β) Plaquetas Terminales nerviosos	Disminución de la secreción de insulina Agregación Disminución de la liberación de NA
β_1	Iso $>$ ADR = NA Dobutamina	Metoprolol	Músculo liso vascular Células yuxtglomerulares Corazón	Contracción Aumento de la secreción de renina Aumento de la fuerza y ritmo de contracción y velocidad de conducción de nódulo AV
β_2	Iso $>$ ADR \gg NA Terbutalina	ICI 118551	Músculo liso (vascular, bronquial, GI y GU) Músculo esquelético Hígado [‡]	Relajación Glucogenólisis; captación de K^+ Glucogenólisis; Gluconeogénesis
β_3^{\S}	Iso = NA $>$ ADR BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712 ^a	Tejido adiposo	Lipolisis

ABREVIACIONES: ADR, adrenalina; NA, noradrenalina; Iso, isoprotenerol; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario.

Este cuadro ejemplifica los fármacos que actúan sobre los receptores adrenérgicos y la ubicación de sus subtipos.

[†]Al menos los tres subtipos de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 son conocidos, pero las diferencias en sus mecanismos de acción no han sido delimitadas claramente aun.

[‡]Las respuestas metabólicas en el hígado son mediadas por el receptor adrenérgico α_1 en algunas especies (como las ratas), mientras que los receptores adrenérgicos β_2 están más involucrados en otras (los perros, por ejemplo). Parece que ambos tipos de receptores parecen contribuir a las respuestas en los seres humanos.

[§]Las respuestas metabólicas en adipocitos y ciertos otros tejidos con características farmacológicas atípicas pueden ser mediadas por este subtipo de receptor; sin embargo, la mayoría de los receptores antagonistas adrenérgicos β (incluyendo el propranolol) no bloquean dichas respuestas.

Cuadro 6-7

Receptores Adrenérgicos y sus Sistemas Efectores

Receptor Adrenérgico	Proteína G	Ejemplos de Algunos Efectores Bioquímicos
β_1	G_s	\uparrow adenilil ciclasa, \uparrow canales de Ca^{2+} tipo L
β_2	G_s	\uparrow adenilil ciclasa
β_3	G_s	\uparrow adenilil ciclasa
Subtipos de α_1	G_q	\uparrow fosfolipasa C
	G_q	\uparrow fosfolipasa D
	$G_q, G_i/G_o$	\uparrow fosfolipasa A_2
	G_q	? \uparrow canales de Ca^{2+}
Subtipos de α_2	$G_{i1, 2 \text{ o } 3}$	\downarrow adenilil ciclasa
	G_i (subunidades $\beta\gamma$)	\uparrow canales de K^+
	G_o	\downarrow canales de Ca^{2+} (tipo L y N)
	?	\uparrow PLC, PLA2

RECEPTORES ADRENÉRGICOS α

Los receptores α_1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) y α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) son receptores GPC. Estos últimos se acoplan a una variedad de efectores (Cuadro 6-6), generalmente, inhibiendo la adenilil ciclasa y activando los canales de K^+ regulados por proteína G, produciendo la

hiperpolarización de la membrana (posiblemente, a través de los procesos dependientes de Ca^{2+} o la interacción directa de las subunidades $\beta\gamma$ liberadas con los canales de K^+). También, pueden inhibir los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje, un efecto mediado por la proteína G_o . Otros sistemas de segundos mensajeros vinculados a la activación de dichos receptores incluyen la aceleración del intercambio Na^+/H^+ , la estimulación de la actividad de la fosfolipasa C_{B2} , la movilización del ácido araquidónico y el incremento del nivel del hidrólisis de fosfoinosítido y de la disposición intracelular del Ca^{2+} .

Este último está relacionado al efecto constrictor del músculo liso del receptor agonista adrenérgico α_2 , el cual tiene un rol importante en la inhibición de la liberación del NA desde terminaciones nerviosas simpáticas y la supresión de la salida del líquido simpático del encéfalo, produciendo hipotensión. Los receptores α_2 , receptor adrenérgico predominante, probablemente produce efectos antinociceptivos, sedación, hipotermia, hipotensión y otras acciones conductuales de los agonistas α_2 en el SNC. El receptor α_{2B} es el principal mediador de la vasoconstricción inducida por α_2 , mientras que α_{2C} es el receptor predominante que inhibe la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal y, modula la neurotransmisión de DA.

La estimulación de los receptores α_1 produce la regulación de múltiples sistemas de efectores, principalmente la activación de la vía G_q - $PLC\beta$ - IP_3 - Ca^{2+} , la activación de otra Ca^{2+} y de los canales sensibles a las vías de calmodulina y de PKC. Esta última fosforila muchos sustratos, especialmente las proteínas de las membranas, tales como canales, bombas y proteínas de intercambio de iones (por ejemplo, los transportes de Ca^{2+} ATPasa). Se presume que estos efectos conducen a la regulación de diversas conductancias de receptores de iones α_1 con estimulación de la fosfolipasa A_2 , la cual produce la liberación del araquidonato libre y, luego, es metabolizada a través de los canales ciclooxigenasa y lipoxigenasa en las

postglandinas bioactivas y leucotrienos (ver Capítulo 25). La estimulación de la actividad de la fosfolipasa A_2 por varios agonistas se halla en muchos tejidos, especialmente en la acción de la ADR en los receptores α_1 , lo que sugiere la importancia de este efector desde el punto de vista fisiológico.

La fosfolipasa D hidroliza la fosfatidicolina que conduce al ácido fosfatídico (PA, por sus siglas en inglés), el cual puede actuar como segundo mensajero al liberar Ca^{2+} de los almacenes intracelulares, así como es metabolizada al segundo mensajero DAG. La fosfolipasa D es un efector para el factor de ribosilación adp (ARF, por sus siglas en inglés); lo que indica que puede tener un rol principal en el tránsito en la membrana. Hay evidencia que muestra la capacidad de los receptores α de regular una canal de Ca^{2+} a través de la proteína G en el músculo liso vascular.

En la mayoría de los músculos lisos, la elevada concentración de Ca^{2+} intracelular produce básicamente contracciones como uno de los resultados de la activación de las proteínas quinasas sensibles al Ca^{2+} , por ejemplo las quinasas de miosina de cadena ligera dependientes de la calmodulina o la fosforilación de la de cadena ligera de miosina asociada con la aparición de la tensión. Al ser comparadas con las mismas elevadas concentraciones que resultan de la estimulación de los receptores α_1 en el músculo liso gastrointestinal, producen hiperpolarización y relajación al activar los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} .

El receptor α_{1A} es el receptor predominante que origina la vasoconstricción en muchos lechos vasculares, incluyendo el tejido mamario, mesentérico, esplácnico, hepático, omental, renal, pulmonar y coronarias epicárdicas, así como también predomina en la vena cava y las venas safenas y pulmonares. Su activación promueve el crecimiento cardíaco junto con el subtipo de receptor α_{1B} . Este último es más abundante en corazón, mientras que el subtipo α_{1D} es el receptor predominante y responsable principal de la vasoconstricción

en la aorta. Algunas pruebas sugieren que los receptores α_{1B} median conductas como la reacción a la novedad y exploración y, están relacionadas con sensibilizaciones conductuales y la vulnerabilidad a la adicción (ver Capítulo 23).

Localización de los Receptores Adrenérgicos — Ubicados presinápticamente, los receptores α_2 y β_2 cumplen funciones importantes en la regulación de la liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas (ver arriba), además, ambos se encuentran en muchos tipos de neuronas del encéfalo. Los receptores presinápticos α_2 también pueden mediar la liberación de la inhibición de neurotransmisores distintos a la NA en el sistema nervioso central y periférico. En los tejidos periféricos, los receptores postsinápticos α_2 se encuentran en las células vasculares del músculo liso y en otras donde media la contracción, los adipocitos y muchos tipos de células epiteliales secretoras (intestinales, renales y endocrinas).

Los receptores postsinápticos β_2 se hallan en el miocardio (donde media la contracción), así como en el músculo liso vascular y otras células (donde media la relajación). Ambos receptores, α_2 y β_2 , pueden hallarse en sitios relativamente alejados de las terminaciones nerviosas que liberan NA. Tales receptores extrasinápticos se encuentran comúnmente en las células del músculo liso vascular y en los elementos sanguíneos (plaquetas y leucocitos) y, pueden ser activados preferiblemente por las catecolaminas circulantes, en especial por la ADR.

Por el contrario, los receptores α_1 y β_1 parecen localizarse principalmente en las proximidades de las terminaciones nerviosas adrenérgicas simpáticas en los órganos diana periféricos, ubicados estratégicamente para ser activados durante la estimulación de estos nervios; asimismo, están bien distribuidos en el encéfalo de los mamíferos.

La distribución celular de los tres subtipos de receptores tanto de α_1 como de β_1 aun se desconoce completamente. Descubrimientos

recientes indican que las funciones del subtipo α_2 son como las de un autoreceptor presináptico en las neuronas noradrenérgicas centrales.

REFRACTORIEDAD A LAS CATECOLAMINAS

La exposición de las células sensibles a la catecolamina y tejidos a los agonistas adrenérgicos produce una disminución progresiva en su capacidad de respuesta a dichos agentes. Denominado de varias formas como *refractoriedad*, *desensibilización*, *desactivación* o *taquifilaxia*, este fenómeno puede limitar la efectividad terapéutica y duración de la acción de las catecolaminas y otros agentes (ver Capítulo 1).

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

Cada etapa de la neurotransmisión (Imágenes 6-2, 6-3 y 6-5) constituye un punto potencial de sus intervenciones terapéuticas, así lo ilustramos en los diagramas de las terminaciones adrenérgicas y colinérgicas y sus sitios postsinápticos (Imágenes 6-3 y 6-5). Los fármacos que afectan los procesos relacionados en cada paso de la transmisión, tanto en las uniones adrenérgicas como colinérgicas, se resumen en la Cuadro 6-7.

OTROS NEUROTRANSMISORES AUTÓNOMOS

Las neuronas centrales y periféricas generalmente contienen más de una sustancia transmisora (ver Capítulo 12). La separación autonómica de los componentes simpáticos y parasimpáticos del SNA y de las acciones de la ACh y el NA permiten estudiar las funciones autónomas como anfitrión de otros mensajeros químicos, tales como las purinas, eicosanoides, NO, péptidos; asimismo, modulan o median respuestas en el SNA. La ATP y la ACh pueden coexistir en las vesículas colinérgicas. El ATP, NPY y las catecolaminas se encuentran entre los gránulos de almacenamiento de los nervios simpáticos y la médula suprarrenal.

Muchos de los péptidos se encuentran en la médula suprarrenal, en las fibras nerviosas, los ganglios del SNA o en las estructuras que este inerva, especialmente las encefalinas, substancia P y otras taquiquininas, somatostatina, hormona liberadora de gonadotropina, colecistoquinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, galanina, polipéptido activador del adenilato ciclasa hipofisiaria, VIP, cromogranina y NPY. Algunos de los receptores GPCR huérfanos descubiertos en el transcurso de los proyectos de secuenciación del genoma humano pueden representar receptores de péptidos u otros cotransmisores aun no descubiertos.

La evidencia para la función generalizada del transmisor en el SNA es sustancial para el VIP y el NPY. El ATP y sus metabolitos pueden actuar de manera postsináptica y tener efectos moduladores presinápticos en la liberación de transmisores a través de los receptores P2Y y los receptores para la adenosina. Adicionalmente, al actuar como un cotransmisor con NA, el ATP puede ser cotransmisor con la ACh en algunos nervios postganglionares parasimpáticos como en la vejiga urinaria. El NPY se colocaliza y colibera con la NA y el ATP en la mayoría de los nervios simpáticos periféricos, especialmente en aquellos que inervan los vasos sanguíneos, por lo tanto, junto al NA y ATP, el NPY puede ser el tercer cotransmisor simpático, encontrando entre sus funciones (1) la dirección de los efectos contráctiles postsinápticos, (2) la potenciación de los efectos contráctiles de otros cotransmisores simpáticos y, (3) la modulación de la estimulación inhibitoria de la liberación inducida del nervio de los tres cotransmisores simpáticos.

El VIP y la ACh coexisten en las neuronas autónomas periféricas, pero VIP parece ser más que un cotransmisor parasimpático en ciertas áreas como en los nervios reguladores de los esfínteres gastrointestinales.

TRANSMISIÓN NANC POR PURINAS

La transmisión autónoma puede ser no-adrenérgica y no-colinérgica (NANC). Su existencia es evidente en los tractos gastrointestinal y genitourinario y en algunos vasos sanguíneos. Los receptores purinérgicos pueden dividirse en receptores de adenosina (P1) y de ATP (receptores P2X y P2Y), a su vez estos se dividen en subtipos. Los receptores P1 y P2Y catalizan sus respuestas a través de las proteínas G, mientras que los receptores P2X son una subfamilia de los canales iónicos regulados por ligandos.

El ATP cumple los estándares de un neurotransmisor. La adenosina generada de su liberación por ectoenzimas y nucleotidasas liberables actúa como un modulador, produciendo la inhibición de la retroalimentación de la descarga del transmisor. Las metilxantinas, como cafeína y teofilina, bloquean en forma preferente los receptores de adenosina (ver Capítulo 27).

FACTORES DERIVADOS DE ENDOLETIO Y EL OXIDO NÍTRICO

En la actualidad, sabemos que el endotelio, capa celular interna de los vasos sanguíneos, modula los efectos autónomos y hormonales de la contractilidad de los vasos sanguíneos y es necesario que este sano para que se produzca una relajación vascular como respuesta a la ACh. Las células endoteliales liberan un vasodilatador transitorio llamado factor relajante derivado del endotelio (EDRF, por sus siglas en inglés), ahora conocido como Óxido Nítrico (NO), como respuesta a una variedad de agentes vasoactivos y, aún más, a estímulos físicos.

Los productos de inflamación y agregación plaquetaria (por ejemplo, 5-HT, bradiquinina, purinas, trombinas) ejercen total o parcialmente sus acciones por la estimulación de la producción de NO, por lo que la relajación dependiente del endotelio es importante en una variedad de lechos vasculares, entre ellos la circulación coronaria. De manera que la activación de los receptores ligados a la vía Gq-PLC-IP3 en las células endoteliales moviliza el Ca^{2+} almacenado, activa la sintasa de NO y promueve su producción. El óxido nítrico difumina el músculo liso

subyacente e induce la relajación del músculo liso vascular al activar el guanilil ciclasa soluble, la cual aumenta las concentraciones de GMP cíclico. Por su parte, los nitrovasodilatadores empleados para bajar la presión sanguínea o tratar cardiopatías isquémicas actúan como donadores de NO (ver Capítulo 31). Asimismo, el NO es liberado desde algunos nervios (*nitrérgicos*), innervando los vasos sanguíneos y los músculos del tracto GI. Sin embargo, el óxido nítrico tiene una acción ionotrópica negativa en el corazón. Las alteraciones en su producción o acción pueden afectar a un número de condiciones como la arterioesclerosis y el shock séptico.

El NO es sintetizado de la L-arginina y el oxígeno molecular por *óxido nítrico sintasa* sensible a calmodulina- Ca^{2+} . Existen tres formas conocidas de esta encima (NOS): una constitutiva, eNOS, que reside en las células endoteliales y sintetiza el NO en periodos breves como respuesta a los incrementos de los receptores mediados en el Ca^{2+} celular; una segunda forma, nNOS, responsable de la síntesis de NO dependiente de Ca^{2+} en las neuronas; y, una tercera, iNOS, que es inducida luego de la activación de las células por citocinas y endotoxinas bacteriales. Esta última forma inducible de alta actividad se une ajustadamente al Ca^{2+} y, una vez expresado es independiente de las fluctuaciones en el $[\text{Ca}^{2+}]_i$, sintetiza el NO por periodos prolongados y es responsable de sus manifestaciones tóxicas. Las tres formas de NOS de expresión inducible, pero no constitutiva, son inhibidas por los glucocorticoides en las células endoteliales vasculares. No obstante, otros factores derivados del endotelio también están relacionados con la vasodilatación e hiperpolarización de las células del músculo liso. Los inhibidores de NOS pueden generar un beneficio terapéutico en los shocks sépticos y en las enfermedades neurodegenerativas; en cambio, la disminución de la producción de NO de la capa celular endotelial en las arterias coronarias arterioescleróticas puede contribuir en el riesgo de infarto al miocardio.

Para una enumeración bibliográfica completa revisar Goodman & Gilman *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11° ed., o consultar en línea Goodman & Gilman en www.accessmedicine.com.

CAPÍTULO V

USO DE LA VOZ PASIVA

Procedimiento para el análisis y traducción de las construcciones pasivas

Al considerar el texto científico como una unidad, no solo se evidencian mayor número de escollos relacionados con el vocabulario al traducir sino que se observan dificultades desde la sintaxis y la estilística de ambas lenguas, por ejemplo las construcciones pasivas e impersonales, la longitud y la complejidad de las oraciones y la abundancia de nominalizaciones. Así lo afirma Valentín García-Yebra (citado en Llacer Llorca, 2004), quien destaca una clara divergencia en ciertos aspectos estilísticos entre el español y el inglés tales como la concisión, economía, ampulosidad, carácter sintético y analítico, carácter descriptivo e intuitivo, emocional e intelectual; asimismo, desde el punto de vista lingüístico, señala diferencias en relación a las estructuras paradigmáticas como léxicas, morfológicas, sintácticas, semánticas y discursivas como también las distinciones extralingüísticas, culturales y pragmáticas.

El texto científico en español es más interactivo al desenvolverse en el plano intelectual. Está caracterizado por introducciones más largas, un estilo más abstracto, florido y elaborado con un extremo personalismo, un uso de contracciones envolventes del adjetivo, una abundancia de apreciativos, una preferencia en el uso de las formas verbales y, la simplificación de estructuras. Desde el punto de vista de la macroestructura, se rige con las mismas funciones de tipología textual y de presentación de la información que en el inglés, empleando de la misma manera apartados y subapartados para organizar la información, las tipografías y el uso de gráficos y esquemas para ilustrar la exposición

y argumentar el estudio, así como también la repetición de la sinopsis como recurso para afirmar la tesis.

Las diferencias más visibles entre ambos idiomas se hacen al estudiar detenidamente la microestructura: el texto científico en español orienta la información a la eficacia al hacer uso de oraciones más largas, caracterizadas por la subordinación y la coordinación, dando como resultado la composición de estructuras más libres y flexibles para la redacción. Los párrafos son digresivos y abstractos, se definen por tener una frase introductoria o anticipadora del tema a tratar, un menor número de oraciones, y ser más libres en estructura. Por otro lado, en inglés, hay un índice de frecuencia muy elevado del uso de la voz pasiva para mostrar una visión factiva de los resultados, produciendo una variación en la significación lineal de los enunciados – teniendo un papel dinámico en el lenguaje al modificar el foco de atención del sujeto/complemento agente de la voz activa (Vázquez-Ayora, 1977).

En el español, la voz pasiva solo se limita a circunstancias donde es desconocido el agente activo, debido a que existe en el que habla un interés en ocultarlo o sencillamente, es indiferente para los interlocutores (Martín Alonso citado en Martín Vivaldi, 2000). De manera que en el texto de origen, se halla este recurso lingüístico en abundancia como modo de expresión para darle importancia a los resultados de los estudios realizados por los investigadores.

Las estructuras pasivas se emplean con la finalidad de enfatizar los elementos estudiados y no las acciones de los científicos, como se ha mencionado previamente en otros capítulos. Los agentes humanos están ocultos por el uso de las formas pasivas sin agente, las cuales pueden ser materializados mediante los procesos y por tanto, ser utilizados los sintagmas nominales que los describen como agentes. Así, la ausencia del investigador contribuye a transmitir la impresión de que este tipo de discurso es una descripción objetiva del valor neutral de los hechos. Adicionalmente, a través de esta estructura, se expresa una cortesía

típica entre la interacción del investigador y el resto de la comunidad investigadora, dando la impresión de que los estudios se realizan por sí solos, sin intervención alguna. La voz pasiva sirve de recurso útil debido a que los elementos oracionales adquieren énfasis al final de la cadena sintáctica en inglés, mientras que en español, estas no son usuales y se les debe emplear con gran medida, ya que los elementos logran la prominencia enfática al comienzo de la oración (preferencia de la voz activa) y, al desplazar el sintagma nominal agentivo, se busca realzar el acento intensivo o foco de la oración (Vásquez-Ayora, 1977, p. 97).

Tras comparar los elementos facultativos que conforman los elementos estilísticos de ambos idiomas, sus diferencias y las implicaciones de uso de cada estructura, se hace notoria la dificultad que representa el tratamiento de la voz pasiva al traducir, puesto que muchas veces tiende a convertirse en un calco sintáctico omitiéndose su importancia y el valor discursivo que tiene para la pragmática del texto. Sin embargo, el traductor puede resolver la traducción de la voz pasiva de acuerdo al proceder propio y privativo del genio del idioma, empleando la traducción oblicua (una traducción adaptada del texto meta, respetuosa del genio de la lengua y fiel de las intenciones del autor) para lograr una versión fiel y respetuosa que llegue al sentido con métodos y técnicas que requieran conocimientos lingüísticos y documentación, además de intuición y buen juicio.

Si bien cualquier oración pasiva puede ser transformada en *activa* y viceversa, no siempre es conveniente dar vuelta a la frase y hacer el cambio de pasiva a activa, puesto a que se corre el riesgo de cambiar el sentido de lo que se desea decir. Así lo afirma Gonzalo Martín VivaIdi en su libro *Curso de Redacción: teoría y práctica de la composición de estilo* (2000):

(...) el sustantivo empleado como sujeto al principio de una frase pone en relieve aquello de que nos ocupamos con preferencia, es decir, el punto fundamental que atrae

nuestra atención. Por ejemplo, si quiero contar la vida de Rómulo, puedo decir: *Rómulo fundó Roma*; pero si me propongo narrar los orígenes de la Ciudad Eterna, diré mejor: *Roma fue fundada por Rómulo*. La idea es la misma, pero el punto de vista ha cambiado (p. 40).

Asimismo, Vásquez-Ayora coincide con esta posición al indicar que alejarse de la construcción pasiva es solo una de las variadas soluciones para este recurso, puesto que con su uso se pretende una visión objetiva del texto, lo que permite dar cuenta -en distintas porciones del mismo- de una organización, empleando diversas estrategias sintácticas para marcar la información primaria, asociada a los tiempos perfectivos, el modo indicativo y la voz activa, y la secundaria, relacionada con los tiempos imperfectivos, el modo subjuntivo, los verbos modales, sujetos menos salientes y la voz pasiva (Fernández, 2002). Lo que permite establecer otras posibles formas para su tratamiento a través del procedimiento de modulación, una inversión de sujeto/objeto, y de la transposición, una inversión participio/sustantivo, así como también se puede mantener la construcción en el TM a través de un calco semántico, expresadas en el tipo de construcción pasiva adecuada. Todo dependerá de las necesidades del texto.

Vásquez-Ayora define estos tres procedimientos de manera clara y precisa. Indica que la modulación es un cambio de criterio de la lengua de origen por uno similar al de la lengua término atendiendo a las consideraciones básicas del genio de la lengua. Con este procedimiento se traduce un enunciado gramaticalmente correcto, pero que contradice el genio de la lengua, de manera que se pasa de una forma de pensamiento a otra para traducir una misma situación. De acuerdo con el nivel del mensaje, se pueden aplicar diversos tipos de modulaciones. En este estudio se empleó una inversión de términos o punto de vista, donde se cambia por un término de la misma categoría gramatical por otro que exprese la misma idea, pero desde otro punto de vista; el cambio de

visión factiva a activa, se sustituye una voz pasiva por su forma activa. Adicionalmente, se empleó la transposición, la cual reemplaza una parte del discurso por otra, sin cambiar el sentido del mensaje, e implica un cambio de categoría gramatical. Entre los tipos de transposición se empleó el cambio de participio a sustantivo para acordar con el genio de la lengua del español. Finalmente, se empleó el calco sintáctico o estructural que permite una correspondencia entre los elementos de una locución, una construcción o una frase que pueden ser erróneas al momento de traducir y que se pueden emplear para crear una tercera lengua. Sin embargo, estas se pueden adaptar a las estructuras correspondientes de la lengua de llegada, acordando así con el genio. Tal es el caso de la voz pasiva, cuya estructura equivalente existe y se tipifica de acuerdo con su uso. Esta puede ser perifrástica o refleja, dependiendo de la intención del emisor.

En el contraste del texto de origen con el texto término resultante en castellano, se hizo una revisión de la versión original del corpus traducido para identificar las unidades sintácticas que evidencian la presencia de construcciones pasivas en inglés, al mismo tiempo se determinó cuál es el procedimiento de traducción más adecuado para su análisis. Del mismo modo, se tomaron algunas muestras de cada caso, eligiendo las más representativas. Así, para el análisis se elaboró un modelo de cuadro en el que se presentan dichos casos. Este recoge el fragmento seleccionado en el TO, el procedimiento de traducción aplicado de acuerdo a los procedimientos descritos por Vásquez-Ayora (1997), su justificación y traducción. Las construcciones pasivas seleccionadas serán subrayadas con doble línea tanto en el fragmento del TM como en el cuadro. El cuadro tendrá las diversas categorías de clasificación de los procedimientos de traducción tales como modulación, transposición y calco sintáctico, el cual se compondrá de las formas de expresar la voz pasiva en español. A continuación, se muestra el modelo de cuadro a utilizar:

Fragmento del TO			
Traducción propuesta			
Procedimiento de traducción			
Modulación		Transposición	
(Tipo de modulación)		(Tipo de transposición)	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de estado		de proceso	

Cuadro 7. Cuadro modelo para el análisis de la voz pasiva

El proceso de selección de los procedimientos de traducción a seguir se hizo en base al estilo de la lengua término y su interpretación según la influencia de la teoría cognitiva y el relieve que tiene la construcción pasiva en el TO. Así, se busca proporcionar una pequeña muestra del papel cognitivo de la voz pasiva como elemento representativo del genio de una lengua y su correcta reexpresión en la LT.

Se identificaron un número de 176 construcciones pasivas en el texto de origen, de los cuales se tomaron solo 15 como una muestra de los ejemplos más representativos de voz pasiva, que se analizarán en el mismo orden de aparición en el texto término.

Presentación del análisis de las voces pasivas y su traducción

Cuadro 8.

Fragmento del TO			
<p><i>With certain exceptions, such as local axon reflexes, <u>most visceral reflexes</u> <small>patient</small> <u>are mediated</u> through the central nervous system (CNS). <small>passive voice</small></i></p>			
Traducción propuesta			
<p><i><u>La mayoría de los reflejos viscerales</u> <small>suje to paciente</small> <u>se median</u> <small>voz pasiva pronominal</small> a través del sistema nervioso central (SNC), con algunas excepciones como los axones reflejos locales, (...)</i></p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	✓
de estado		de proceso	

En este enunciado, ubicado en la página 64, se mantuvo la voz pasiva pronominal con la finalidad de evidenciar el contenido de la oración y el nivel de información en relación con el tema del texto. Los autores conceptualizan la situación fácilmente al dirigir la atención al paciente debido a que ofrece información adicional al tema principal como recurso de ilación dentro del párrafo (cómo las vísceras se inervan, los procesos mediante los cuales esto ocurre y qué órganos están involucrados).

Al ser una construcción pasiva pronominal, hay un enunciado encabezado con un sujeto paciente (*la mayoría de los reflejos viscerales*), carente de sujeto agente, conjugado en tercera persona del plural, cuya acción verbal transitiva (*mediar*) refiere a una acción que no recae sobre sí misma, sino que convierte al paciente en un nuevo sujeto/objeto del proceso gramatical: se entiende que los reflejos no se median a sí mismos, sino que alguien o algo más ejerce esta acción de forma externa.

Cuadro 9.

Fragmento del TO			
<p><i>Information on the status of the visceral organs <u>is transmitted</u> to the CNS</i> <small>patient</small> <small>passive voice</small></p> <p><i>through the cranial nerve (parasympathetic) visceral sensory system and the spinal (sympathetic) visceral afferent system.</i></p>			
Traducción propuesta			
<p><i>(...), <u>recibe</u> la información del estatus de los órganos viscerales a través</i> <small>voz activa</small> <small>complemento de objeto directo</small></p> <p><i>del sistema sensorial visceral de los pares craneales (parasimpáticos) y del sistema aferente visceral espinal (simpático).</i></p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:	✓	Transposición	
Inversión de término/punto de vista			
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de estado	de proceso		

Este enunciado, ubicado en la página 64, se traduce aplicando, en principio, una modulación de visión factiva a activa con la intención de evitar un choque de la base conceptual del TO con el TM al considerar que hay una discrepancia entre el genio de la lengua término y el uso excesivo de las construcciones pasivas para describir fenómenos objetivos desprovistos de personificación en el TO. Así, se cambia *is transmitted* por la forma activa del presente indicativo en tercera persona, *transmite*, y se invierte la organización de la estructura sintáctica, reorganizando la proposición en SUJ-PRED-COMP. Luego, se realiza una segunda modulación donde se realiza una inversión de término o punto de vista, al cambiar el verbo transitivo *transmitir* por *recibir*, tomando en cuenta el sujeto activo de la oración previa a esta hace referencia al mismo tema y, se emplea el verbo sustituido (*recibido*) como enlace para continuar la descripción que se viene haciendo de los pares craneales y del sistema nervioso central, sin recargar la comunicación, incomprensión

del mensaje o la modificación del sujeto, manteniendo la dinámica del texto en cuanto a la aparición y concatenación tema-remata.

Cuadro 10.

Fragmento del TO			
<p>(...), <u>which are innervated</u> <u>by nerves from the second through fourth sacral</u> <small>passive voice</small> <small>agent complement</small> <u>spinal segments.</u></p>			
Traducción propuesta			
<p>(...), a excepción de las vísceras de la pelvis que <u>son inervadas</u> <u>por</u> <small>voz pasiva perifrástica</small> <u>nervios del segundo al cuarto segmento de la columna sacra.</u> <small>complemento agente</small></p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado		de proceso	✓

En este segmento, ubicado en la página 65, se la voz pasiva actúa como factor desencadenante de la acción en el TO, destacando las consecuencias sobre el sujeto paciente y generando un cambio de estado interno al describir y estructurar una escena definida en la mente del emisor con la intención de resaltar los efectos sobre el sujeto paciente como afectado de la acción verbal. Así, la voz pasiva recibe la transferencia de transitividad del verbo, mostrándose como actante principal en la situación comunicativa. Al ser un escenario que pone en relieve el proceso que afecta al sujeto paciente, la construcción pasiva se mantiene en el TM, plasmándola con una estructura pasiva perifrástica de forma *ser+participio* que enfatiza la importancia de desarrollo de la acción que se describe. Esta forma de construcción pasiva perifrástica de proceso propone al sujeto paciente como el participante más saliente de la acción y principal afectado de la acción del agente, el cual aparece

como complemento de la caracterización del proceso en cuestión, llevando el peso de la narración. Por lo tanto, su traducción elide información repetitiva que pudiese desfavorecer la redacción o complicar la unión del rema con el tema en cuanto a su propósito de añadir información secundaria y dinamizar el párrafo.

Cuadro 11.

Fragmento del TO			
<p><u>Signals</u> <u>are received</u> through ascending spinobulbar pathways, the limbic system, neostriatum, cortex, and to a lesser extent other higher brain centers.</p> <p style="font-size: small; margin-left: 20px;">patient passive voice</p>			
Traducción propuesta			
<p><u>Las señales</u> <u>se reciben</u> a través de las vías espinobulbares ascendentes, el sistema límbico, el cuerpo estriado, la corteza y, en menor medida, otros centros superiores del cerebro.</p> <p style="font-size: small; margin-left: 20px;">sujeto paciente voz pasiva pronominal</p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	✓
de resultado		de proceso	

Esta construcción pasiva, ubicada en la página 66, se carente de complemento agente en el TO refiere a acciones recibidas por un sujeto paciente (*Signals*) conjugado en tercera persona del plural (*are received*) que da cuenta de la acción transitiva central y relevancia que este tiene al mostrar la forma en la que el sujeto se ve afectado por la acción verbal y su importancia en el discurso al tomar una forma esquemática de conceptualización para elaborar el evento comunicativo sin todas sus partes, donde se sobreentiende la existencia del complemento agente

pese a que no se perfila dentro de la oración. Así, en el TM se mantiene la construcción sintáctica al traducirse por una oración pasiva pronominal donde se evidencia que el sujeto paciente marca una situación donde es tanto afectado como agentivo de la acción verbal al mismo tiempo. Se favorece una perspectiva recíproca donde el sujeto paciente se convierte en un sujeto receptor de la acción de otro y no de la propia al ser quien recibe las señales enviadas por un sujeto no mencionado a través de las vías descritas en el complemento de la oración.

Cuadro 12.

Fragmento del TO			
<p><u>The effects of stimulating the sympathetic and parasympathetic nerves to</u> <small style="display: block; margin-left: 150px;">patient</small> <u>various organs, visceral structures, and effector cells</u> <u>are summarized in</u> <small style="display: block; margin-left: 150px;">passive voice</small></p> <p>Table 6–1.</p>			
Traducción propuesta			
<p><u>Los efectos de la estimulación de los nervios simpáticos y parasimpáticos</u> <small style="display: block; margin-left: 150px;">sujeto agente</small> <u>en varios órganos, estructuras viscerales y células efectoras</u> <u>están</u> <u>resumidos</u> en el Cuadro 6-1. <small style="display: block; margin-left: 150px;">voz pasiva perifrástica</small></p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado	✓	de proceso	

La organización sintáctica de esta oración, ubicada en la página 75, permite estructurar la experiencia concreta que viven los autores del texto con respecto a sus descubrimientos en la expresión de los resultados, destacando la acción explícita y detallada del sujeto paciente como indicador del contenido del sujeto/complemento agente en cuestión,

puesto que resume el contenido encontrado en los resultados. Este evento comunicacional se percibe cognitivamente como la expresión de dos elementos que forman parte de una escena donde se codifica la interacción de la acción transitiva del verbo (*resumir*), la cual va desde el régimen hacia el actor predominante, el paciente, sin tomar ningún participante como punto de partida sino que se sobreentiende ante la ausencia del sujeto agente. Al traducir el enunciado por una estructura pasiva perifrástica de resultado o estado, se plasma la intención transmitida por los autores en el TO, reflejando la descripción de un suceso una vez que ha tenido lugar y detallando lo que se encontrará en el cuadro.

Cuadro 13.

Fragmento del TO			
<i>In response to depolarization to a threshold level, <u>an action potential</u> (AP) <small>patient</small></i>			
<i><u>is initiated</u> locally in the membrane.</i>			
<small>passive voice</small>			
Traducción propuesta			
<i>Un potencial de acción <u>inicia</u> localmente en la membrana como respuesta</i>			
<small>sujeto paciente/agente</small>		<small>voz activa</small>	
<i>a la despolarización en un nivel umbral, (...)</i>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:	✓	Transposición	
Visión factiva a activa			
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado		de proceso	

Hallada en la página 75 del corpus, la estructura en voz pasiva del TO muestra cómo el sujeto paciente es afectado por la acción verbal y su efecto focal dentro del párrafo como principal unificador y desencadenante de las acciones subsiguientes en lo descrito para explicar el tránsito del potencial de acción. Cognitivamente, el evento

comunicacional se percibe desde el punto de vista del paciente como eje principal y su afectación ante los hechos que se desencadenan a partir de él. La situación se elabora sin ninguno de los participantes de la construcción sintáctica, sin agente, sobreentendiendo que el paciente actúa como producto de la acción que recae sobre si mismo pese a ser ejecutada por un otro sujeto no especificado. Así, al trasladar toda esta información al TM, se prefiere realizar una modulación donde se haga un cambio de visión factiva a activa, prefiriendo el uso de un sujeto explicito que pone en relieve el hecho desde un sujeto agente (paciente en el TO), describiendo los efectos del mismo a través de un esquema sintáctico SUJ-PRED, pese a no tener todos los datos precisos para realizar la sintaxis a cabalidad o señalar los participantes dentro del mismo de manera definida en el evento canónico de comunicación. Este proceso traductológico permite darle una nueva perspectiva dinámica y estructura al texto que sigue una secuencia de las acciones de manera tradicional de acuerdo con el genio de la lengua del español, señalando sujetos directos que llevan a cabo una acción volitiva específica sin cambiar el sentido del TO al trasladarlo al TM.

Cuadro 14.

Fragmento del TO			
<p>As a result, <u>adjacent resting channels in the axon are activated</u>, exciting <small>patient</small> <small>passive voice</small> <i>an adjacent portion of the axonal membrane and causing propagation of the AP without decrement along the axon.</i></p>			
Traducción propuesta			
<p>(...); como resultado, <u>los canales de reposo adyacentes en el axón se</u> <small>suje to pa ciente</small> <u>activan</u>, excitando una porción contigua de la membrana axonal y <small>voz pasiva pronominal</small> propagando el potencial de acción uniformemente a lo largo del mismo.</p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	✓
de resultado		de proceso	

En este enunciado, ubicado en la página 76, la voz pasiva se emplea como conector entre la frase anterior y la frase estudiada para expresar los resultados y los efectos descritos por los autores. Este añade información adicional que muestra una vez más la perspectiva recíproca de la acción de la construcción determinada por el significado del verbo y la carencia del agente, la cual se sobreentiende al estar marcado el enunciado por la desaparición de la restricción agentiva que produce una oración antiacusativa donde los elementos ocupan posiciones sintácticas distintas a las canónicas, permitiendo centrar toda la atención en la información que ofrece la estructura pasiva sin dejar de ser importante para la idea principal, dándole una nueva perspectiva al tema.

Cuadro 15.

Fragmento del TO			
<u>Nonpeptide (small molecule) neurotransmitters</u> <u>are largely synthesized</u> in <small>patient</small> <small>passive voice</small> the axonal terminals and <u>stored</u> there in synaptic vesicles. <small>passive voice</small>			
Traducción propuesta			
<u>Los neurotransmisores no peptídicos (de molécula pequeña)</u> <u>se sintetizan</u> <small>suje to pa ciente</small> <small>voz pasiva pronominal</small> en gran parte en los botones terminales y <u>almacenan</u> en vesículas <small>voz pasiva pronominal</small> sinápticas; (...)			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado	de proceso		✓

Esta oración, hallada en la página 81 del corpus, permite ver que el sujeto paciente de la TO tiene concordancia con la tercera persona del plural en ambas construcciones pasivas presentes en el enunciado, unidas por la conjunción *y*, que permite percibir un alto grado de diferenciación entre las acciones ejercidas por el sujeto agente y aquellas realizadas por el paciente pese a corresponder a un mismo referente. Esta forma pasiva sin complemento agente, marca una situación donde se puede leer que ambas oraciones son el reflejo de la acción de otro sujeto y no de las propias, expresando el resultado que describe una acción. Al traducir ambas construcciones al texto meta, se deciden mantener a través de una oración pasiva pronominal que permite la misma lectura que el TO y transmite el mismo sentido, articulando el reflejo cognitivo y referencial sintáctico similar, el cual no solo manifiesta la intención de los autores, sino que sirve también como una forma de enlazar ambas acciones como un continuum de simultaneidad en cuanto a ambas acciones verbales (*se sintetizan* y *se almacenan*).

Cuadro 16.

Fragmento del TO			
<u>Transmitter action</u> <u>is terminated</u> <u>by enzymatic destruction</u> , <u>by reuptake into</u> <small>patient passive voice agent complement</small>			
<u>the presynaptic terminal or adjacent glial cells, or by diffusion</u>			
Traducción propuesta			
<u>La acción del transmisor</u> <u>es terminada</u> bien sea <u>por</u> <u>destrucción</u> <small>suje to pa ciente voz pasiva perifrástica</small>			
<u>enzimática, recaptación en la terminación presináptica o en las células</u> <small>compelento agente</small>			
<u>gliales adyacentes o por difusión.</u>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado		de proceso	✓

Esta oración, hallada en la página 81, permite entender que en el TO se describe un proceso donde el sujeto paciente (*transmitter action*) se percibe como el principal afectado en el plano cognitivo, quien recibe toda la transferencia de la acción del verbo, y se enmarca en una situación comunicativa específica, donde se muestran los factores causantes de su afectación. En esta oración, se emplea una construcción sintáctica diferente donde se enumera más de un sujeto agente que ejerce una función sobre el paciente, el cual está en notoria posición de relevancia debido a que dibuja una experiencia concreta en la mente del hablante. Tomando en cuenta esto, se traduce la oración en el TM como una voz pasiva perifrástica de proceso debido a que logra expresar la prominencia del paciente para organizar una nueva perspectiva del hecho y ofrece tres sujetos agentes que ejercen una caracterización propia del mismo. Esta construcción pasiva logra transmitir el mismo sentido que la frase tiene en el TO en el TM, lo que permite presentar la finalización de

la acción del transmisor y unir fácilmente los complementos agente al referirse al mismo sujeto paciente, dinamizando el texto y la redacción.

Cuadro 17.

Fragmento del TO			
(...) (<u>the K⁺ gradient</u> <u>is directed</u> outward; thus, hyperpolarization results, <small>patient passive voice</small> <i>i.e.</i> , an IPSP).			
Traducción propuesta			
(...) (cuando <u>el gradiente de K⁺</u> <u>sale</u> de la célula produce la <small>suje to pa ciente voz a ctiva</small> hiperpolarización, un PIPS por ejemplo).			
Procedimiento de traducción			
Modulación:	✓	Transposición	
Visión factiva a activa			
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado		de proceso	

Esta oración, hallada en la página 83, permite entender que esta construcción pasiva añade información parentética en el TO, ampliando el proceso del gradiente de potasio. Al traducir la oración se pierde la voz pasiva por considerar que el verbo realiza la misma acción si se coloca en voz activa, transmitiendo de forma más transitiva la acción (más directa, la acción se acerca más al sujeto en voz activa que en voz pasiva). También, el sentido y la función comunicativa se mantienen, guardando la intención y la esencia impresa en el TO por los autores. El cambio de visión proporciona además que el enunciado ponga en relieve el hecho desde el agente que lo produce, el sujeto paciente de la oración del TO se vuelve agente para realizar la acción verbal. Esto permite también mantener un orden lógico de la organización sintáctica para el lector del TM, así el transmitir el enunciado en orden canónico SUJ-PRED-COMP,

categoría gramatical y reformular la oración desde el punto de vista sintáctico, guardando la significación central al señalar el acontecimiento de la construcción pasiva. La oración traducida contiene los mismos elementos de pensamiento, teniendo el mismo efecto del lector, solo que la carga importante de significado recae sobre un sustantivo (*mediación*). Esta transformación no solo permite una organización más comprensible para el lector del TM, quien ve que todos los efectos son producidos por un complemento agentivo, sino que también le da una variedad estilística al texto, lo que hace que el fragmento concuerde con el genio del idioma de la lengua meta.

Cuadro 19.

Fragmento del TO			
<i>At some neuroeffector junctions (e.g., the myenteric plexus in the GI tract or the SA node in the heart), <u>sympathetic and parasympathetic nerve terminals often are juxtaposed.</u></i>			
<small>patient</small>			
<small>passive voice</small>			
Traducción propuesta			
<i>Sin embargo, <u>las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas</u> <small>suje to pa ciente</small> <u>están</u> frecuentemente <u>yuxtapuestas</u> en algunas uniones neuroefectoras, <small>voz pasiva perifrástica</small> tales como el plexo mientérico en el tracto GI o el nódulo SA en el corazón.</i>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado	✓	de proceso	

Este enunciado, ubicado en la página 92, describe una conclusión de un suceso observado a través del uso de la voz pasiva en el TO, que

se traduce como una voz pasiva perifrástica en el TM debido a que cumple la misma función y transmite el mismo sentido al destacar las acciones sobre el sujeto paciente, estructurando el suceso de acuerdo al fenómeno estudiado.

El generar un cambio en la estructura interna produce un escenario donde todos los elementos de la situación se conjugan para darle relevancia al sujeto paciente al ser el principal y único actor mencionado explícitamente de donde se desprende a acción transitiva del verbo, teniendo el peso de la narración e ilación del texto como oración introductoria. La reorganización de los elementos en el TM permite que el lector vea una redacción más coherente que sigue una estructura tradicional, SUJ-PRED-COMP, que favorece la dinámica del texto.

Cuadro 20.

Fragmento del TO			
<i>In the kidney, <u>COMT</u> <u>is localized in proximal tubular epithelial cells</u>, where</i> <small>patient passive voice</small>			
<i>DA is synthesized, and is thought to exert local diuretic and natriuretic effects.</i>			
Traducción propuesta			
<i>El <u>COMT</u> <u>se halla</u> en las células del epitelio tubular proximal en los</i> <small>sujeto paciente voz pasiva pronominal</small>			
<i>riñones donde es sintetizada la DA, además creemos que funciona como diurético local y tiene efectos natriuréticos.</i>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:		Transposición	
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado	de proceso	de resultado	de proceso
			✓

Esta oración, hallada en la página 110, permite entender que el enunciado del TO está formado por un sujeto paciente en concordancia verbal con la persona y el número del sintagma nominal, del verbo y de complemento agente ausente, lo que permite dar una lectura reflexiva a la acción de verbo al observar que tanto el sujeto que realiza la acción y el sujeto que la recibe están en un nivel distinto, pese a que ambas funciones recaen sobre el mismo sujeto paciente, es decir, se marca una situación donde el sujeto paciente es tanto afectado como agentivo al mismo tiempo, siendo quien recibe la acción del sujeto agente desconocido por su irrelevancia para la comprensión del enunciado debido a que se sobreentiende. Así, la traducción del mismo por una pasiva pronominal en el TM muestra esta función co-referencial y se comprueba al reconocer que la referencia realizada en la misma entidad es entre el sujeto y el complemento de objeto directo y, a su vez, es posible distinguirla en la representación entre ambos elementos donde se

evidencia que el sujeto gramatical es el nuevo sujeto del proceso (sujeto paciente). Se denota, entonces, que la situación se desprende de la elisión del sujeto gramatical y la colocación del objeto directo como nuevo sujeto. Esto produce un enunciado antiacusativo, reduciendo la elaboración del evento comunicativo en su forma esquemática de conceptualización y se dirige la atención hacia elementos que ocupan posiciones diferentes a las canónicas, permitiendo el predominio del paciente como elemento principal sintáctico.

Cuadro 21.

Fragmento del TO			
<p><u>This is depicted</u> in the diagrams of the cholinergic and adrenergic terminals and their postjunctional sites (Figures 6–3 and 6–5). <small>patient passive voice</small></p>			
Traducción propuesta			
<p>Cada etapa de la neurotransmisión (Imágenes 6-2, 6-3 y 6-5) constituye un punto potencial de sus intervenciones terapéuticas, así <u>lo ilustramos</u> en los diagramas de las terminaciones adrenérgicas y colinérgicas y sus sitios postsinápticos (Imágenes 6-3 y 6-5). <small style="margin-left: 600px;">Voz activa</small></p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:	✓	Transposición	
Visión factiva a activa			
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado		de proceso	

La construcción pasiva en este enunciado, ubicado en la página 118, está marcada por el pronombre demostrativo *This* que refiere a un sustantivo singular conjugado en tercera persona, cuya acción verbal es expresada en voz pasiva. Este mismo funciona para señalar y mostrar la importancia de los resultados logrados en el TO. Al reexpresar la acción

en el TM, se hace a través de una voz activa que permite transmitir la transitividad del verbo y su construcción sintáctica en el consciente del receptor del TM. El enunciado se realiza sin todos los participantes del evento comunicativo, convirtiendo el pronombre demostrativo en un pronombre átono como sustituto del complemento de objeto directo y el verbo se conjuga en la primera persona del plural para demostrar que hay una implicación de los investigadores en la realización de las acciones, tomando así un punto de vista distinto al mostrar su presencia en la redacción como participantes de los mismos.

Cuadro 22.

Fragmento del TO			
<p><u>This inner cellular layer of the blood vessel now is known</u> to modulate <small>patient</small> <small>passive voice</small> autonomic and hormonal effects on the contractility of blood vessels.</p>			
Traducción propuesta			
<p>En la actualidad, <u>sabemos</u> que el endotelio, <u>capa celular interna de los</u> <small>Voz activa</small> <small>suje to pa ciente</small> <u>vasos sanguíneos</u>, <u>modula</u> los efectos autónomos y hormonales de la <small>Voz activa</small> contractilidad de los vasos sanguíneos.</p>			
Procedimiento de traducción			
Modulación:	✓	Transposición	
Visión factiva a activa			
Calco sintáctico (Tipo de voz pasiva)			
Voz pasiva perifrástica		Voz pasiva pronominal	
de resultado		de proceso	

Esta oración, hallada en la página 120, permite entender que el enunciado en voz pasiva del TO pone toda la atención de la frase en la información parentética que refiere a un sujeto mencionado y explicitado a través de su definición en voz pasiva, puesto que reporta los descubrimientos recientemente logrados. Este es un sintagma nominal

conjugado en tercera persona del singular que refleja la ausencia del agente, pese a que se asume su existencia y que recibe y refleja la acción del verbo. Al ser traducido, se hace una modulación de visión factiva a activa principalmente, donde se fusiona la oración pasiva a la siguiente por sobreentender que se trata del mismo sujeto gramatical y, así, lograr transmitir una información completa, coherente y cohesionada. La información secundaria que transmite la voz pasiva en el TO no se pierde, sino que se compensa en el texto como un inciso que ofrece información adicional o parentética sobre endotelio. De manera que el texto fluye de acuerdo con el genio de la lengua del TM y mejora la estilística, haciéndola acordar con el consciente del lector.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La traducción especializada forma parte del ejercicio común de los traductores, siendo la mayor cantidad de textos que el traductor traducirá durante el ejercicio de su carrera. Estos en su mayoría estarán caracterizados por las interferencias lingüísticas del inglés en su lenguaje y forma de elaboración debido a que es la lengua más vigorosa e invade inevitablemente el campo y el registro textual al ejercer un influjo en la manifestación y expresión del lenguaje científico en español, el cual muchas veces imita expresiones, vocabulario y construcciones sintácticas que contradicen al genio de lengua y a la estilística natural del idioma (García-Yebra citado en Llacer Llorca, 2004).

De manera que al considerar la importancia de las diversas construcciones lingüísticas, en especial la que ha sido analizada en este Trabajo Especial de Grado, nos encontramos que tiene mucho de invariable, un contexto de aparición específico y su vigencia se ciñe al nivel funcional del lenguaje, por lo que al reconstruirla en un texto meta debe hacerse en su nivel lingüístico, color y estilo, produciendo en el destinatario la misma impresión que la obra original causó sobre su público receptor, contemplando las diferencias, contrastes e implicaciones que tiene tanto en un idioma como en otro y, que incide directamente en los elementos facultativos que forman la estilística y las formas de expresión de sus interlocutores. La voz pasiva puede ser presentada en varias formas gracias a la gran flexibilidad del español, lo que prueba la sensibilidad, experiencia e imaginación del traductor, quien requiere de gran ingeniosidad y poder expresivo para modular, transponer o saber cuándo dejar la construcción intacta en el TM, dependiendo de su tipo. Si nos ceñimos al corpus traducido, la frecuencia de aparición de la voz

pasiva es alta y se manifiesta por la precisión que esta da para la fijar descripciones, fenómenos y resultados, además de ser una decisión propia del traductor al destacar un elemento que refiera a sucesos o procesos en el texto. Así, se hallaron alrededor de 176 construcciones pasivas en el TO, que conforman una serie de descripciones de procesos y acciones seguidas por los neuroefectores para producir algún tipo de respuesta sobre los nervios y órganos inervados por las vías aferentes y eferentes.

Sin intenciones de ofrecer un análisis cuantitativo de los datos, la traslación de dichas construcciones fue realizada en su mayoría en la voz pasiva característica de español, siendo ligeramente más predominante la voz pasiva perifrástica, teniendo un 45% aproximadamente de aparición en la traducción en comparación con el uso de la voz pasiva pronominal, que tiene un 40%. Puede decirse, por lo tanto, que la voz pasiva no es caduca en el español y su función es necesaria en la recreación de la estructura sintáctica en TM cuando se trata de descripciones que permiten la perspectivación y señalización de un elemento de la cadena sintáctica y llevan toda la fuerza de la acción a través de él. Junto con otros procedimientos traductológico como la modulación y la transposición, la voz pasiva es una herramienta a favor del mejoramiento estilístico de los textos.

En las variadas formas de tratamiento para la traducción de construcciones pasivas, proponemos, entonces, mantener los estándares en concordancia a lo expresado por Navarro en sus reflexiones y escritos: sustituir las construcciones pasivas por transformaciones cuidadosamente logradas en oraciones a activas o volver el participio un sustantivo que lleve la carga semántica e intencional de la oración y, hacer uso de la voz pasiva en español en caso donde la relevancia del sujeto paciente tenga la mayor preponderancia e importancia en el texto. La forma de escritura de la construcción pasiva se realizará particularmente cuando la voz pasiva perifrástica deba colocarse en porciones de la información

primaria, ya que tiene una función prototípicamente topicalizadora en los textos debido a que la focalización del paciente introduce un tema en el discurso y se le desea mantener como tal. En cambio, la construcción pronominal se puede emplear para expresar la información de fondo debido a su escasa elaboración interna y perspectivación del evento sin mayor complejidad. Se expresarían, entonces, descripciones, temas de menor importancia, generalizaciones, procedimientos rutinarios, al presentar sucesos desnudos donde el sujeto concordado está pospuesto y es mayormente indeterminado y/o plural, recalcando el hecho de que el borrado del agente no sólo se debe al deseo de darle objetividad a un hecho, sino que este indaga en un componente ideacional de la representación de la experiencia; así, pues, la omisión produce un efecto de *objetificación* de la información.

En la medida que el traductor del lenguaje científico sea consciente del manejo de este recurso versátil con gran mesura y de su incidencia en la inteligibilidad del mensaje, podrá usar la construcción pasiva adecuadamente en aquellas ocasiones donde sea requerido. La voz pasiva no es una construcción incorrecta, pero su uso es menor y su aparición en el discurso no es muy habitual en español, por ello invitamos a los jóvenes traductores a explorar la versatilidad de nuestra lengua y a emplear todos los recursos que ella ofrece.

Recomendaciones

Para el ejercicio de las pasantías, el joven traductor de la Escuela de Idiomas Modernos puede adquirir mucha experiencia no solo al poder aplicar todo el conocimiento aprendido durante la carrera sino también adquirir nuevas vivencias enriquecedoras para su vida profesional. Como estudiantes, debemos profundizar en cuanto a habilidades y aprendizaje así como a nunca perder la curiosidad y las ansias de saber más.

En el ejercicio profesional ante este tipo de textos especializados, como ya se ha mencionado, es importante que el traductor sea consciente del genio de la lengua, la estilística, pragmática y lingüística para poder realizar traducciones acordes a las convenciones de la lengua de llegada, sin necesidad de incorporar elementos foráneos al idioma (Navarro, 1994). El traductor debe mantenerse fiel al sentido, a las cargas semánticas y a la intención del autor, sin traicionar la lengua término.

Resumimos, entonces, ciertos consejos que el traductor puede usar ante el tratamiento de las construcciones pasivas en cualquier tipo de traducción, pues esto no solo se ciñe a los textos exclusivamente científicos:

- Evitar la traducción de muchas pasivas inglesas a pasivas castellanas. Usar la voz pasiva únicamente cuando es imprescindible y conveniente al sentido del texto, por ejemplo: cuando el sujeto funcione como sujeto paciente inmediato de la siguiente oración; cuando el agente del verbo sea desconocido o carezca de importancia destacarlo.
- Preferir la voz activa en español al expresar resultados y conclusiones.
- Emplear las diversas desinencias del castellano que permiten la elipsis del sujeto.
- Usar la pasiva refleja con se en las frases que tienen por sujeto un nombre de cosa.
- Reemplazar el verbo pasivo en infinitivo por un nombre abstracto en sentido pasivo. Ejemplo: *Poco me importa ser odiado por estos hombres*. Sustitución: *Poco me importa el odio de estos hombres*.
- Sustituir el participio de la pasiva por un sustantivo (procedimiento de transposición), manteniendo el verbo ser y cambiando el tiempo verbal, en caso de ser necesario. Ejemplo: *este cuadro ha sido pintado por usted*. Sustitución: *Este cuadro es obra de usted*.

- Reescribir la oración en voz activa si se desea conservar el sujeto agente en la frase (procedimiento de modulación), contemplando los cambios verbales y de ciertos otros elementos de la oración. Ejemplo: *los cuerpos son movidos por la gravitación*. Sustitución: *Los cuerpos obedecen a la gravitación*.
- Si se expresa la opinión o acción de los autores en el texto puede expresarse su participación en el mismo a través de la voz activa y el verbo conjugado en tercera persona con la finalidad de favorecer la precisión del escrito.

El traductor debe cuidar el equilibrio y la armonía de las formas en el texto para que respondan a la correcta y fiel reconstrucción de las ideas. Por lo tanto, debe tener la sensibilidad de percibir dichas construcciones y volverse consciente del *proceder particular* que sigue cada lengua en la manifestación de la realidad y la experiencia en cuanto a la sintaxis para poder realizar traducciones de calidad que expresen fielmente la intención (Vásquez-Ayora, 1997, p. 47).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anatomía II (Neurociencias, segundo año) (2015) [Documento PDF del programa de la cátedra]. Recuperado de http://www.med.ucv.ve/escuelas_institutos/Razetti/Medicina/Departamentos/Morfologicas/webAnatomia/Neuro2015V2.pdf
- Azzollini, S. y Nistal, M. (2010) Pautas para la elaboración de un texto científico [Conferencia realizada en el marco de las Jornadas de Actualización Pedagógica del Colegio Militar de la Nación] Recuperado de [http://www.colegiomilitar.mil.ar/rediu/pdf/ReDiU_0924_art3-Texto_cientifico\(Azzollini_Nistal\).pdf](http://www.colegiomilitar.mil.ar/rediu/pdf/ReDiU_0924_art3-Texto_cientifico(Azzollini_Nistal).pdf)
- Brunton, L, Goodman, A and Gilman's. (2008). A Manual of Pharmacology and Therapeutics: 1st (first) Edition Paperback
- Cagnolati, B. E. (2012) La traductología Miradas para comprender su complejidad. Universidad Nacional de La Plata. Recuperado de https://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiUnLy3-6rVAhVFMJoKHW5HC4gQFggIMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.libros.fahce.unlp.edu.ar%2Findex.php%2Flibros%2Fcatalog%2Fdownload%2F17%2F21%2F299-1&usg=AFQjCNHr_g8CiJcROjbrR_jatwn43BQOJw
- Calzadilla, M. (2010) El verbo y el Adverbio. Nivel Morfosintáctico. Categorías gramaticales. FhyE.
- Camargo, A. (2008). Dos Teorías Cognitivas: Dos formas designificar, dos enfoques para la enseñanza de la Ciencia. Edición Universidad Pedagógica Nacional – Colombia.
- Camargo U., A. y Henderich M., Christian (2011) El género científico. la relación discurso-pensamiento y la enseñanza-aprendizaje de las lenguas. *Forma y Fusión*, 24 (2), p. 127-144. Recuperado de

<http://revistas.unal.edu.co/index.php/formayfuncion/article/view/38473/41484>

- Carranza, G. C. (2004) Enfoques teóricos de la traducción. UMBRAL 4(6), 136-144. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualdata/publicaciones/umbra1/v04_n06/a16.pdf
 - Complutense (s.f.) Voz o diátesis Recuperado de <http://www.ucm.es/plataformaele/voz-o-diatesis>
 - Cortes, P. (16 de julio de 2015) Oraciones activas y pasivas (pasiva perifrástica y pasiva refleja [publicación en blog] Recuperado de <http://www.analissintactico.com/blog/tag/oracion-activa/>
- DOI: <http://dx.doi.org/10.6035/EstudisFilologics2010.30>**
- Echeopar, C. (27 de octubre de 2012) El problema de los géneros discursivos. Mijail Batin. [presentación de diapositivas] Recuperado de <https://es.slideshare.net/LENGUAJES1UNR/bajtin-9907555>
 - Estructura organizativa Escuela de Medicina “Luis Razetti” (s. f.) Recuperado de <http://www.ucv.ve/organizacion/facultades/facultad-de-medicina/escuelas/luis-razetti/departamentos/ciencias-morfologicas.html>
 - Fernández, S. S. (17 de agosto de 2002) La voz pasiva en español: hacia un análisis discursivo [archivo PDF] Recuperado de http://www.contrastiva.it/baul_contrastivo/dati/sanvicente/contrastiva/Gram%C3%A1tica%20espa%C3%B1ola/Fernandez,%20Pasiva.pdf
 - Fernández, S. S. (2003) Un acercamiento a la voz pasiva en español desde una perspectiva cognitiva y del análisis del discurso. *Foro Hispánico* 23, 35 – 49, Amsterdam: Rodopi. Recuperado de <https://books.google.co.ve/books?id=XCw5CYfGfxkC&pg=PA48&lp g=PA48&dq=voz+pasiva+ronald+langacker+1991&source=bl&ots=GF7OU7dv9u&sig=73AKp5PLT4D0Ag3EJOb6mM0qwAk&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiw6PeY4qnTAhUMIJoKHSzyCkwQ6AEI>

LzAC#v=onepage&q=voz%20pasiva%20ronald%20langacker%201991&f=false

- Fernández, R. (2012). *Movimiento No Traslativo del Español*. Trabajo de Grado de Maestría y Doctorado en Lingüística Hispánica. Universidad Nacional Autónoma de México
- Ficha organizativa. Facultad de Medicina. (20 de junio de 2016) Manual de organización – Universidad Central de Venezuela. Recuperado de <http://www.ucv.ve/organizacion/facultades/facultad-de-medicina/escuelas/luis-razetti/acerca-de-la-escuela/mision-y-vision.html>
- Garcia G., S. Meilán G., A. J., Martínez, H. (2004) *Construir bien el español: la forma de las palabras*. España: Ediciones Nobel. Recuperado de https://books.google.co.ve/books?id=63heLVFoS4EC&dq=la+voz+verbal+activa+y+pasiva+en+espa%C3%B1ol&source=gbs_navlinks_s
- Gómez V., L. (2012) *Conceptualización y expresión lingüística de evento emocional en español (L1/L2) y francés: un enfoque cognitivo. Análisis lingüístico y proposición didáctica*. España: Editorial de la Universidad de Granada. Recuperado de <https://hera.ugr.es/tesisugr/21556787.pdf>
- González, L. (2012). *Los verbos auxiliares. Las perífrasis verbales en infinitivo*. Espasa Calpe. Madrid
- Halliday, M. (1993). *Writing science: literacy and discursive power*. London: Falmer Press.
- Hurtado, A. (2007) *Traducción y traductología. Introducción a la traductología* (3ª edición) Madrid: Ediciones Cátedra.
- Ibarretxe, A. y Valenzuela, J.(2012). *Lingüística Cognitiva*. Editorial Anthro- pos. Barcelona.

- Ibarretxe-Antuñano, I. (2013) La lingüística cognitiva y su lugar en la historia de la lingüística [archivo PDF] Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4597643.pdf>
- Instituto Anatómico “José Izquierdo” (s. f.) Recuperado de <http://www.med.ucv.ve/IA/Index.html#IAHistoria>
- Juárez J., F. (18 de agosto de 2012) Características generales de los textos científicos, técnicos y técnico-científicos [presentación de diapositivas] Recuperado de <https://es.slideshare.net/FatyJuarezJ/caracteristicas-generales-de-los-textos-cientificos>
- Langacker, R. (1987). *Theoretical Prerequisites* Stanford. Foundations of Cognitive Grammar. Stanford University Press
- Langacker, Ronald W. (1991) *Foundations of Cognitive Grammar, Volume 2, Descriptive Application*. Stanford: Stanford University Press.
- Lingolía (2017) La voz pasiva [entrada en sitio web] Recuperado de <https://espanol.lingolia.com/es/gramatica/verbos/voz-pasiva>
- Llácer Ll., Eusebio V. (2004) *Sobre la traducción Ideas tradicionales y teorías contemporáneas*. España: Universitat de València. Recuperado de <https://books.google.co.ve/books?id=75RDQD7LFMEC&pg=PA41&dq=traduccion+de+terminos+tecnicos&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiWxq2CpYTSAhUD5iYKHVr9A9E4FBDoAQg5MAY#v=onepage&q=traduccion%20de%20terminos%20tecnicos&f=false>
- Martín M., F. (1998) *La gramática de Halliday desde la filosofía de la ciencia*. Universidad de Almería. Servicio de publicaciones. Recuperado de https://books.google.co.ve/books?id=Ke2W4BGQDM0C&pg=PA25&dq=aspectos+textuales+del+texto+cientifico+tecnico&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjul_DYicbTAhWCWiwKHR84BgYQ6AEITTA#v=onepage&q&f=false

- Marzá, E. N. y Ordoñez López, P. (2010) El lenguaje de la ciencia y a tecnología. Universitat Jaume-I. Recuperado de https://books.google.co.ve/books?id=_GrOCgAAQBAJ&pg=PA11&q=el+lenguAJE+DE+LA+CIENCIA+Y+LA+TECNOLOGIA&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjJqPvS8qrVAhVIOpoKHdLNAD8Q6AEIJTAA#v=onepage&q=el%20lenguAJE%20DE%20LA%20CIENCIA%20Y%20LA%20TECNOLOGIA&f=false
- Mírate la lengua (23 de octubre de 2013) [entrada en un blog] Recuperado de <http://miratelalengua.blogspot.com/2013/10/voz-pasiva.html>
- Moris, J. P. y Navarro, F. (2007). Registro y género: cómo se entiende la Lingüística Sistémico-Funcional las clases estables de texto. *Textura*, 1 (1), 67-85 Recuperado de: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/ojs/index.php/Texturas/article/download/.../4199>
- Navarro D, F. (s. f.) Introducción a la teoría y práctica de la traducción. Ámbito hispanofrancés. ECU, Editorial Club Universitario, p. 24 [Documento PDF] Recuperado de <http://www.editorial-club-universitario.es/pdf/187.pdf>
- Navarro, F. A. y González de Dios, J. (2014) Palabras y expresiones inglesas de traducción difícil o engañosa en la traducción bioestadística y «medicina basada en la evidencia». *Emergencias*, 26, 375-392. Recuperado de https://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjH3YTrj6vVAhWGOCYKHbb7C0wQFggsMAI&url=http%3A%2F%2Femergencias.portalsemes.org%2Fdescargar%2Fpalabras-y-expresiones-inglesas-de-traducion-dificil-o-enganosa-en-investigacion-clinica-bioestadistica-y-medicina-basada-en-la-evidencia%2Fforce_download%2F&usg=AFQjCNF72FvB-x_NIMVl2iW77lxfdHb6gQ

- Navarro, F., Hernández, F. y Rodríguez-Villanueva, L. (1994) Uso y abuso de la voz pasiva en el lenguaje médico escrito. *Medicina Clínica*, 103(12), 461-464. Recuperado de http://www.contrastiva.it/baul_contrastivo/dati/sanvicente/contrastiva/Gram%C3%A1tica%20espa%C3%B1ola/Navarro,%20Hern%C3%A1ndez%20uso%20y%20abuso%20pasiva.pdf
- Parodi, G. (Diciembre de 2009) Géneros discursivos y lengua escrita: Propuesta de una concepción integral desde una perspectiva sociocognitiva. *Letras*, 51 (80), 19-55. Recuperado de <http://www.scielo.org.ve/pdf/lv51n80/art01.pdf>
- Pastor S., J. A. (18 de diciembre de 2012) Nomenclatura Internacional de la UNESCO para ciencia y tecnología [entrada en página web] Recuperado de <http://skos.um.es/unesco6/>
- Rodríguez E., M. J. y López M., B. (1998) Ejercicios de análisis sintáctico. Universidad de de Santiago de Compostela. Recuperado de <https://books.google.co.ve/books?id=BIS3tLF9ihUC&pg=PA109&dq=pasiva+perifr%C3%A1stica&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjlrJG2rqfTAhVhMZoKHU3xB9wQ6AEIODAF#v=onepage&q=pasiva%20perifr%C3%A1stica&f=false>
- Santamaría Pérez, I. y Martínez Egido, J. J. (2009) Tema 2: Los textos científico-técnicos [Documento PDF] Recuperado de <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/12849/8/TEMA%202%282%29.pdf>
- Serrano, M. J. y Aijon Oliva, M. A. (2010) La posición variable del sujeto pronominal en relación con la cortesía interactiva. *Pragmalingüística* (18), 170-204. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/277166607_La_posicion_variable_del_sujeto_pronominal_en_relacion_con_la_cortesia_interactiva
- Talmy, L. (1996). Path to realization: a typology of event conflation. Berkeley Linguistic Society

- UCV, (2006). Manual de Organización propuesto por la Dirección de Planificación y Presupuesto de la Universidad Central de Venezuela.
- Valera, G y Calle, M. (1997). Estructura Lingüística cognitiva: origen, principios teóricos y metodológicos, tendencias. Editorial Antro- pos. Barcelona
- Vásquez-Ayora, G. (1977) *Introducción a la traductología*. Washington: Georgetown University Press.
- Vivaldi, G. M. (2000) Curso de redacción: Teoría y práctica de la composición del estilo. España. Thomson Editores Paraninfo.
Recuperado de https://books.google.co.ve/books?id=xQuVPh4JS3wC&dq=voz+pasiva&source=gbs_navlinks_s

ANEXO

Texto origen

SECTION II

DRUGS ACTING AT SYNAPTIC AND NEUROEFFECTOR JUNCTIONAL SITES

6

NEUROTRANSMISSION: THE AUTONOMIC AND SOMATIC MOTOR NERVOUS SYSTEMS

The autonomic nervous system (ANS) is the primary moment-to-moment regulator of the internal environment of the organism, regulating specific functions that occur without conscious control, for example, respiration, circulation, digestion, body temperature, metabolism, sweating, and the secretions of certain endocrine glands. The endocrine system, in contrast, provides slower, more generalized regulation by secreting hormones into the systemic circulation to act at distant, widespread sites over periods of minutes to hours to days.

In the periphery, the ANS consists of nerves, ganglia, and plexuses that innervate the heart, blood vessels, glands, other visceral organs, and smooth muscle in various tissues. Based on considerations of anatomy and neurotransmitters, we divide the ANS into sympathetic and parasympathetic branches. The sympathetic branch, including the adrenal medulla, is not essential to life in a controlled environment, but the lack of sympathoadrenal functions becomes evident with stress (e.g., compensatory cardiovascular responses to altered posture and exercise do not occur; fainting ensues). The sympathetic system normally is continuously active, adjusting moment-to-moment to a changing environment. The sympathoadrenal system also can discharge as a unit, particularly during rage and fright, and affect sympathetically-innervated structures over the entire body simultaneously, increasing heart rate and blood pressure, shifting blood flow from skin and splanchnic regions to the skeletal muscles, elevating blood glucose, dilating the bronchioles and pupils, and generally preparing the organism for “fight or flight.”

The parasympathetic system, organized mainly for discrete and localized discharge, slows the heart rate, lowers the blood pressure, stimulates GI movements and secretions, aids absorption of nutrients, protects the retina from excessive light, and empties the urinary bladder and rectum. Many parasympathetic responses are rapid and reflexive. Although the parasympathetic branch of the ANS is concerned primarily with conservation of energy and maintenance of organ function during periods of satiety and minimal activity, its elimination is incompatible with life.

VISCERAL AFFERENT FIBERS

Afferent fibers from visceral structures are the first link in the reflex arcs of the autonomic system. With certain exceptions, such as local axon reflexes, most visceral reflexes are mediated through the central nervous system (CNS). Information on the status of the visceral organs is transmitted to the CNS through the cranial nerve (parasympathetic) visceral sensory system and the spinal (sympathetic) visceral afferent system. The cranial visceral sensory system carries mainly mechanoreceptor and chemosensory information; the afferents of the spinal visceral system principally convey sensations related to temperature and tissue injury of mechanical, chemical, or thermal origin. Cranial visceral sensory information enters the CNS via four cranial nerves: the trigeminal (V), facial (VII), glossopharyngeal (IX), and vagus (X). These four cranial nerves transmit visceral sensory information from the internal face and head (V), tongue (taste, VII), hard palate, upper part of the oropharynx, and carotid body (IX), and lower part of the oropharynx, larynx, trachea, esophagus, and thoracic and abdominal organs (X), with the exception of the pelvic viscera, which are innervated by nerves from the second through fourth sacral spinal segments. The visceral afferents from these four cranial nerves terminate topographically in the solitary tract nucleus (STN).

Sensory afferents from visceral organs also enter the CNS via the spinal nerves. Those concerned with muscle chemosensation may arise at all spinal levels; sympathetic visceral sensory afferents generally arise at the thoracic levels where sympathetic preganglionic neurons are found. Pelvic sensory afferents from spinal segments S2–S4 enter at that level and are important for the regulation of sacral parasympathetic outflow. In general, visceral afferents that enter the spinal nerves convey information concerned with temperature as well as nociceptive visceral inputs.

Neurotransmitters that mediate transmission from sensory fibers have not been characterized unequivocally. Substance P and calcitonin gene-related peptide are leading candidates for

communicating nociceptive stimuli from the periphery to the CNS. Somatostatin, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), and cholecystokinin may play a role in the transmission of afferent impulses from autonomic structures. ATP appears to be a neurotransmitter in certain sensory neurons, including those that innervate the urinary bladder. Enkephalins, present in interneurons in the dorsal spinal cord (within an area termed the substantia gelatinosa), have antinociceptive effects that appear to arise from presynaptic and postsynaptic actions to inhibit the release of substance P and diminish the activity of cells that project from the spinal cord to higher centers in the CNS. The excitatory amino acids glutamate and aspartate also play major roles in transmission of sensory responses to the spinal cord.

CENTRAL AUTONOMIC CONNECTIONS

There probably are no purely autonomic or somatic centers of integration; extensive overlap occurs; somatic responses always are accompanied by visceral responses, and vice versa. Autonomic reflexes can be elicited at the level of the spinal cord and are manifested by sweating, blood pressure alterations, vasomotor responses to temperature changes, and reflex emptying of the urinary bladder, rectum, and seminal vesicles. The hypothalamus and the STN are principal loci of integration of ANS functions, including regulation of body temperature, water balance, carbohydrate and fat metabolism, blood pressure, emotions, sleep, respiration, and reproduction. Signals are received through ascending spinobulbar pathways, the limbic system, neostriatum, cortex, and to a lesser extent other higher brain centers.

The CNS can produce a wide range of patterned autonomic and somatic responses. Highly integrated patterns of response generally are organized at the hypothalamic level and involve autonomic, endocrine, and behavioral components. More limited patterned responses are organized at other levels of basal forebrain, brainstem, and spinal cord.

DIVISIONS OF THE PERIPHERAL AUTONOMIC SYSTEM: EFFERENT NERVES

On the efferent side, the ANS consists of two large divisions: (1) the sympathetic or thoracolumbar, and, (2) the parasympathetic or craniosacral (see Figure 6–1).

The neurotransmitter of all preganglionic autonomic fibers, all postganglionic parasympathetic fibers, and a few postganglionic sympathetic fibers is *acetylcholine* (ACh). Adrenergic fibers comprise the majority of the postganglionic sympathetic fibers; here, the transmitter is *norepinephrine* (NE, *noradrenaline*). The terms *cholinergic* and *adrenergic* are used to describe neurons that release ACh or NE, respectively.

SYMPATHETIC BRANCH OF THE ANS

The cells that give rise to the preganglionic fibers of this division lie mainly in the intermediolateral columns of the spinal cord and extend from the first thoracic to the second or third lumbar segment. The axons from these cells are carried in the anterior (ventral) nerve roots and synapse with neurons lying in sympathetic ganglia outside the cerebrospinal axis. Sympathetic ganglia are found in three locations: paravertebral, prevertebral, and terminal.

The 22 pairs of paravertebral sympathetic ganglia form the lateral chains on either side of the vertebral column. The ganglia are connected to each other by nerve trunks and to the spinal nerves by rami communicantes. The white rami are restricted to the segments of the thoracolumbar outflow; they carry the preganglionic myelinated fibers that exit the spinal cord via the anterior spinal roots. The gray rami arise from the ganglia and carry postganglionic fibers back to the spinal nerves for distribution to sweat glands and pilomotor muscles and to blood vessels of skeletal muscle and skin. The prevertebral ganglia lie in the abdomen and the pelvis near the ventral surface of the bony vertebral column and consist mainly of the celiac (solar), superior mesenteric, aorticorenal, and inferior mesenteric ganglia. The terminal ganglia are few in number, lie near the organs they innervate, and include ganglia connected with the urinary bladder and rectum and the cervical ganglia in the region of the neck. Small intermediate ganglia lie outside the conventional vertebral chain, especially in the thoracolumbar region, usually proximally to the communicating rami and the anterior spinal nerve roots.

Preganglionic fibers issuing from the spinal cord may synapse with the neurons of more than one sympathetic ganglion. Their principal ganglia of termination need not correspond to the original level from which the preganglionic fiber exits the spinal cord. Many of the preganglionic fibers from the fifth to the last thoracic segment pass through the paravertebral ganglia to form the splanchnic nerves. Most of the splanchnic nerve fibers do not synapse until they reach the celiac ganglion; others directly innervate the adrenal medulla (see below).

Postganglionic fibers arising from sympathetic ganglia innervate visceral structures of the thorax, abdomen, head, and neck. The trunk and the limbs are supplied by the sympathetic fibers in spinal nerves, as described earlier. The prevertebral ganglia contain cell bodies whose axons

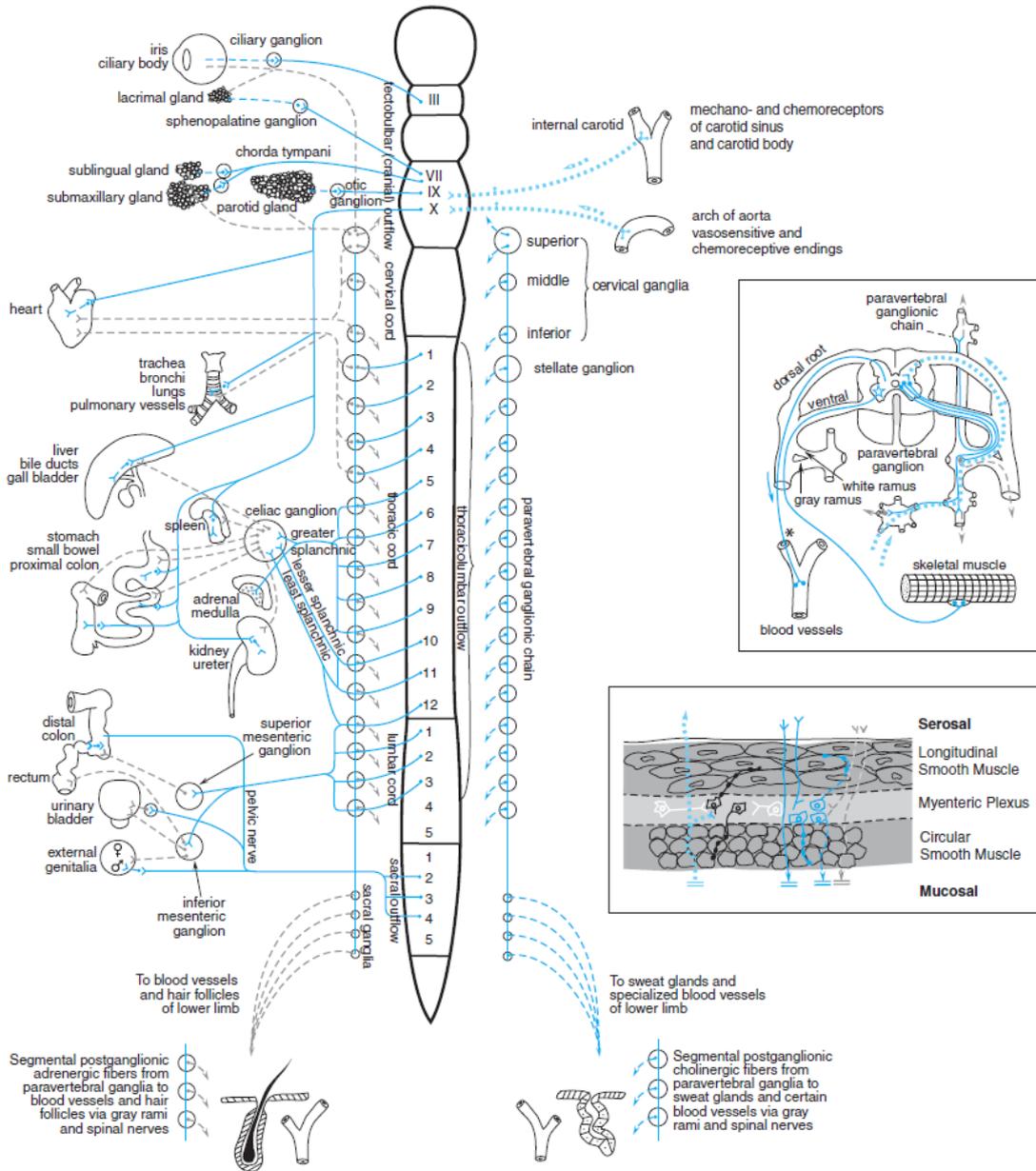


FIGURE 6-1 *The autonomic nervous system (ANS).* Schematic representation of the autonomic nerves and effector organs based on chemical mediation of nerve impulses. Blue, cholinergic; gray, adrenergic; dotted blue, visceral afferent; solid lines, preganglionic; broken lines, postganglionic. In the upper rectangle at the right are shown the finer details of the ramifications of adrenergic fibers at any one segment of the spinal cord, the cholinergic nature of somatic motor nerves to skeletal muscle, and the presumed cholinergic nature of the vasodilator fibers in the dorsal roots of the spinal nerves. The asterisk (*) indicates that it is not known whether these vasodilator fibers are motor or sensory or where their cell bodies are situated. In the lower rectangle on the right, vagal preganglionic (solid blue) nerves from the brainstem synapse on both excitatory and inhibitory neurons found in the myenteric plexus. A synapse with a postganglionic cholinergic neuron (blue with varicosities) gives rise to excitation, whereas synapses with purinergic, peptide (VIP), or an NO-generating neuron (black with varicosities) lead to relaxation. Sensory nerves (dotted blue lines) originating primarily in the mucosal layer send afferent signals to the CNS but often branch and synapse with ganglia in the plexus. Their transmitter is substance P or other tachykinins. Other interneurons (white) contain serotonin and will modulate intrinsic activity through synapses with other neurons eliciting excitation or relaxation (black). Cholinergic, adrenergic, and some peptidergic neurons pass through the circular smooth muscle to synapse in the submucosal plexus or terminate in the mucosal layer, where their transmitter may stimulate or inhibit GI secretion.

innervate the glands and smooth muscles of the abdominal and the pelvic viscera. Many of the upper thoracic sympathetic fibers from the vertebral ganglia form terminal plexuses, such as the cardiac, esophageal, and pulmonary plexuses. The sympathetic distribution to the head and the neck (vasomotor, pupillodilator, secretory, and pilomotor) is via the cervical sympathetic chain and its three ganglia. All postganglionic fibers in this chain arise from cell bodies located in these three ganglia; all preganglionic fibers arise from the upper thoracic segments of the spinal cord, there being no sympathetic fibers that leave the CNS above the first thoracic level.

The adrenal medulla and other chromaffin tissue are embryologically and anatomically similar to sympathetic ganglia. The adrenal medulla differs from sympathetic ganglia in that its principal catecholamine is epinephrine (Epi, adrenaline), not NE. The chromaffin cells in the adrenal medulla are innervated by typical preganglionic fibers that release ACh.

PARASYMPATHETIC BRANCH OF THE ANS

The parasympathetic branch of the ANS consists of preganglionic fibers that originate in the CNS and their postganglionic connections. The regions of central origin are the midbrain, the medulla oblongata, and the sacral part of the spinal cord. The midbrain, or tectal, outflow consists of fibers arising from the Edinger–Westphal nucleus of the third cranial nerve and going to the ciliary ganglion in the orbit. The medullary outflow consists of the parasympathetic components of the seventh, ninth, and tenth cranial nerves. The fibers in the seventh (facial) cranial nerve form the chorda tympani, which innervates the ganglia lying on the submaxillary and sublingual glands. They also form the greater superficial petrosal nerve, which innervates the sphenopalatine ganglion. The autonomic components of the ninth (glossopharyngeal) cranial nerve innervate the otic ganglia. Postganglionic parasympathetic fibers from these ganglia supply the sphincter of the iris (pupillary constrictor muscle), the ciliary muscle, the salivary and lacrimal glands, and the mucous glands of the nose, mouth, and pharynx. These fibers also include vasodilator nerves to these same organs. The tenth (vagus) cranial nerve arises in the medulla and contains preganglionic fibers, most of which do not synapse until they reach the many small ganglia lying directly on or in the viscera of the thorax and abdomen. In the intestinal wall, the vagal fibers terminate around ganglion cells in the myenteric and submucosal plexuses. Thus, preganglionic fibers are very long, whereas postganglionic fibers are very short. The vagus nerve also carries a far greater number of afferent fibers (but apparently no pain fibers) from the viscera into the medulla; the cell bodies of these fibers lie mainly in the nodose ganglion.

The parasympathetic sacral outflow consists of axons that arise from cells in the second, third, and fourth segments of the sacral cord and proceed as preganglionic fibers to form the pelvic nerves (nervi erigentes). They synapse in terminal ganglia lying near or within the bladder, rectum, and sexual organs. The vagal and sacral outflows provide motor and secretory fibers to thoracic, abdominal, and pelvic organs (Figure 6–1).

ENTERIC NERVOUS SYSTEM

The activities of the GI tract are controlled locally through a restricted part of the peripheral nervous system called the enteric nervous system (ENS). The ENS is involved in sensorimotor control and consists of both afferent sensory neurons and a number of motor nerves and interneurons that are organized principally into two nerve plexuses: the myenteric (Auerbach's) plexus and the submucosal (Meissner's) plexus. The myenteric plexus, located between the longitudinal and circular muscle layers, plays an important role in the contraction and relaxation of GI smooth muscle. The submucosal plexus is involved with secretory and absorptive functions of the GI epithelium, local blood flow, and neuroimmune activities. The ENS consists of components of the sympathetic and parasympathetic branches of the ANS and has sensory nerve connections through the spinal and nodose ganglia (see Chapter 37).

Parasympathetic input to the GI tract is excitatory; preganglionic neurons in the vagus innervate the parasympathetic ganglia of the enteric plexuses. Postganglionic sympathetic nerves also synapse with the intramural enteric parasympathetic ganglia. Sympathetic nerve activity induces relaxation primarily by inhibiting the release of ACh from the preganglionic fibers.

The intrinsic primary afferent neurons are present in both the myenteric and submucosal plexuses. They respond to luminal chemical stimuli, to mechanical deformation of the mucosa, and to stretch. The nerve endings of the primary afferent neurons can be activated by endogenous substances (e.g., serotonin) arising from local enterochromaffin cells or possibly from serotonergic nerves.

The muscle layers of the GI tract are dually innervated by excitatory and inhibitory motor neurons whose cell bodies are in the gut wall. ACh, in addition to being the transmitter of parasympathetic nerves to the ENS, is the primary excitatory transmitter acting on nicotinic acetylcholine

receptors (nAChRs) in ascending intramural pathways. Pharmacological blockade of cholinergic neurotransmission, however, does not completely abolish this excitatory transmission because cotransmitters, such as substance P and neurokinin A, are coreleased with ACh and contribute to the excitatory response; similarly, ATP acts as an excitatory neurotransmitter via P2X receptors.

Inhibitory neurons of the ENS release a variety of transmitters and cotransmitters, including nitric oxide (NO), ATP (acting on P2Y receptors), VIP, and pituitary adenylyl cyclase-activating peptide (PACAP); NO is a primary inhibitory transmitter. Interstitial cells of Cajal (ICC) relay signals from the nerves to the smooth muscle cells to which they are electrically coupled. The ICC have receptors for both the inhibitory transmitter NO and the excitatory tachykinins. Disruption of the ICC impairs excitatory and inhibitory neurotransmission.

DIFFERENCES AMONGST SYMPATHETIC, PARASYMPATHETIC, AND MOTOR NERVES A preganglionic sympathetic fiber may traverse a considerable distance of the sympathetic chain and pass through several ganglia before it finally synapses with a postganglionic neuron; also, its terminals contact a large number of postganglionic neurons, and one ganglion cell may be supplied by several preganglionic fibers, such that the ratio of preganglionic axons to ganglion cells may be >1:20. This organization permits a diffuse discharge of the sympathetic system.

The parasympathetic system, in contrast, has terminal ganglia very near or within the organs innervated and thus is more circumscribed in its influences. In some organs, there is a 1:1 relationship between the number of preganglionic and postganglionic fibers (this distinction does not apply to all sites; in the myenteric plexus, this ratio is ~1:8000).

The cell bodies of somatic motor neurons reside in the ventral horn of the spinal cord (see Figure 6-1); the axon divides into many branches, each of which innervates a single muscle fiber, so more than 100 muscle fibers may be supplied by one motor neuron to form a motor unit. At each neuromuscular junction, the axonal terminal loses its myelin sheath and forms a terminal arborization that lies in apposition to a specialized surface of the muscle membrane, the *motor end plate* (see Figure 9-2).

RESPONSES OF EFFECTOR ORGANS TO AUTONOMIC NERVE IMPULSES From the responses of the various effector organs to autonomic nerve impulses and the knowledge of the intrinsic autonomic tone, one can predict the actions of drugs that mimic or inhibit the actions of these nerves. In some instances, the sympathetic and parasympathetic neurotransmitters can be viewed as physiological or functional antagonists. Most viscera are innervated by both divisions of the ANS, and the level of activity at any moment represents the sum of influences of the two components. Effects of sympathetic and parasympathetic stimulation of the heart and the iris show a pattern of functional antagonism in controlling heart rate and pupillary aperture, respectively, whereas their actions on male sexual organs are complementary and are integrated to promote sexual function. The control of peripheral vascular resistance is due primarily, but not exclusively, to sympathetic control of the contraction of arteriolar smooth muscle. The effects of stimulating the sympathetic and parasympathetic nerves to various organs, visceral structures, and effector cells are summarized in Table 6-1.

NEUROTRANSMISSION

Nerve impulses elicit responses by liberating specific chemical neurotransmitters. Understanding the chemical mediation of nerve impulses provides the framework for our knowledge of the mechanism of action of drugs at these sites. The sequence of events involved in neurotransmission is of particular importance because pharmacologically active agents modulate the individual steps.

AXONAL CONDUCTION

Conduction refers to the passage of an impulse along an axon or muscle fiber; transmission refers to the passage of an impulse across a synaptic or neuroeffector junction. Axonal conduction has its basis in transmembrane ionic gradients and in selectively permeable membrane channels. At rest, the interior of the typical mammalian axon is ~70 mV negative to the exterior. The resting potential is essentially a K^+ Nernst potential based on the higher concentration of K^+ [~40x] in the axoplasm versus the extracellular fluid and the relatively high permeability of the resting axonal membrane to K^+ , Na^+ , and Cl^- are present in higher concentrations in the extracellular fluid than in the axoplasm, but the axonal membrane at rest is considerably less permeable to these ions; hence, their contribution to the resting potential is small. These ionic gradients are maintained by the Na^+ , K^+ -ATPase.

In response to depolarization to a threshold level, an action potential (AP) is initiated locally in the membrane. The AP consists of two phases. Following a small gating current resulting from

Table 6-1

Responses of Effector Organs to Autonomic Nerve Impulses

Organ System	Sympathetic Effect ^a	Adrenergic Receptor Type ^b	Parasympathetic Effect ^a	Cholinergic Receptor Type ^b
<i>Eye</i>				
Radial muscle, iris	Contraction (mydriasis)++	α_1		
Sphincter muscle, iris			Contraction (miosis)+++	M_3, M_2
Ciliary muscle	Relaxation for far vision+	β_2	Contraction for near vision+++	M_3, M_2
Lacrimal glands	Secretion+	α	Secretion+++	M_3, M_2
<i>Heart^c</i>				
Sinoatrial node	Increase in heart rate++	$\beta_1 > \beta_2$	Decrease in heart rate+++	$M_2 \gg M_3$
Atria	Increase in contractility and conduction velocity++	$\beta_1 > \beta_2$	Decrease in contractility++ and shortened AP duration	$M_2 \gg M_3$
Atrioventricular node	Increase in automaticity and conduction velocity++	$\beta_1 > \beta_2$	Decrease in conduction velocity; AV block+++	$M_2 \gg M_3$
His-Purkinje system	Increase in automaticity and conduction velocity	$\beta_1 > \beta_2$	Little effect	$M_2 \gg M_3$
Ventricle	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity and rate of idioventricular pacemakers+++	$\beta_1 > \beta_2$	Slight decrease in contractility	$M_2 \gg M_3$
<i>Blood vessels (Arteries and arterioles)^d</i>				
Coronary	Constriction+; dilation ^e ++	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	No innervation ^h	—
Skin and mucosa	Constriction+++	α_1, α_2	No innervation ^h	—
Skeletal muscle	Constriction; dilation ^{e,f} ++	α_1, β_2	Dilation ^h (?)	—
Cerebral	Constriction (slight)	α_1	No innervation ^h	—
Pulmonary	Constriction+; dilation	α_1, β_2	No innervation ^h	—
Abdominal viscera	Constriction+++; dilation +	α_1, β_2	No innervation ^h	—
Salivary glands	Constriction+++	α_1, α_2	Dilation ^h +++	M_3
Renal	Constriction+; dilation++	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	No innervation ^h	—
(Veins) ^d	Constriction; dilation	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$		

<i>Endothelium</i>				Activation of NO synthase ^h	M ₃
<i>Lung</i>					
Tracheal and bronchial smooth muscle	Relaxation	β_2		Contraction	M ₂ = M ₃
Bronchial glands	Decreased secretion, increased secretion	α_1 β_2		Stimulation	M ₃ , M ₂
<i>Stomach</i>					
Motility and tone	Decrease (usually) ⁱ +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$		Increase ⁱ +++	M ₂ = M ₃
Sphincters	Contraction (usually)+	α_1		Relaxation (usually)+	M ₃ , M ₂
Secretion	Inhibition	α_2		Stimulation++	M ₃ , M ₂
<i>Intestine</i>					
Motility and tone	Decrease ^h +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$		Increase ⁱ +++	M ₃ , M ₂
Sphincters	Contraction+	α_1		Relaxation (usually)+	M ₃ , M ₂
Secretion	Inhibition	α_2		Stimulation++	M ₃ , M ₂
<i>Gallbladder and ducts</i>	Relaxation+	β_2		Contraction+	M
<i>Kidney</i>					
Renin secretion	Decrease+; increase++	α_1, β_1		No innervation	—

^aResponses are designated + to +++ to provide an approximate indication of the importance of sympathetic and parasympathetic nerve activity in the control of the various organs and functions listed.

^bAdrenergic receptors: α_1, α_2 , and subtypes thereof; $\beta_1, \beta_2, \beta_3$. Cholinergic receptors: nicotinic (N); muscarinic (M), with subtypes 1–4. The receptor subtypes are described more fully in Chapters 7 and 10 and in Tables 6–2, 6–3 and 6–6. When a designation of subtype is not provided, the nature of the subtype has not been determined unequivocally. Only the principal receptor subtypes are shown. Transmitters other than acetylcholine and norepinephrine contribute to many of the responses.

^cIn the human heart, the ratio of β_1 to β_2 is about 3:2 in atria and 4:1 in ventricles. While M₂ receptors predominate, M₃ receptors are also present.

^dThe predominant α_1 receptor subtype in most blood vessels (both arteries and veins) is α_{1A} (see Table 6–8), although other α_1 subtypes are present in specific vessels. The α_{1D} is the predominant subtype in the aorta.

^eDilation predominates *in situ* owing to metabolic autoregulatory mechanisms.

^fOver the usual concentration range of physiologically released circulating epinephrine, the β -receptor response (vasodilation) predominates in blood vessels of skeletal muscle and liver; the α -receptor response (vasoconstriction) in other abdominal viscera. The renal and mesenteric vessels also contain specific dopaminergic receptors whose activation causes dilation.

^gSympathetic cholinergic neurons cause vasodilation in skeletal muscle beds, but this is not involved in most physiological responses.

^hThe endothelium of most blood vessels releases NO, which causes vasodilation in response to muscarinic stimuli. However, unlike the receptors innervated by sympathetic cholinergic fibers in skeletal muscle blood vessels, these muscarinic receptors are not innervated and respond only to exogenously added muscarinic agonists in the circulation.

ⁱWhile adrenergic fibers terminate at inhibitory β receptors on smooth muscle fibers and at inhibitory α receptors on parasympathetic (cholinergic) excitatory ganglion cells of the myenteric plexus, the primary inhibitory response is mediated *via* enteric neurons through NO, P2Y receptors, and peptide receptors.

(Continued)

Table 6-1

Responses of Effector Organs to Autonomic Nerve Impulses (Continued)

Organ System	Sympathetic Effect ^a	Adrenergic Receptor Type ^b	Parasympathetic Effect ^a	Cholinergic Receptor Type ^b
<i>Urinary bladder</i>				
Detrusor	Relaxation+	β_2	Contraction+++	$M_3 > M_2$
Trigone and sphincter	Contraction++	α_1	Relaxation++	$M_3 > M_2$
<i>Ureter</i>				
Motility and tone	Increase	α_1	Increase (?)	M
<i>Uterus</i>				
Pregnant contraction;		α_1		
Relaxation		β_2	Variable ^j	M
Nonpregnant relaxation		β_2		
<i>Sex organs, male</i>	Ejaculation+++	α_1	Erection+++	M_3
<i>Skin</i>				
Pilomotor muscles	Contraction++	α_1		
Sweat glands	Localized secretion ^k ++ Generalized secretion+++	α_1		M_3, M_2
<i>Spleen capsule</i>	Contraction+++ Relaxation+	α_1 β_2	— —	—
<i>Adrenal medulla</i>	— Secretion of Epi and NE			N ($\alpha_2, \beta_2, \beta_3$); M (secondarily)
<i>Skeletal muscle</i>	Increased contractility; glycogenolysis; K ⁺ uptake	β_2	—	—
<i>Liver</i>	Glycogenolysis and gluconeogenesis+++	α_1, β_2	—	—
<i>Pancreas</i>				
Acini	Decreased secretion+	α	Secretion++	M_3, M_2
Islets (β cells)	Decreased secretion+++ Increased secretion+	α_2 β_2	—	

<i>Fat cells¹</i>	Lipolysis+++; (thermogenesis) Inhibition of lipolysis	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ α_2	—	—
<i>Salivary glands</i>	K ⁺ and water secretion+	α_1	K ⁺ and water secretion+++	M ₃ , M ₂
<i>Nasopharyngeal glands</i>	—	—	Secretion++	M ₃ , M ₂
<i>Pineal</i>	Melatonin synthesis	β	—	—
<i>Posterior pituitary</i>	Vasopressin secretion	β_1	—	—
<i>Autonomic nerve endings</i>				
Sympathetic terminals				
Autoreceptor	Inhibition of NE release	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C} (\alpha_{2B})$	—	—
Heteroreceptor	—	—	Inhibition of NE release	M ₂ , M ₄
Parasympathetic terminal				
Autoreceptor	—	—	Inhibition of ACh release	M ₂ , M ₄
Heteroreceptor	Inhibition of ACh release	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$	—	—

¹Uterine responses depend on stages of menstrual cycle, amount of circulating estrogen and progesterone, and other factors.

²Palms of hands and some other sites ("adrenergic sweating").

³There is significant variation among species in the receptor types that mediate certain metabolic responses. All three β adrenergic receptors have been found in human fat cells. Activation of β_3 adrenergic receptors produces a vigorous thermogenic response as well as lipolysis. The significance is unclear. Activation of β adrenergic receptors also inhibits leptin release from adipose tissue. ADH, antidiuretic hormone, arginine vasopressin; AV, atrioventricular; AP, action potential.

depolarization inducing an open conformation of the channel, the initial phase is caused by a rapid increase in the permeability of Na^+ through voltage-sensitive Na^+ channels. The result is inward movement of Na^+ and a rapid depolarization from the resting potential, which continues to a positive overshoot. The second phase results from the rapid inactivation of the Na^+ channel and the delayed opening of a K^+ channel, which permits outward movement of K^+ to terminate the depolarization.

The transmembrane ionic currents produce local circuit currents around the axon. As a result, adjacent resting channels in the axon are activated, exciting an adjacent portion of the axonal membrane and causing propagation of the AP without decrement along the axon. The region that has undergone depolarization remains momentarily in a refractory state. In myelinated fibers, permeability changes occur only at the nodes of Ranvier, thus causing a rapidly progressing type of jumping, or saltatory, conduction. The puffer fish poison tetrodotoxin and a congener found in shellfish, saxitoxin, selectively block axonal conduction by blocking the voltage-sensitive Na^+ channel and preventing the increase in Na^+ permeability associated with the rising phase of the AP. In contrast, batrachotoxin, a potent steroidal alkaloid secreted by a South American frog, produces paralysis through a selective increase in permeability of the Na^+ channel, which induces a persistent depolarization. Scorpion toxins are peptides that cause persistent depolarization by inhibiting the inactivation process. For more details on Na^+ and Ca^{2+} channels, see Chapters 14, 31, and 34.

JUNCTIONAL TRANSMISSION The arrival of the AP at the axonal terminals initiates a series of events that trigger transmission of an excitatory or inhibitory impulse across the synapse or neuroeffector junction (see Figure 6–2):

1. *Release of stored neurotransmitter; prejunctonal regulation.* Nonpeptide (small molecule) neurotransmitters are largely synthesized in the axonal terminals and stored there in synaptic

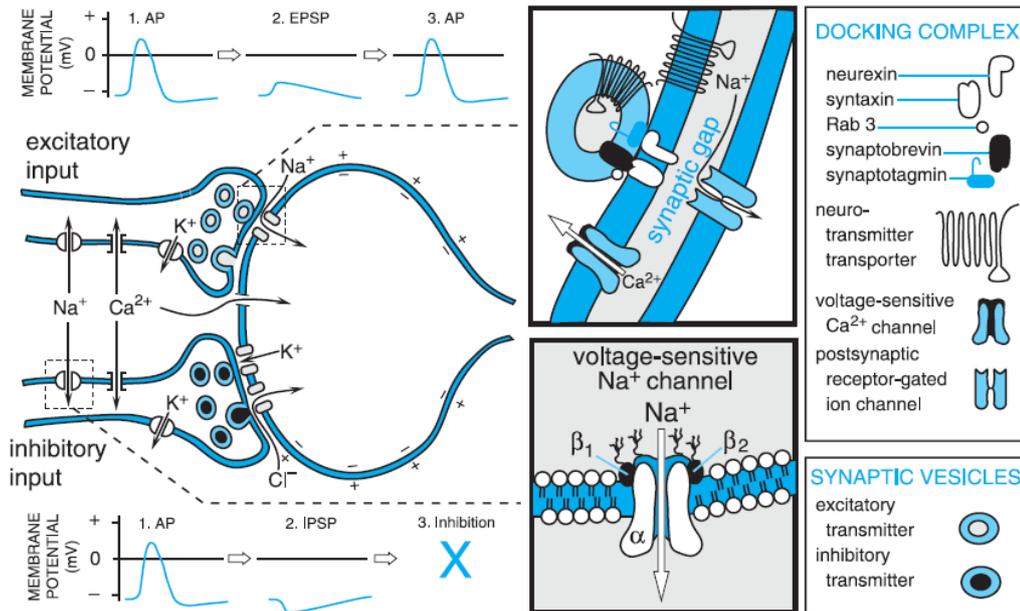


FIGURE 6–2 Steps involved in excitatory and inhibitory neurotransmission. 1. The nerve action potential (AP) consists of a transient self-propagated reversal of charge on the axonal membrane. (The internal potential E_i goes from a negative value, through zero potential, to a slightly positive value primarily through increases in Na^+ permeability and then returns to resting values by an increase in K^+ permeability.) When the AP arrives at the presynaptic terminal, it initiates release of the excitatory or inhibitory transmitter. Depolarization at the nerve ending and entry of Ca^{2+} initiate docking and then fusion of the synaptic vesicle with the membrane of the nerve ending. Docked and fused vesicles are shown. 2. Combination of the excitatory transmitter with postsynaptic receptors produces a localized depolarization, the excitatory postsynaptic potential (EPSP), through an increase in permeability to cations, most notably Na^+ . The inhibitory transmitter causes a selective increase in permeability to K^+ or Cl^- , resulting in a localized hyperpolarization, the inhibitory postsynaptic potential (IPSP). 3. The EPSP initiates a conducted AP in the postsynaptic neuron; this can be prevented, however, by the hyperpolarization induced by a concurrent IPSP. Transmitter action is terminated by enzymatic destruction, by reuptake into the presynaptic terminal or adjacent glial cells, or by diffusion.

vesicles. Peptide neurotransmitters (or precursor peptides) are found in large dense-core vesicles that are transported down the axon from their site of synthesis in the cell body. The arrival of an AP and depolarization of the axonal terminal membrane causes the synchronous release of several hundred quanta of neurotransmitter; a critical step in most but not all nerve endings is the influx of Ca^{2+} , which enters the axonal cytoplasm and promotes fusion between the axoplasmic membrane and those vesicles in close proximity to it. The contents of the vesicles, including enzymes, other proteins, and cotransmitters (e.g., ATP, NPY) then are discharged to the exterior by *exocytosis* (see Figure 6-2).

Receptors on soma, dendrites, and axons of neurons respond to neurotransmitters or modulators released from the same neuron or from adjacent neurons or cells. Soma–dendritic receptors are located on or near the cell body and dendrites; when activated, they primarily modify functions of the soma–dendritic region such as protein synthesis and generation of action potentials. Presynaptic receptors are located on axon terminals or varicosities; when activated, they modify functions such as synthesis and release of transmitters. Two main classes of presynaptic receptors have been identified on most neurons, including sympathetic and parasympathetic terminals. Heteroreceptors are presynaptic receptors that respond to neurotransmitters, neuromodulators, or neurohormones released from adjacent neurons or cells. For example, NE can influence the release of ACh from parasympathetic neurons by acting on α_{2A} , α_{2B} and α_{2C} receptors, whereas ACh can influence the release of NE from sympathetic neurons by acting on M_2 and M_4 receptors (see below). The other class of presynaptic receptors are autoreceptors, located on axon terminals of a neuron and activated by the neuron's own transmitter to modify subsequent transmitter synthesis and release. For example, NE may interact with α_{2A} and α_{2C} receptors to inhibit neurally-released NE. Similarly, ACh may interact with M_2 and M_4 receptors to inhibit neurally-released ACh. Adenosine, dopamine (DA), glutamate, γ -aminobutyric acid (GABA), prostaglandins, and enkephalins influence neurally-mediated release of neurotransmitters, in part by altering the function of prejunctional ion channels.

2. *Combination of the transmitter with postjunctional receptors and production of the postjunctional potential.* The released transmitter diffuses across the synaptic or junctional cleft and combines with specialized receptors on the postjunctional membrane; this often results in a localized increase in the ionic permeability, or conductance, of the membrane. With certain exceptions (noted below), one of three types of permeability change can occur: (a) a generalized increase in the permeability to cations (notably Na^+ but occasionally Ca^{2+}), resulting in a localized depolarization of the membrane, i.e., an excitatory postsynaptic potential (EPSP); (b) a selective increase in permeability to anions, usually Cl^- , resulting in stabilization or hyperpolarization of the membrane (an inhibitory postsynaptic potential or IPSP); or (c) an increased permeability to K^+ (the K^+ gradient is directed outward; thus, hyperpolarization results, i.e., an IPSP).

Electrical potential changes associated with the EPSP and IPSP generally result from passive fluxes of ions down concentration gradients. The changes in channel permeability that cause these potential changes are specifically regulated by the specialized postjunctional neurotransmitter receptors (see Chapter 12 and below). In the presence of an appropriate neurotransmitter, the channel opens rapidly to a high-conductance state, remains open for about a millisecond, and then closes. A short pulse of current is observed as a result of the channel's opening and closing. The summation of these microscopic events gives rise to the EPSP. High-conductance ligand-gated ion channels usually permit passage of Na^+ or Cl^- ; K^+ and Ca^{2+} are involved less frequently. The preceding ligand-gated channels belong to a large superfamily of ionotropic receptor proteins that includes the nicotinic, glutamate, serotonin (5-HT₂) and P2X receptors, which conduct primarily Na^+ , cause depolarization, and are excitatory, and GABA and glycine receptors, which conduct Cl^- , cause hyperpolarization, and are inhibitory. Neurotransmitters also can modulate the permeability of K^+ and Ca^{2+} channels indirectly, often via receptor-G protein interactions (see Chapter 1). Other receptors for neurotransmitters act by influencing the synthesis of intracellular second messengers (e.g., cyclic AMP, cyclic GMP, IP₃) and do not necessarily cause a change in membrane potential.

3. *Initiation of postjunctional activity.* If an EPSP exceeds a certain threshold value, it initiates an action potential in the postsynaptic membrane by activating voltage-sensitive channels in the immediate vicinity. In certain smooth muscle types in which propagated impulses are minimal, an EPSP may increase the rate of spontaneous depolarization, cause Ca^{2+} release, and enhance muscle tone; in gland cells, the EPSP initiates secretion through Ca^{2+} mobilization. An IPSP, which occurs in neurons and smooth muscle but not in skeletal muscle, will tend to oppose excitatory potentials simultaneously initiated by other neuronal sources. The ultimate response depends on the summation of all the potentials.

4. *Destruction or dissipation of the transmitter and termination of action.* To sustain high frequency transmission and regulation of function, the synaptic dwell-time of the primary neurotransmitter must be relatively short. At cholinergic synapses involved in rapid neurotransmission, high and localized concentrations of *acetylcholinesterase* (AChE) are localized to hydrolyze ACh. When AChE is inhibited, removal of the transmitter occurs principally by diffusion, and the effects of ACh are potentiated and prolonged (*see* Chapter 8).

Termination of the actions of catecholamines occurs by a combination of simple diffusion and reuptake by the axonal terminals of the released transmitter by the SLC6 family of transporters using energy stored in the transmembrane Na⁺ gradient (*see* Tables 2–2 and 6–5). Termination of the actions of 5-HT and GABA and other amino acid transmitters also results from their transport into neurons and surrounding glia by SLC1 and SLC6 family members. Peptide neurotransmitters are hydrolyzed by various peptidases and dissipated by diffusion; specific uptake mechanisms have not been demonstrated for these substances.

5. *Nonelectrogenic functions.* During the resting state, there is a continual slow release of isolated quanta of the transmitter that produces electrical responses at the postjunctional membrane [miniature end-plate potentials (*mepps*)] that are associated with the maintenance of physiological responsiveness of the effector organ. A low level of spontaneous activity within the motor units of skeletal muscle is particularly important because skeletal muscle lacks inherent tone. The activity and turnover of enzymes involved in the synthesis and inactivation of neurotransmitters, the density of presynaptic and postsynaptic receptors, and other characteristics of synapses probably are controlled by trophic actions of neurotransmitters or other trophic factors released by the neuron or the target cells.

Cholinergic Transmission

The synthesis, storage, and release of ACh (Figure 6–3) follow a similar life cycle in all cholinergic synapses, including those at skeletal neuromuscular junctions, preganglionic sympathetic and parasympathetic terminals, postganglionic parasympathetic varicosities, postganglionic sympathetic varicosities innervating sweat glands in the skin, and in the CNS.

CHOLINE ACETYLTRANSFERASE

Choline acetyltransferase catalyzes the synthesis of ACh—the acetylation of choline with acetyl coenzyme A (CoA). Choline acetyltransferase, like other protein constituents of the neuron, is synthesized within the perikaryon and then is transported along the length of the axon to its terminal. Axonal terminals contain a large number of mitochondria, where acetyl CoA is synthesized. Choline is taken up from the extracellular fluid into the axoplasm by active transport. The synthetic step occurs in the cytosol; most of the ACh is then sequestered within synaptic vesicles. Inhibitors of choline acetyltransferase have no therapeutic utility, in part because the uptake of choline, not the activity of the acetyltransferase, is rate-limiting in ACh biosynthesis.

CHOLINE TRANSPORT Transport of choline from the plasma into neurons is rate-limiting in ACh synthesis and is accomplished by distinct high- and low-affinity transport systems. The high-affinity system ($K_m = 1\text{--}5\ \mu\text{M}$) is unique to cholinergic neurons, dependent on extracellular Na⁺, and inhibited by *hemicholinium*. Plasma concentrations of choline approximate 10 μM . Much of the choline formed from AChE-catalyzed hydrolysis of ACh is recycled into the nerve terminal.

STORAGE OF ACh

After its synthesis, ACh is taken up by storage vesicles principally at the nerve terminals. The vesicles contain both ACh and ATP, at an estimated ratio of 10:1, in the fluid phase with Ca²⁺ and Mg²⁺, and vesiculin, a negatively charged proteoglycan thought to sequester Ca²⁺ or ACh. In some cholinergic vesicles there are peptides (e.g., VIP) that act as cotransmitters. The vesicular ACh transporter, has considerable concentrating power, is saturable, and is ATP-dependent. The process is inhibited by vesamicol (Figure 6–3). Inhibition by vesamicol is noncompetitive and reversible and does not affect the vesicular ATPase. Estimates of the ACh content of synaptic vesicles range from 1000 to over 50,000 molecules per vesicle; a single motor nerve terminal contains 300,000 or more vesicles.

RELEASE OF ACETYLCHOLINE AND ITS MODULATION BY TOXINS

The release of ACh and other neurotransmitters by exocytosis is inhibited by botulinum and tetanus toxins from Clostridium. Botulinum toxin acts in the nerve ending to reduce ACh vesicular release (see Chapters 9 and 63 for therapeutic uses of botulinum toxin).

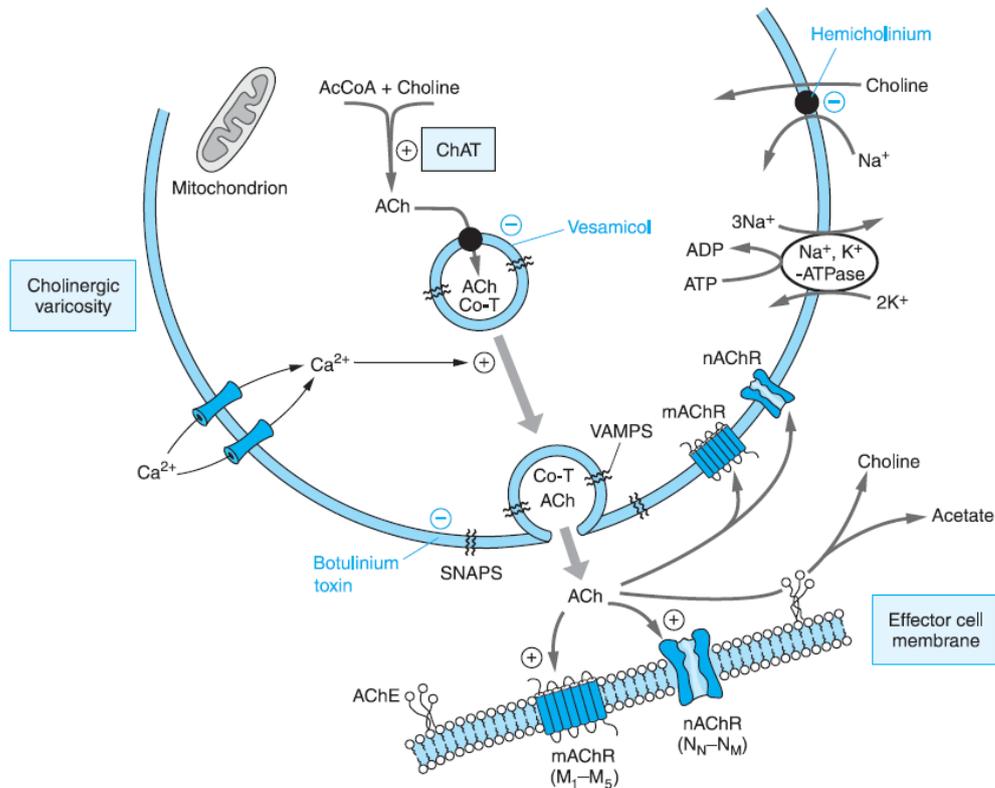


FIGURE 6-3 A cholinergic neuroeffector junction. The synthesis of ACh in the varicosity depends on the uptake of choline via a sodium-dependent carrier. This uptake can be blocked by *hemicholinium*. Choline and the acetyl moiety of acetyl coenzyme A, derived from mitochondria, form ACh, a process catalyzed by the enzyme choline acetyltransferase (ChAT). ACh is transported into the storage vesicle by a carrier that can be inhibited by *vesamicol*. ACh is stored in vesicles along with other potential cotransmitters (Co-T) such as ATP and VIP. Release of ACh and the Co-T occurs following depolarization of the membrane, which allows the entry of Ca²⁺ through voltage-dependent Ca²⁺ channels. Elevated [Ca²⁺]_{in} promotes fusion of the vesicular membrane with the cell membrane and exocytosis of vesicular contents. This fusion process involves the interaction of specialized proteins of the vesicular membrane (VAMPs, vesicle-associated membrane proteins) and the membrane of the varicosity (SNAPS, synaptosome-associated proteins). The exocytotic release of ACh can be blocked by *botulinum toxin*. Once released, ACh can interact with the muscarinic receptors (mAChR), which are GPCRs, or nicotinic receptors (nAChR), which are ligand-gated ion channels, to produce the characteristic response of the effector. ACh also can act on presynaptic mAChRs or nAChRs to modify its own release. The action of ACh is terminated by hydrolysis to choline and acetate by acetylcholinesterase (AChE) associated with the effector cell membrane.

By contrast, tetanus toxin primarily has a central action: it is transported in retrograde fashion up the motor neuron to its soma in the spinal cord. From there the toxin migrates to inhibitory neurons that synapse with the motor neuron and blocks exocytosis in the inhibitory neuron. The block of release of inhibitory transmitter gives rise to tetanus or spastic paralysis. The toxin from the venom of black widow spiders (α -latrotoxin) binds to neurexins, transmembrane proteins that reside on the nerve terminal membrane, resulting in massive synaptic vesicle exocytosis.

ACETYLCHOLINESTERASE (AChE)

ACh must be removed or inactivated within the time limits imposed by the response characteristics of the synapse. At the neuromuscular junction, immediate removal is required to prevent lateral diffusion and sequential activation of adjacent receptors. This removal is accomplished in <1 ms by hydrolysis of ACh by AChE. The K_m of AChE for ACh is ~50–100 μ M. The resulting choline has only 10^{-3} – 10^{-5} the potency of ACh at the neuromuscular junction. AChE is found in cholinergic neurons (dendrites, perikarya, and axons) and is highly concentrated at the post-synaptic end plate of the neuromuscular junction. A similar esterase, butyrylcholinesterase (BuChE; also known as pseudocholinesterase), is present in low abundance in glial or satellite cells but is virtually absent in neuronal elements of the central and peripheral nervous systems.

BuChE is synthesized primarily in the liver and is found in liver and plasma. AChE and BuChE typically are distinguished by the relative rates of ACh and butyrylcholine hydrolysis and by effects of selective inhibitors (see Chapter 8). Almost all pharmacological effects of the anti-ChE agents are due to the inhibition of AChE, with the consequent accumulation of endogenous ACh in the vicinity of the nerve terminal.

CHARACTERISTICS OF CHOLINERGIC TRANSMISSION AT VARIOUS SITES

Skeletal Muscle

At the neuromuscular junction (Figure 9–2), ACh interacts with nicotinic ACh receptors and induces an immediate, marked increase in cation permeability. Upon activation by ACh, the nicotinic receptor's intrinsic channel opens for about 1 ms, admitting ~50,000 Na⁺ ions. The channel-opening process is the basis for the localized depolarizing EPP within the end plate, which triggers the muscle AP and leads to contraction.

Autonomic Ganglia

The primary pathway of cholinergic transmission in autonomic ganglia is similar to that at the neuromuscular junction of skeletal muscle. The initial depolarization is the result of activation of nicotinic ACh receptors, which are ligand-gated cation channels with properties similar to those found at the neuromuscular junction. Several secondary transmitters or modulators either enhance or diminish the sensitivity of the postganglionic cell to ACh. Ganglionic transmission is discussed in more detail in Chapter 9.

Autonomic Effectors

Stimulation or inhibition of autonomic effector cells by ACh results from interaction of ACh with muscarinic ACh receptors. In this case, the effector is coupled to the receptor by a G protein (see Chapter 1). In contrast to skeletal muscle and neurons, smooth muscle and the cardiac conduction system (sinoatrial [SA] node, atrium, atrioventricular [AV] node, and the His–Purkinje system) normally exhibit intrinsic activity, both electrical and mechanical, that is modulated but not initiated by nerve impulses. At some smooth muscle, ACh causes a decrease in the resting potential (i.e., the membrane potential becomes less negative) and an increase in the frequency of spike production, accompanied by a rise in tension. A primary action of ACh in initiating these effects through muscarinic receptors is probably partial depolarization of the cell membrane brought about by an increase in Na⁺ and, in some instances, Ca²⁺ conductance; activation of muscarinic receptors can also activate the G_q-PLC-IP₃ pathway leading to the mobilization of stored Ca²⁺. Hence, ACh stimulates ion fluxes across membranes and/or mobilizes intracellular Ca²⁺ to cause contraction.

In the heart, spontaneous depolarizations normally arise from the SA node. In the cardiac conduction system, particularly in the SA and AV nodes, stimulation of the cholinergic innervation or the direct application of ACh causes inhibition, associated with hyperpolarization of the membrane and a marked decrease in the rate of depolarization. These effects are due, at least partly, to a selective increase in permeability to K⁺ and are mediated by muscarinic cholinergic receptors.

PREJUNCTIONAL SITES

Both cholinergic and adrenergic nerve terminal varicosities contain autoreceptors and heteroreceptors. ACh release therefore is subject to complex regulation by mediators, including ACh itself acting on M₂ and M₄ autoreceptors, and other transmitters (e.g., NE acting on α_{2A} and α_{2C} adrenergic receptors) or locally-produced substances (e.g., NO). ACh-mediated inhibition of ACh release following activation of M₂ and M₄ autoreceptors is thought to represent a physiological negative-feedback control mechanism. At some neuroeffector junctions (e.g., the myenteric plexus in the GI tract or the SA node in the heart), sympathetic and parasympathetic nerve terminals often are juxtaposed. The opposing effects of NE and ACh, therefore, result not only from the opposite effects of the two transmitters on the smooth muscle or cardiac cells but also from their mutual inhibition of each other's release via actions on heteroreceptors. Muscarinic autoreceptors and heteroreceptors are targets for both agonists and antagonists. Muscarinic agonists can inhibit the electrically-induced release of ACh; antagonists will enhance the evoked release of transmitter. In addition to α_{2A} and α_{2C} adrenergic receptors, other inhibitory heteroreceptors on parasympathetic terminals include A₁, H₃, and opioid receptors. Evidence also exists for β₂ adrenergic facilitatory receptors.

EXTRANEURONAL CHOLINERGIC SYSTEMS ACh is present in the vast majority of human cells and organs, including epithelial cells (airways, alimentary tract, epidermis, glandula

tissue), mesothelial and endothelial cells, circulating cells (platelets), and immune cells (mononuclear cells, macrophages). The exact function of nonneuronal ACh is not known; proposed roles include regulation of mitosis, locomotion, automaticity, ciliary activity, cell–cell contact, barrier function, respiration and secretion, and the regulation of lymphocyte function.

CLASSIFICATION OF CHOLINERGIC RECEPTORS

ACh elicits responses similar to those of either nicotine or muscarine, depending on the physiological preparation. Thus, the receptors for ACh are classified as nicotinic or muscarinic. Tubocurarine and atropine block nicotinic and muscarinic effects of ACh, respectively, providing pharmacological evidence of two receptor types for ACh.

Subtypes of Nicotinic Acetylcholine Receptors

The nicotinic ACh receptors (nAChRs) are members of a superfamily of ligand-gated ion channels. The receptors exist at the skeletal neuromuscular junction, autonomic ganglia, adrenal medulla and in the CNS. They are the natural targets for ACh as well as pharmacologically administered drugs, including nicotine. The receptor forms a pentameric structure consisting of homomeric α and β subunits. In humans, 8 α subunits (α_2 through α_7 , α_9 , and α_{10}) and three β subunits (β_2 through β_4) have been cloned. Both the muscle and neuronal nAChRs share structural and functional properties with other ligand-gated channels such as the GABA_A, 5-HT₃, and glycine receptors. The muscle nAChR is the best-characterized form. The muscle nicotinic receptor contains four distinct subunits in a pentameric complex ($\alpha_2\beta\delta\gamma$ or $\alpha_2\beta\delta\epsilon$; see Table 6–2). The muscle and neuronal subunits share the basic topography of a large extracellular N-terminal domain that contributes to agonist binding, four hydrophobic transmembrane domains (TM₁ through TM₄), a large cytoplasmic loop between TM₃ and TM₄, and a short extracellular C terminus. The M₂ transmembrane region is thought to form the ion pore of the nAChR (see Chapter 9). Autonomic ganglia form homomeric α_7 and heteromeric α_3/β_4 , with (α_3)₂(β_4)₃ being the most prevalent.

The pentameric structure of the neuronal nAChR and the considerable molecular diversity of its subunits offer the possibility of a large number of nAChRs with different physiological properties. These receptors may subserve a variety of discrete functions and thus represent novel drug targets for a wide variety of therapeutic agents. The stoichiometry of most nAChRs in brain is still uncertain. Distinctions amongst nAChRs are listed in Table 6–2. The structure, function, distribution, and subtypes of nicotinic receptors are described in more detail in Chapter 9.

SUBTYPES OF MUSCARINIC RECEPTORS

In mammals, five distinct subtypes of muscarinic ACh receptors (mAChRs) have been identified, each produced by a different gene. Like the different forms of nicotinic receptors, these variants have distinct anatomical locations in the periphery and CNS and differing chemical specificities. The mAChRs are GPCRs (see Table 6–3). Muscarinic AChRs are present in virtually all organs, tissues, and cell types, although certain subtypes often predominate at specific sites. For example, the M₂ receptor is the predominant subtype in the heart, whereas the M₃ receptor is the predominant subtype in the bladder. In the periphery, mAChRs mediate the classical muscarinic actions of ACh in organs and tissues innervated by parasympathetic nerves; mAChRs are also present at sites that lack parasympathetic innervation (e.g., on endothelial and smooth muscle cells of most blood vessels). In the CNS, mAChRs are involved in regulating a large number of cognitive, behavior, sensory, motor, and autonomic functions. The basic functions of muscarinic cholinergic receptors (Table 6–3) are mediated by interactions with G proteins and thus by G protein–induced changes in the function of distinct member-bound effector molecules. The M₁, M₃, and M₅ subtypes couple through the pertussis toxin–insensitive G_q, G₁₁, and G_{12/13} to stimulate the PLC-IP₃-Ca²⁺ pathway, with activation of Ca²⁺-dependent phenomena such as contraction of smooth muscle and secretion (see Chapter 1). Another product of PLC activation, diacylglycerol, in conjunction with Ca²⁺, activates PKC, resulting in the phosphorylation of numerous proteins and leading to various physiological responses. Activation of M₁, M₃, and M₅ receptors can also cause the activation of phospholipase A₂, leading to the release of arachidonic acid and consequent eicosanoid synthesis, resulting in autocrine/paracrine stimulation of adenylyl cyclase.

Stimulation of M₂ and M₄ cholinergic receptors leads to interaction with other G proteins, (e.g., G_i and G_o) with a resulting inhibition of adenylyl cyclase, a decrease in cyclic AMP, activation of inwardly rectifying K⁺ channels, and inhibition of voltage-gated Ca²⁺ channels, with the functional consequences of hyperpolarization and inhibition of excitability. These are most clear in myocardium, where inhibition of adenylyl cyclase and activation of K⁺ conductances account for the negative chronotropic and inotropic effects of ACh.

Table 6-2

Characteristics of Subtypes of Nicotinic Acetylcholine Receptors (nAChRs)

Receptor (Primary Receptor Subtype)*	Main Synaptic Location	Membrane Response	Molecular Mechanism	Agonists	Antagonists
Skeletal muscle (N _M) (α_1) ₂ β_1 $\epsilon\delta$ adult (α_1) ₂ β_1 $\gamma\delta$ fetal	Skeletal neuromuscular junction (postjunctional)	Excitatory; end-plate depolarization; skeletal muscle contraction	Increased cation permeability (Na ⁺ ; K ⁺)	ACh Nicotine Succinylcholine	Atracurium Vecuronium <i>d</i> -Tubocurarine Pancuronium α -Conotoxin α -Bungarotoxin
Peripheral neuronal (N _N) (α_3) ₂ (β_4) ₃	Autonomic ganglia; adrenal medulla	Excitatory; depolarization; firing of postganglion neuron; depolarization and secretion of catecholamines	Increased cation permeability (Na ⁺ ; K ⁺)	ACh Nicotine Epibatidine Dimethylphenyl-piperazinium	Trimethaphan Mecamylamine
Central neuronal (CNS) (α_4) ₂ (β_4) ₃ (α -btox-insensitive)	CNS; pre- and postjunctional	Pre- and postsynaptic excitation Prejunctional control of transmitter release	Increased cation permeability (Na ⁺ ; K ⁺)	Cytisine, epibatidine Anatoxin A	Mecamylamine Dihydro- β -erythrodine Erysodine Lophotoxin
(α_7) ₅ (α -btox-sensitive)	CNS; Pre- and postsynaptic	Pre- and postsynaptic excitation Prejunctional control of transmitter release	Increased cation permeability (Ca ²⁺)	Anatoxin A	Methyllycaconitine α -Bungarotoxin α -Conotoxin IMI

*Nine individual subunits have been identified and cloned in human brain, which combine in various conformations to form individual receptor subtypes. The structure of individual receptors and the subtype composition are incompletely understood. Only a finite number of naturally occurring functional nAChR constructs have been identified. α -btox, α -bungarotoxin.

Table 6-3

Characteristics of Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtypes (mAChRs)

Receptor	Size; Chromosome Location	Cellular and Tissue Location*	Cellular Response [†]	Functional Response [‡]
M ₁	460 aa 11q 12-13	CNS; Most abundant in cerebral cortex, hippocampus and striatum Autonomic ganglia Glands (gastric and salivary) Enteric nerves	Activation of PLC; ↑IP ₃ and ↑DAG → ↑Ca ²⁺ and PKC Depolarization and excitation (↑sEPSP) Activation of PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑AA Couples via G _{q/11}	Increased cognitive function (learning and memory) Increased seizure activity Decrease in dopamine release and locomotion Increase in depolarization of autonomic ganglia Increase in secretions
M ₂	466 aa 7q 35-36	Widely expressed in CNS, heart, smooth muscle, autonomic nerve terminals	Inhibition of adenylyl cyclase, ↓cAMP Activation of inwardly rectifying K ⁺ channels Inhibition of voltage-gated Ca ²⁺ channels Hyperpolarization and inhibition Couples via G _{i/G_o} (PTX-sensitive)	<i>Heart:</i> SA node: slowed spontaneous depolarization; hyperpolarization, ↓HR AV node: decrease in conduction velocity Atrium: ↓ refractory period, ↓ contraction Ventricle: slight ↓ contraction <i>Smooth muscle:</i> ↑ Contraction <i>Peripheral nerves:</i> Neural inhibition via autoreceptors and heteroreceptor ↓ Ganglionic transmission <i>CNS:</i> Neural inhibition ↑ Tremors; hypothermia; analgesia
M ₃	590 aa 1q 43-44	Widely expressed in CNS (< than other mAChRs) Abundant in smooth muscle and glands	Activation of PLC; ↑IP ₃ and ↑DAG → ↑Ca ²⁺ and PKC Depolarization and excitation (↑sEPSP) Activation of PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑AA Couples via G _{q/11}	<i>Smooth muscle</i> ↑ Contraction (predominant in some, e.g. bladder) <i>Glands:</i> ↑ Secretion (predominant in salivary gland)

(Continued)

Table 6-3

Characteristics of Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtypes (mAChRs) (Continued)

Receptor	Size; Chromosome Location	Cellular and Tissue Location*	Cellular Response [†]	Functional Response [‡]
		Heart		Increases food intake, body weight, fat deposits Inhibition of dopamine release Synthesis of NO
M ₄	479 aa 11p 12-11.2	Preferentially expressed in CNS, particularly forebrain	Inhibition of adenylyl cyclase, ↓cAMP Activation of inwardly rectifying K ⁺ channels Inhibition of voltage-gated Ca ²⁺ channels Hyperpolarization and inhibition Couples via G _i /G _o (PTX-sensitive)	Autoreceptor- and heteroreceptor-mediated inhibition of transmitter release in CNS and periphery Analgesia; cataleptic activity Facilitation of dopamine release
M ₅	532 aa 15q 26	Expressed in low levels in CNS and periphery Predominant mAChR in dopamine neurons in VTA and substantia nigra	Activation of PLC; ↑IP ₃ and ↑DAG → ↑Ca ²⁺ and PKC Depolarization and excitation (↑sEPSP) Activation of PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑AA Couples via G _{q/11}	Mediator of dilation in cerebral arteries and arterioles (?) Facilitates dopamine release Augmentation of drug-seeking behavior and reward (e.g., opiates, cocaine)

*Most organs, tissues, and cells express multiple mAChRs.

[†]M₁, M₃, and M₅ mAChRs appear to couple to the same G proteins and signal through similar pathways. Likewise, M₂ and M₄ mAChRs couple through similar G proteins and signal through similar pathways.

[‡]Despite the fact that in many tissues, organs, and cells multiple subtypes of mAChRs coexist, one subtype may predominate in producing a particular function; in others, there may be equal predominance.

ABBREVIATIONS: PLC, phospholipase C; IP₃, inositol-1,4,5-trisphosphate; DAG, diacylglycerol; PLD₂, phospholipase D; AA, arachidonic acid; PLA, phospholipase A; cAMP, cyclic AMP; SA node, sinoatrial node; AV node, atrioventricular node; HR, heart rate; PTX, pertussis toxin; VTA, ventral tegmentum area.

Following activation by agonists, mAChRs can be phosphorylated by a variety of receptor kinases and second-messenger regulated kinases; the phosphorylated mAChR subtypes then can interact with β -arrestin and presumably other adaptor proteins. As a result, the various mAChR signaling pathways may be differentially altered, leading to short- or long-term desensitization of a particular signaling pathway, receptor-mediated activation of the MAP kinase pathway downstream of mAChR phosphorylation, and long-term potentiation of mAChR-mediated PLC stimulation. Agonist activation of mAChRs also may induce receptor internalization and down-regulation.

Adrenergic Transmission

Norepinephrine (NE), dopamine (DA), and epinephrine (Epi) are catecholamines. NE is the principal transmitter of most sympathetic postganglionic fibers and of certain tracts in the CNS. DA is the predominant transmitter of the mammalian extrapyramidal system and of several mesocortical and mesolimbic neuronal pathways. Epi is the major hormone of the adrenal medulla. There are important interactions between the endogenous catecholamines and many of the drugs used in the treatment of hypertension, mental disorders, and a variety of other conditions described in subsequent chapters. The basic physiological, biochemical, and pharmacological features are presented here. Almost every step in the synthesis, storage, release, reuptake/metabolism, and action of catecholamine can be usefully modulated by pharmacological agents.

SYNTHESIS, STORAGE, AND RELEASE OF CATECHOLAMINES *Synthesis*—The steps in the synthesis of DA, NE (known outside the U.S. as noradrenaline), and Epi (known as adrenaline) are shown in Figure 6–4. Tyrosine is sequentially 3-hydroxylated and decarboxylated to form DA. DA is β -hydroxylated to yield NE (the transmitter in postganglionic nerves of the sympathetic branch of the ANS), which is N-methylated in chromaffin tissue to give Epi. The enzymes involved are not completely specific; consequently, other endogenous substances and some drugs are also substrates. 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) can be produced from 5-hydroxy-L-tryptophan by aromatic L-amino acid decarboxylase (AAD or dopa decarboxylase). AAD also converts dopa into DA, and methyl dopa to α -methyl-DA, which is converted to α -methyl-NE by dopamine β -hydroxylase (D β H; Table 6–4).

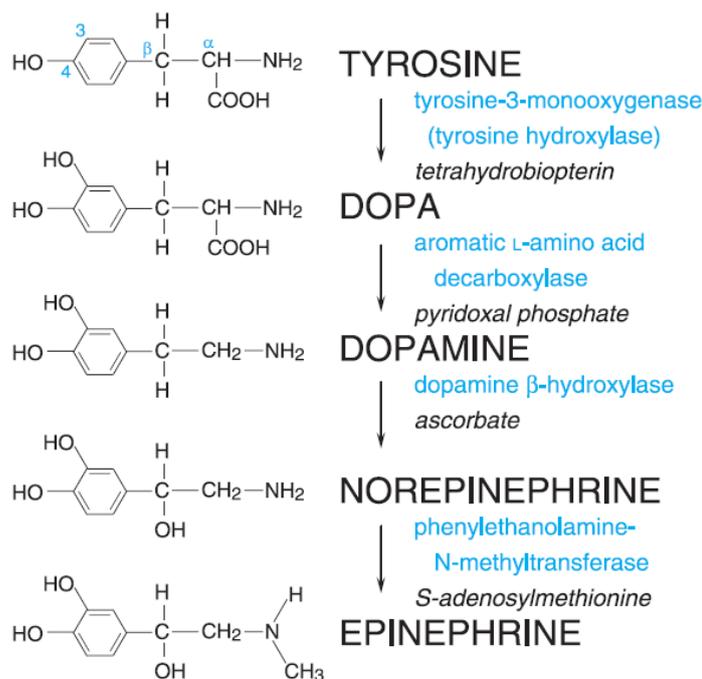


FIGURE 6–4 The biosynthesis of dopamine, norepinephrine, and epinephrine. The enzymes involved are shown in blue; essential cofactors in italics. The final step occurs only in the adrenal medulla and in a few epinephrine-containing neuronal pathways in the brainstem.

Table 6-4

Enzymes for Synthesis of Catecholamines

Enzyme	Occurrence	Subcellular Distribution	Cofactor Requirement	Substrate Specificity	Comments
Tyrosine hydroxylase	Widespread; sympathetic nerves	Cytoplasmic	Tetrahydrobiopterin, O ₂ , Fe ²⁺	Specific for L-tyrosine	Rate-limiting step Inhibition can lead to depletion of NE
Aromatic L-amino acid decarboxylase	Widespread; sympathetic nerves	Cytoplasmic	Pyridoxal phosphate	Nonspecific	Inhibition does not alter tissue NE and Epi appreciably
Dopamine β-hydroxylase	Widespread; sympathetic nerves	Synaptic vesicles	Ascorbic acid, O ₂ (contains copper)	Nonspecific	Inhibition can decrease NE and Epi levels
Phenylethanolamine N-methyltransferase	Largely in adrenal gland	Cytoplasmic	S-Adenosyl methionine (CH ₃ donor)	Nonspecific	Inhibition leads to decrease in adrenal catecholamines; under control of glucocorticoids

101

Tyrosine hydroxylase, the rate-limiting enzyme, is a substrate for PKA, PKC, and CaM kinase; phosphorylation may increase hydroxylase activity, an important acute mechanism whereby NE and Epi, acting at autoreceptors, enhance catecholamine synthesis in response to elevated nerve stimulation. In addition, there is a delayed increase in tyrosine hydroxylase gene expression after nerve stimulation, occurring at the levels of transcription, RNA processing, regulation of RNA stability, translation, and enzyme stability. Thus, multiple mechanisms maintain the content of catecholamines in response to increased transmitter release. In addition, tyrosine hydroxylase is subject to allosteric feedback inhibition by catecholamines.

The main features of the mechanisms of synthesis, storage, and release of catecholamines and their modifications by drugs are summarized in Figure 6–5. NE or Epi is stored in vesicles with ATP and other cotransmitters (e.g., neuropeptide Y [NPY]), depending on the site. The adrenal medulla has two distinct catecholamine-containing cell types: those with NE and those that express the enzyme phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) and contain primarily Epi (in these cells, the NE formed in the granules leaves these structures, is methylated in the cytoplasm to Epi, then reenters the chromaffin granules, where it is stored until released. In adults, Epi accounts for ~80% of the catecholamines of the adrenal medulla. A major factor that controls the rate of synthesis of Epi, and hence the size of the store available for release from the adrenal medulla, is the level of glucocorticoids secreted by the adrenal cortex. The intraadrenal portal vascular system carries the corticosteroids directly to the adrenal medullary chromaffin cells, where they induce the synthesis of PNMT (Figure 6–4). The activities of both tyrosine hydroxylase and DBH also are increased in the adrenal medulla when the secretion of glucocorticoids is stimulated. Thus, any stress that persists sufficiently to evoke an enhanced secretion of corticotropin mobilizes the appropriate hormones of both the adrenal cortex (predominantly cortisol in humans) and medulla (Epi). This relationship occurs only in certain mammals, including humans, in which adrenal chromaffin cells are enveloped by steroid-secreting cortical cells. There is evidence for PNMT expression and extra-adrenal chromaffin tissue in mammalian tissues such as brain, heart, and lung, leading to extra-adrenal Epi synthesis.

In addition to synthesis of new transmitter, NE stores are also replenished by transport of NE previously released to the extracellular fluid by the combined actions of a NE transporter (NET, or uptake 1) that terminates the synaptic actions of released NE and returns NE to the neuronal cytosol, and VMAT-2, the vesicular monoamine transporter, that refills the storage vesicles from the cytosolic pool of NE (see below). In the removal of NE from the synaptic cleft, uptake by the NET is more important than extraneuronal uptake (ENT, uptake 2). The sympathetic nerves as a whole remove ~87% of released NE via NET compared with 5% by extraneuronal ENT and 8% via diffusion to the circulation. By contrast, clearance of circulating catecholamines is primarily by nonneuronal mechanisms, with liver and kidney accounting for >60% of the clearance. Because VMAT-2 has a much higher affinity for NE than does the metabolic enzyme, monoamine oxidase, over 70% of recaptured NE is sequestered into storage vesicles.

STORAGE OF CATECHOLAMINES Vesicular storage of catecholamines ensures their regulated release and protects them from intraneuronal metabolism by oxidative deamination by monoamine oxidase (MAO) (see below and Figure 6–6). The vesicular monoamine transporter (VMAT-2) is driven by a pH gradient established by an ATP-dependent proton pump. Monoamine transporters are relatively promiscuous and transport DA, NE, Epi, and 5-HT. *Reserpine* inhibits VMAT-2, making the catecholamine susceptible to degradation and leading to depletion of catecholamine from sympathetic nerve endings and in the brain.

There are two neuronal membrane transporters for catecholamines, the NE transporter (NET) and the DA transporter (DAT) (see Table 6–5). NET is Na⁺-dependent and is blocked selectively by a number of drugs, including *cocaine* and tricyclic antidepressants such as *imipramine*. This transporter has a high affinity for NE and a somewhat lower affinity for Epi; the synthetic β adrenergic receptor agonist *isoproterenol* is not a substrate for this system. A number of other highly specific, high affinity neurotransmitter transporters have been identified, including those for 5-HT and a variety of amino acid transmitters. These plasma membrane transporters appear to have greater substrate specificity than do vesicular transporters and may be viewed as targets (“receptors”) for specific drugs such as cocaine (NET, DAT) or *fluoxetine* (SERT, the serotonin transporter).

Certain sympathomimetic drugs (e.g., ephedrine and tyramine) produce some of their effects indirectly by displacing NE from the nerve terminals to the extracellular fluid by a nonexocytotic mechanism, and then the released NE acts at receptor sites of the effector cells. The mechanisms by which these drugs release NE from nerve endings are complex. All such drugs are substrates for NET. As a result of their transport across the neuronal membrane into the axoplasm, they make carrier

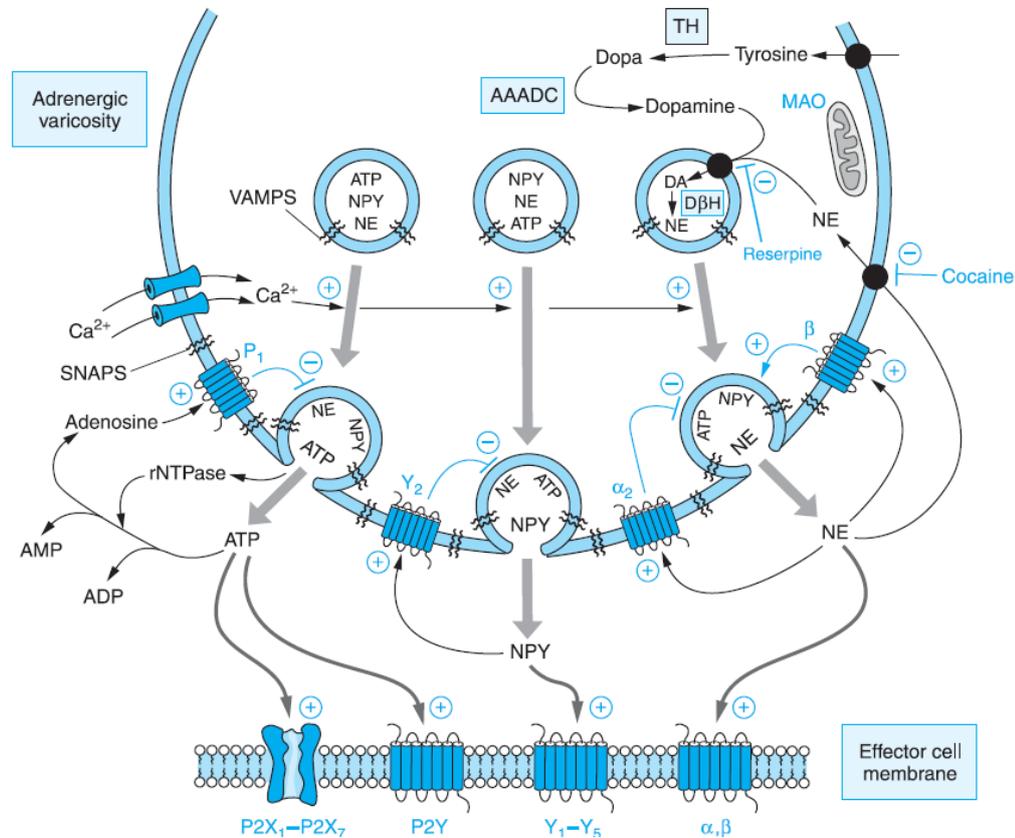


FIGURE 6-5 An adrenergic neuroeffector junction. Tyrosine is transported into the varicosity and converted to DOPA by tyrosine hydroxylase (TH) and DOPA to dopamine via the action of aromatic L-amino acid decarboxylase (AAADC). Dopamine is taken up into storage vesicles by a transporter that can be blocked by reserpine; cytoplasmic NE also can be taken up by this transporter. Dopamine is converted to NE within the vesicle via the action of dopamine- β -hydroxylase (D β H). NE is stored in vesicles along with cotransmitters (e.g., NPY and ATP), depending on the particular neuroeffector junction; different populations of vesicles may preferentially store different proportions of the cotransmitters. Release of the transmitters occurs upon depolarization of the varicosity, which allows entry of Ca^{2+} through voltage-dependent Ca^{2+} channels. Elevated $[Ca^{2+}]_i$ promotes fusion of the vesicular membrane with the membrane of the varicosity, with subsequent exocytosis of transmitters. This fusion process involves the interaction of specialized proteins associated with the vesicular membrane (VAMPs, vesicle-associated membrane proteins) and the membrane of the varicosity (SNAPS, synaptosome-associated proteins). Once in the synapse, NE can interact with α - and β -adrenergic receptors to produce the characteristic response of the effector. The adrenergic receptors are GPCRs. α and β receptors also can be located presynaptically where NE can either diminish (α_2), or facilitate (β) its own release and that of the cotransmitters. The principal mechanism by which NE is cleared from the synapse is via a cocaine-sensitive neuronal uptake transporter. Once transported into the cytosol, NE can be restored in the vesicle or metabolized by monoamine oxidase (MAO). NPY produces its effects by activating NPY receptors, of which there are at least five types (Y_1 through Y_5). NPY receptors are GPCRs. NPY can modify its own release and that of the other transmitters via presynaptic receptors of the Y_2 type. NPY is removed from the synapse by the action of peptidases. ATP produces its effects by activating P_2X receptors (ligand-gated ion channels) and P_2Y receptors (GPCRs). There are multiple subtypes of both P_2X and P_2Y receptors. As with the other cotransmitters, ATP can act prejunctionally to modify its own release via receptors for ATP or via its metabolic breakdown to adenosine that acts on P_1 (adenosine) receptors. ATP is cleared from the synapse primarily by releasable nucleotidases (rNTPase) and by cell-fixed ectonucleotidases.

available at the inner surface of the membrane for the outward transport of NE ("facilitated exchange diffusion"). In addition, these indirect-acting sympathomimetic drugs mobilize NE stored in the vesicles by competing for the vesicular uptake process. By contrast, reserpine, which depletes vesicular stores of NE, inhibits VMAT-2, but enters the adrenergic nerve ending by passive diffusion.

Three extraneuronal transporters handle a range of endogenous and exogenous substrates (see Table 6-4). ENT, the extraneuronal amine transporter (uptake 2 or OCT3), is an organic cation transporter. Relative to NET, ENT exhibits lower affinity for catecholamines, favors Epi over NE or DA, and shows a higher maximal rate of catecholamine uptake. ENT is not Na^+ -dependent and

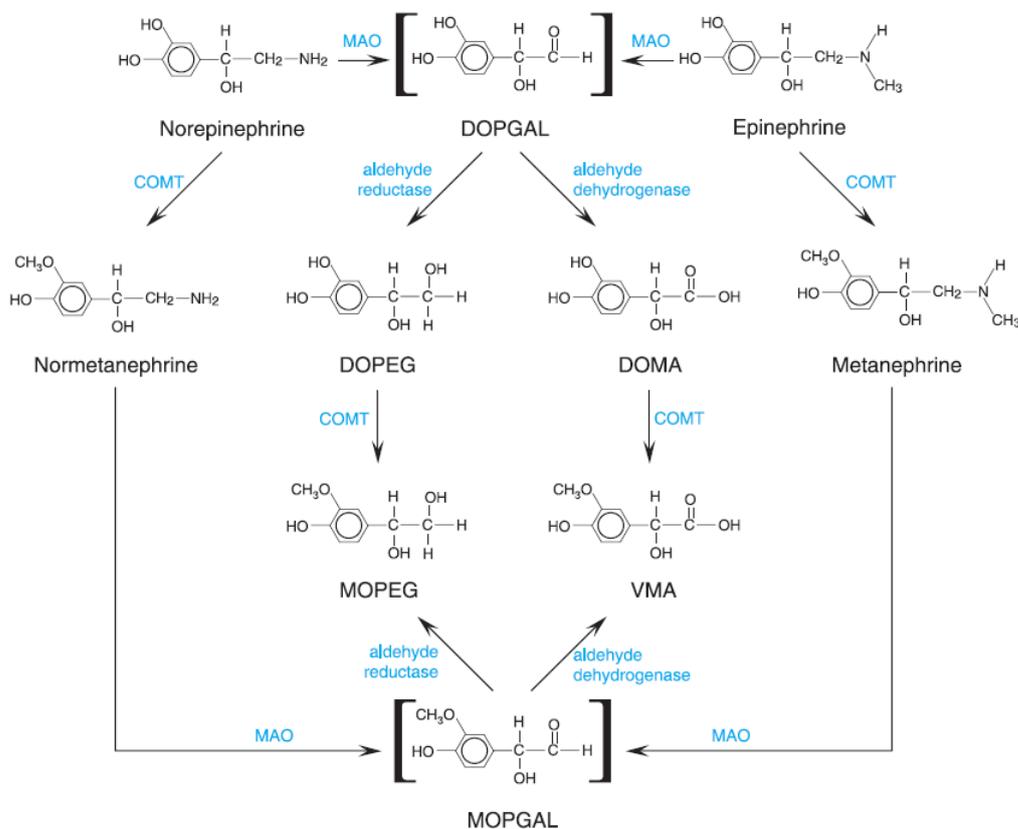


FIGURE 6–6 Metabolism of catecholamines. Norepinephrine and epinephrine are first oxidatively deaminated by monoamine oxidase (MAO) to 3,4-dihydroxyphenylglycoaldehyde (DOPGAL) and then either reduced to 3,4-dihydroxyphenylethylene glycol (DOPEG) or oxidized to 3,4-dihydroxymandelic acid (DOMA). Alternatively, they can be methylated initially by catechol-*O*-methyltransferase (COMT) to normetanephrine and metanephrine, respectively. Most of the products of either enzyme then are metabolized by the other enzyme to form the major excretory products in blood and urine, 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol (MOPEG or MHPG) and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (vanillylmandelic acid, VMA). Free MOPEG is largely converted to VMA. The glycol and, to some extent, the *O*-methylated amines and the catecholamines may be conjugated to the corresponding sulfates or glucuronides.

displays a completely different profile of pharmacological inhibition. Other members of this family are OCT1 and OCT2 (*see* Chapter 2). In addition to catecholamines, OCT1-3 can transport other organic cations, including 5-HT, histamine, choline, spermine, guanidine, and creatinine.

RELEASE OF CATECHOLAMINES Details of excitation-secretion coupling in sympathetic neurons and the adrenal medulla are not completely known. The triggering event is the entry of Ca^{2+} , which results in the exocytosis of the granular contents, including NE or Epi, ATP, some neuroactive peptides or their precursors, chromogranins, and *DBH*. Ca^{2+} -triggered secretion involves interaction of molecular scaffolding proteins and fusion proteins, leading to docking of granules at the plasma membrane and thence to secretion (*see* Figure 6–5).

Prejunctional Regulation of Norepinephrine Release

The release of the three sympathetic cotransmitters (catecholamine, ATP, NPY; *see* Figure 6–5) can be modulated by prejunctional autoreceptors and heteroreceptors. Following their release from sympathetic terminals, all three cotransmitters—NE, NPY, and ATP—can feedback on prejunctional receptors to inhibit the subsequent exocytosis. The α_{2A} and α_{2C} adrenergic receptors are the principal prejunctional receptors that inhibit sympathetic neurotransmitter release; the α_{2B} adrenergic receptors also may inhibit transmitter release at selected sites. Antagonists of this receptor, in turn, can enhance the electrically-evoked release of sympathetic neurotransmitter. NPY, acting on Y_2 receptors, and ATP-derived adenosine, acting on P1 receptors, also can inhibit sympathetic

Table 6-5

Characteristics of Transporters for Endogenous Catecholamines

Type of Transporter	Substrate Specificity	Tissue	Region/Cell Type	Inhibitors
<i>Neuronal</i> NET	DA > NE > Epi	All sympathetically innervated tissue Adrenal medulla Liver	Sympathetic nerves Chromaffin cells Capillary endothelial cells Syncytiotrophoblast	Desipramine, cocaine, nisoxetine
DAT	DA >> NE > Epi	Kidney Stomach Pancreas	Endothelium Parietal and endothelial cells Pancreatic duct	Cocaine, imazindol
<i>Nonneuronal:</i> OCT 1	DA ≈ Epi >> NE	Liver Intestine Kidney (not human)	Hepatocytes Epithelial cells Distal tubule	Isocyanines, corticosterone
OCT 2	DA >> NE > Epi	Kidney Brain	Medullary proximal and distal tubules Glial cells of DA-rich regions, some nonadrenergic neurons	Isocyanines, corticosterone
ENT (OCT 3)	Epi >> NE > DA	Liver Brain Heart Blood vessels Kidney Placenta Retina	Hepatocytes Glial cells, others Myocytes Endothelial cells Cortex, proximal and distal tubules Syncytiotrophoblast (basal membrane) Photoreceptors, ganglion amacrine cells	Isocyanines, corticosterone, <i>O</i> -methyl-isoproterenol

ABBREVIATIONS: NET, norepinephrine transporter, originally known as uptake 1; DAT, dopamine transporter; ENT (OCT3), extraneuronal transporter, originally known as uptake 2; OCT1, OCT2, organic cation transporters; Epi, epinephrine; NE, norepinephrine; DA, dopamine.

neurotransmitter release. Numerous heteroreceptors on sympathetic nerve varicosities also inhibit the release of sympathetic neurotransmitters; these include: M₂ and M₄ muscarinic, 5-HT, PGE₂, histamine, enkephalin, and DA receptors. Enhancement of sympathetic neurotransmitter release can be produced by activation of β₂ adrenergic receptors, angiotensin II receptors, and nACh receptors. All these receptors are targets for agonists and antagonists.

TERMINATION OF THE ACTIONS OF CATECHOLAMINES The actions of NE and Epi are terminated by (1) reuptake into nerve terminals by NET; (2) dilution by diffusion out of the junctional cleft and uptake at end organs and extraneuronal sites by ENT, OCT1, and OCT2. Subsequent to uptake, the catecholamines are subject to metabolic transformation by MAO and catechol-*O*-methyltransferase (COMT). In addition, catecholamines are metabolized by sulfotransferases (see Chapter 3). Termination of action by a powerful degradative enzymatic pathway, such as that provided by AChE in cholinergic transmission, is absent from the adrenergic system. Inhibitors of neuronal reuptake of catecholamines (*e.g.*, cocaine, imipramine) potentiate the effects of the

neurotransmitter, whereas inhibitors of MAO and COMT have relatively little effect, demonstrating the predominant role of uptake in termination of effect. However, MAO metabolizes transmitter that is released within the nerve terminal cytosol. COMT, particularly in the liver, plays a major role in the metabolism of endogenous circulating and administered catecholamines.

Both MAO and COMT are distributed widely throughout the body, including the brain; the highest concentrations of each are in the liver and the kidney. However, little or no COMT is found in sympathetic neurons. In the brain, there is also no significant COMT in presynaptic terminals, but it is found in some postsynaptic neurons and glial cells. In the kidney, COMT is localized in proximal tubular epithelial cells, where DA is synthesized, and is thought to exert local diuretic and natriuretic effects. The physiological substrates for COMT include L-dopa, all three endogenous catecholamines (DA, NE, and Epi), their hydroxylated metabolites, catecholestrogens, ascorbate, and dihydroxyindolic intermediates of melanin. MAO and COMT are differentially localized: MAO associated chiefly with the outer surface of mitochondria, COMT largely cytosolic. These factors help to determine the primary metabolic pathways followed by catecholamines in various circumstances and to explain effects of certain drugs. Two different isozymes of MAO (MAO-A and MAO-B) are found in widely varying proportions in different cells in the CNS and in peripheral tissues. In the periphery, MAO-A is located in the syncytiotrophoblast layer of term placenta and liver, whereas MAO-B is located in platelets, lymphocytes, and liver. In the brain, MAO-A is located in all regions containing catecholamines, with the highest abundance in the locus ceruleus. MAO-B, on the other hand, is found primarily in regions that are known to synthesize and store serotonin. MAO-B is most prominent in the nucleus raphe dorsalis but also in the posterior hypothalamus and in glial cells in regions known to contain nerve terminals. MAO-B is also present in osteocytes around blood vessels.

Selective inhibitors of these two isozymes are available (see Chapter 17). Irreversible antagonists of MAO (e.g., phenelzine, tranylcypromine, and isocarboxazid) enhance the bioavailability of tyramine contained in many foods by inhibiting MAO-A; tyramine-induced NE release from sympathetic neurons may lead to markedly increased blood pressure (hypertensive crisis); selective MAO-B inhibitors (e.g., selegiline) or reversible MAO-A-selective inhibitors (e.g., moclobemide) are less likely to cause this potential interaction. MAO inhibitors are useful in the treatment of Parkinson's disease and mental depression (see Chapters 17 and 20).

Most of the Epi and NE that enters the circulation—from the adrenal medulla, sympathetic discharge or exogenous administration—is methylated by COMT to metanephrine or normetanephrine, respectively (Figure 6–6). NE that is released intraneuronally by drugs such as reserpine is deaminated initially by MAO and the aldehyde is reduced by aldehyde reductase or oxidized by aldehyde dehydrogenase. 3-Methoxy-4-hydroxymandelic acid [generally but incorrectly called vanillylmandelic acid (VMA)] is the major metabolite of catecholamines excreted in the urine. The corresponding product of the metabolic degradation of DA, which contains no hydroxyl group in the side chain, is homovanillic acid (HVA). Other metabolic reactions are described in Figure 6–6. Measurement of the concentrations of catecholamines and their metabolites in blood and urine is useful in the diagnosis of pheochromocytoma, a catecholamine-secreting tumor of the adrenal medulla/chromaffin tissue.

Inhibitors of MAO (e.g., pargyline and nialamide) can cause an increase in the concentration of NE, DA, and 5-HT in the brain and other tissues accompanied by a variety of pharmacological effects. No striking pharmacological action in the periphery can be attributed to the inhibition of COMT. However, the COMT inhibitors entacapone and tocaptopone are efficacious in the therapy of Parkinson's disease (see Chapter 20).

CLASSIFICATION OF ADRENERGIC RECEPTORS Understanding the diverse effects of the catecholamines and sympathomimetic agents requires understanding the properties of the different types of adrenergic receptors and their distribution on various tissues and organs (Tables 6–1, 6–5, 6–6, 6–7, and 10–6).

MOLECULAR BASIS OF ADRENERGIC RECEPTOR FUNCTION Adrenergic receptors are divided into two main classes, α and β , and thence into subclasses. All of the adrenergic receptors are GPCRs that link to heterotrimeric G proteins, each receptor showing a preference for a particular class of G proteins, that is, α_1 to G_q , α_2 to G_i , and all β to G_s (Table 6–6). The responses that follow activation of adrenergic receptors result from G protein-mediated effects on the generation of second messengers and on the activity of ion channels.

β ADRENERGIC RECEPTORS

β Receptors regulate numerous functional responses, including heart rate and contractility, smooth muscle relaxation, and multiple metabolic events (Table 6–1). All three of the β receptor

Table 6-6

Characteristics of Subtypes of Adrenergic Receptors*

Receptor	Agonists	Antagonists	Tissue	Responses
α_1^\dagger	Epi \geq NE \gg Iso Phenylephrine	Prazosin	Vascular smooth muscle GU smooth muscle Liver [‡] Intestinal smooth muscle Heart	Contraction Contraction Glycogenolysis; gluconeogenesis Hyperpolarization and relaxation Increased contractile force; arrhythmias
α_2^\dagger	Epi \geq NE \gg Iso Clonidine	Yohimbine	Pancreatic islets (β cells) Platelets Nerve terminals Vascular smooth muscle	Decreased insulin secretion Aggregation Decreased release of NE Contraction
β_1	Iso $>$ Epi = NE Dobutamine	Metoprolol CGP 20712A	Juxtaglomerular cells Heart	Increased renin secretion Increased force and rate of contraction and AV nodal conduction velocity
β_2	Iso $>$ Epi \gg NE Terbutaline	ICI 118551	Smooth muscle (vascular, bronchial, GI, and GU) Skeletal muscle Liver [‡]	Relaxation Glycogenolysis; uptake of K^+ Glycogenolysis; gluconeogenesis
β_3^\S	Iso = NE $>$ Epi BRL 37344	ICI 118551 CGP 20712A	Adipose tissue	Lipolysis

ABBREVIATIONS: Epi, epinephrine; NE, norepinephrine; Iso, isoproterenol; GI, gastrointestinal; GU, genitourinary.

*This table provides examples of drugs that act on adrenergic receptors and of the location of subtypes of adrenergic receptors.

[†]At least three subtypes each of α_1 and α_2 adrenergic receptors are known, but distinctions in their mechanisms of action have not been clearly defined.

[‡]In some species (e.g., rat), metabolic responses in the liver are mediated by α_1 adrenergic receptors, whereas in others (e.g., dog) β_2 adrenergic receptors are predominantly involved. Both types of receptors appear to contribute to responses in human beings.

[§]Metabolic responses in adipocytes and certain other tissues with atypical pharmacological characteristics may be mediated by this subtype of receptor. Most β adrenergic receptor antagonists (including propranolol) do not block these responses.

Table 6-7

Adrenergic Receptors and Their Effector Systems

Adrenergic Receptor	G Protein	Examples of Some Biochemical Effectors
β_1	G_s	\uparrow adenylyl cyclase, \uparrow L-type Ca^{2+} channels
β_2	G_s	\uparrow adenylyl cyclase
β_3	G_s	\uparrow adenylyl cyclase
α_1 Subtypes	G_q	\uparrow phospholipase C
	G_q	\uparrow phospholipase D
	$G_q, G_i/G_o$	\uparrow phospholipase A_2
	G_q	? \uparrow Ca^{2+} channels
α_2 Subtypes	G_q	\downarrow adenylyl cyclase
	G_i (1, 2, or 3)	\uparrow K^+ channels
	G_o	\downarrow Ca^{2+} channels (L- and N-type)
	?	\uparrow PLC, PLA_2

subtypes (β_1 , β_2 , and β_3) couple to G_s and activate adenylyl cyclase (Table 6–6). Thus, stimulation of β adrenergic receptors leads to the accumulation of cyclic AMP, activation of PKA, and altered function of numerous cellular proteins as a result of their phosphorylation (see Chapter 1). In addition, G_s can enhance directly the activation of voltage-sensitive Ca^{2+} channels in the plasma membrane of skeletal and cardiac muscle. Catecholamines promote β receptor feedback regulation, i.e., desensitization and receptor down-regulation, and β receptors differ in the extent to which they undergo such regulation, with the β_2 receptor being the most susceptible. β_1 , β_2 , and β_3 receptors may differ in their signaling pathways and subcellular location in experimental systems, and coupling to G_i is possible, probably due to subtype-selective association with intracellular scaffolding and signaling proteins. The activation of PKA by cyclic AMP and the importance of compartmentation of components of the cyclic AMP pathway are discussed in Chapter 1.

α ADRENERGIC RECEPTORS

The α_1 receptors (α_{1A} , α_{1B} , and α_{1D}) and α_2 receptors (α_{2A} , α_{2B} , and α_{2C}) are GPCRs. α_2 receptors couple to a variety of effectors (Table 6–6), generally inhibiting adenylyl cyclase and activating G protein-gated K^+ channels, resulting in membrane hyperpolarization (possibly via Ca^{2+} -dependent processes or from direct interaction of liberated $\beta\gamma$ subunits with K^+ channels). α_2 receptors also can inhibit voltage-gated Ca^{2+} channels, an effect mediated by G_o . Other second-messenger systems linked to α_2 -receptor activation include acceleration of Na^+/H^+ exchange, stimulation of phospholipase $C_{\beta 2}$ activity and arachidonic acid mobilization, increased phosphoinositide hydrolysis, and increased intracellular availability of Ca^{2+} . The latter is involved in the smooth muscle-contracting effect of α_2 adrenergic receptor agonists. The α_{2A} receptor plays a major role in inhibiting NE release from sympathetic nerve endings and suppressing sympathetic outflow from the brain, leading to hypotension. In the CNS, α_{2A} receptors, the most dominant adrenergic receptor, probably produce the antinociceptive effects, sedation, hypothermia, hypotension, and behavioral actions of α_2 agonists. The α_{2B} receptor is the main receptor mediating α_2 -induced vasoconstriction, whereas the α_{2C} receptor is the predominant receptor inhibiting the release of catecholamines from the adrenal medulla and modulating DA neurotransmission in the brain.

Stimulation of α_1 receptors results in the regulation of multiple effector systems, primarily activation of the G_q -PLC β -IP $_3$ - Ca^{2+} pathway and the activation of other Ca^{2+} - and calmodulin-sensitive pathways and the activation of PKC. PKC phosphorylates many substrates, including membrane proteins such as channels, pumps, and ion-exchange proteins (e.g., Ca^{2+} -transport ATPase). These effects presumably lead to regulation of various ion conductances. α_1 -receptor stimulation of phospholipase A_2 leads to the release of free arachidonate, which is then metabolized via the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways to the bioactive prostaglandins and leukotrienes, respectively (see Chapter 25). Stimulation of phospholipase A_2 activity by various agonists (including Epi acting at α_1 receptors) is found in many tissues, suggesting that this effector is physiologically important. Phospholipase D hydrolyzes phosphatidylcholine to yield phosphatidic acid (PA). Although PA itself may act as a second messenger by releasing Ca^{2+} from intracellular stores, it also is metabolized to the second messenger DAG. Phospholipase D is an effector for ADP-ribosylating factor (ARF), suggesting that phospholipase D may play a role in membrane trafficking. Finally, some evidence in vascular smooth muscle suggests that α_1 receptors are capable of regulating a Ca^{2+} channel via a G protein.

In most smooth muscles, the increased concentration of intracellular Ca^{2+} ultimately causes contraction as a result of activation of Ca^{2+} -sensitive protein kinases such as the calmodulin-dependent myosin light-chain kinase; phosphorylation of the light chain of myosin is associated with the development of tension. In contrast, the increased concentration of intracellular Ca^{2+} that results from stimulation of α_1 receptors in GI smooth muscle causes hyperpolarization and relaxation by activation of Ca^{2+} -dependent K^+ channels. The α_{1A} receptor is the predominant receptor causing vasoconstriction in many vascular beds, including the mammary, mesenteric, splenic, hepatic, omental, renal, pulmonary, and epicardial coronary arteries. It is also the predominant subtype in the vena cava and the saphenous and pulmonary veins. Together with the α_{1B} receptor subtype, its activation promotes cardiac growth. The α_{1B} receptor subtype is the most abundant subtype in the heart, whereas the α_{1D} receptor subtype is the predominant receptor causing vasoconstriction in the aorta. Some evidence suggests that α_{1B} receptors mediate behaviors such as reaction to novelty and exploration and are involved in behavioral sensitizations and in the vulnerability to addiction (see Chapter 23).

Localization of Adrenergic Receptors—Presynaptically located α_2 and β_2 receptors fulfill important roles in the regulation of neurotransmitter release from sympathetic nerve endings (see above). Presynaptic α_2 receptors also may mediate inhibition of release of neurotransmitters other than NE in the central and peripheral nervous systems. Both α_2 and β_2 receptors are located

on many types of neurons in the brain. In peripheral tissues, postsynaptic α_2 receptors are found in vascular and other smooth muscle cells (where they mediate contraction), adipocytes, and many types of secretory epithelial cells (intestinal, renal, endocrine). Postsynaptic β_2 receptors are found in the myocardium (where they mediate contraction) as well as on vascular and other smooth muscle cells (where they mediate relaxation). Both α_2 and β_2 receptors may be situated at sites that are relatively remote from nerve terminals releasing NE. Such extrajunctional receptors typically are found on vascular smooth muscle cells and blood elements (platelets and leukocytes) and may be activated preferentially by circulating catecholamines, particularly Epi. In contrast, α_1 and β_1 receptors appear to be located mainly in the immediate vicinity of sympathetic adrenergic nerve terminals in peripheral target organs, strategically placed to be activated during stimulation of these nerves. These receptors also are distributed widely in the mammalian brain.

The cellular distributions of the three α_1 and three α_2 receptor subtypes still are incompletely understood. Recent findings indicate that α_{2A} subtype functions as a presynaptic autoreceptor in central noradrenergic neurons.

REFRACTORINESS TO CATECHOLAMINES Exposure of catecholamine-sensitive cells and tissues to adrenergic agonists causes a progressive diminution in their capacity to respond to such agents. This phenomenon, variously termed *refractoriness*, *desensitization*, downregulation, or *tachyphylaxis*, can limit the therapeutic efficacy and duration of action of catecholamines and other agents (see Chapter 1).

PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS

Each step in neurotransmission (Figures 6–2, 6–3, and 6–5) represents a potential point of therapeutic intervention. This is depicted in the diagrams of the cholinergic and adrenergic terminals and their postjunctional sites (Figures 6–3 and 6–5). Drugs that affect processes involved in each step of transmission at both cholinergic and adrenergic junctions are summarized in Table 6–7.

OTHER AUTONOMIC NEUROTRANSMITTERS

Both central and peripheral neurons generally contain more than one transmitter substance (see Chapter 12). The anatomical separation of the parasympathetic and sympathetic components of the ANS and the actions of ACh and NE provide the essential framework for studying autonomic function, but a host of other chemical messengers (e.g., purines, eicosanoids, NO, peptides) also modulate or mediate responses in the ANS. ATP and ACh can coexist in cholinergic vesicles; ATP, NPY, and catecholamines are found within storage granules of sympathetic nerves and the adrenal medulla. Many peptides are found in the adrenal medulla, nerve fibers, or ganglia of the ANS or in the structures that are innervated by the ANS, including the enkephalins, substance P and other tachykinins, somatostatin, gonadotropin-releasing hormone, cholecystokinin, calcitonin gene-related peptide, galanin, pituitary adenyl cyclase-activating peptide, VIP, chromogranins, and NPY. Some of the orphan GPCRs discovered in the course of genome-sequencing projects may represent receptors for undiscovered peptides or other cotransmitters. The evidence for widespread transmitter function in the ANS is substantial for VIP and NPY. ATP and its metabolites may act postsynaptically and exert presynaptic modulatory effects on transmitter release via P2 receptors and receptors for adenosine. In addition to acting as a cotransmitter with NE, ATP may be a cotransmitter with ACh in certain postganglionic parasympathetic nerves, for example, in the urinary bladder. NPY is colocalized and coreleased with NE and ATP in most peripheral sympathetic nerves, especially those innervating blood vessels. Thus, NPY, together with NE and ATP, may be the third sympathetic cotransmitter. The functions of NPY include (1) direct postjunctional contractile effects; (2) potentiation of the contractile effects of the other sympathetic cotransmitters; and (3) inhibitory modulation of the nerve stimulation-induced release of all three sympathetic cotransmitters.

VIP and ACh coexist in peripheral autonomic neurons, and it seems likely that VIP is a parasympathetic cotransmitter in certain locations, such as the nerves regulating GI sphincters.

NANC TRANSMISSION BY PURINES Autonomic neurotransmission may be nonadrenergic and noncholinergic (NANC). The existence of purinergic neurotransmission in the GI tract, genitourinary tract, and certain blood vessels is compelling: ATP fulfills the criteria for a neurotransmitter. Adenosine, generated from the released ATP by ectoenzymes and releasable nucleotidases, acts as a modulator, causing feedback inhibition of release of the transmitter. Purinergic receptors may be divided into the adenosine (P1) receptors and ATP receptors (P2X and P2Y receptors); both P1 and P2 receptors have various subtypes. Methylxanthines such as caffeine and

theophylline preferentially block adenosine receptors (see Chapter 27). The P1 and P2Y receptors mediate their responses *via* G proteins; P2X receptors are a subfamily of ligand-gated ion channels.

ENDOTHELIUM-DERIVED FACTORS AND NITRIC OXIDE Intact endothelium is necessary to achieve vascular relaxation in response to ACh. This inner cellular layer of the blood vessel now is known to modulate autonomic and hormonal effects on the contractility of blood vessels. In response to a variety of vasoactive agents and even physical stimuli, the endothelial cells release a short-lived vasodilator called *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), now known to be NO. Products of inflammation and platelet aggregation (*e.g.*, 5-HT, histamine, bradykinin, purines, thrombin) exert all or part of their actions by stimulating NO production. Endothelium-dependent relaxation is important in a variety of vascular beds, including the coronary circulation. Activation of receptors linked to the G_q -PLC-IP₃ pathway on endothelial cells mobilizes stored Ca²⁺, activates endothelial NO synthase, and promotes NO production. NO diffuses to the underlying smooth muscle and induces relaxation of vascular smooth muscle by activating the soluble guanylyl cyclase, which increases cyclic GMP concentrations. Nitrate vasodilators used to lower blood pressure or to treat ischemic heart disease act as NO donors (*see* Chapter 31). NO also is released from certain nerves (*nitroergic*) innervating blood vessels and smooth muscles of the GI tract. NO has a negative inotropic action on the heart. Alterations in the production or action of NO may affect a number of conditions such as atherosclerosis and septic shock.

NO is synthesized from L-arginine and molecular oxygen by Ca²⁺-calmodulin-sensitive *nitric oxide synthase* (NOS). There are three known forms of this enzyme. One form (eNOS) is constitutive, residing in the endothelial cell and synthesizing NO over short periods in response to receptor-mediated increases in cellular Ca²⁺. A second form (nNOS) is responsible for the Ca²⁺-dependent NO synthesis in neurons. The third form of NOS (iNOS) is induced after activation of cells by cytokines and bacterial endotoxins. Once expressed, iNOS binds Ca²⁺ tightly, is independent of fluctuations in [Ca²⁺]_i, and synthesizes NO for long periods of time. This inducible, high-output form is responsible for the toxic manifestations of NO. Glucocorticoids inhibit the expression of inducible, but not constitutive, forms of NOS in vascular endothelial cells. However, other endothelium-derived factors also may be involved in vasodilation and hyperpolarization of the smooth muscle cell. NOS inhibitors might have therapeutic benefit in septic shock and neurodegenerative diseases. Conversely, diminished production of NO by the endothelial cell layer in atherosclerotic coronary arteries may contribute to the risk of myocardial infarction.

For a complete Bibliographical listing see Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., or Goodman & Gilman Online at www.accessmedicine.com.
