
SECCION II:

CAPITULO 7

DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS.

Malgor - Valsecia

Las drogas parasimpaticomiméticas poseen como actividad farmacológica principal la de activar directa o indirectamente los receptores colinérgicos muscarínicos del sistema parasimpático. Es decir que estimulan la unión neuroefectora de este sistema. Por lo tanto su acción fundamental se asemeja o es similar a los efectos de la estimulación parasimpática. De allí su denominación de parasimpaticomiméticos.

Comprende los siguientes grupos de fármacos: -Esteres de la colina (carbacol, betancol, metacolina y acetilcolina).

-Alcaloides colinomiméticos (pilocarpina, arecolina, muscarina).

-Agentes anticolinesterasas (de acción reversible y de acción irreversible)

MECANISMO DE ACCIÓN: Los ésteres de la colina son drogas agonistas de acción directa capaces de estimular los receptores muscarínicos o postsinápticos del parasimpático. Las acciones farmacológicas y sus usos terapéuticos dependen básicamente del conocimiento de la ubicación de dichos receptores y de las acciones que se generan con su estimulación. Dichas acciones se encuentran especificadas en el cuadro correspondiente. Los alcaloides colinomiméticos son también agonistas de acción directa. Los agentes anticolinesterasa de acción reversible e irreversible producen sus efectos primarios parasimpaticomiméticos por inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. Ello produce una

acumulación de acetilcolina endógena en las sinapsis colinérgicas y en la unión neuroefectora. Por eso se los denomina también estimulantes colinérgicos de acción indirecta.

La activación de los receptores muscarínicos desencadena diferentes mecanismos dependiendo del subtipo de receptor y de su ubicación. Los receptores colinérgicos en el músculo cardíaco por ejemplo producen luego de su activación una inhibición de la adenilciclasa y como consecuencia una disminución del AMPc disponible y de la actividad de proteinasas dependientes de AMPc. Ello ocasiona apertura de canales de potasio y una corriente de hiperpolarización en el nódulo S-A, A-V con la producción de bradicardia. El efecto inotrópico negativo se relaciona con cambios paralelos en los canales de Ca^{++} .

En otros tejidos o células que se encuentran bajo la influencia parasimpática se desarrollan mecanismos intracelulares diferentes. Así por ejemplo en algunos músculos lisos, la interacción del receptor con el agonista colinérgico altera los niveles de otros segundos mensajeros como el GMPc, IP3 o DAG con participación de proteínas reguladoras Gi o Gs. La activación con la proteína Gs, estimulatoria, activa fosfolipasa C que actuando sobre los fosfoinosítoles de la membrana da origen a IP3 y DAG, el IP3 moviliza Ca^{++} intracelular y desencadena fenómenos dependientes de Ca^{++} como contracción de músculo liso, secreción glandular, etc.

UBICACION DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y NICOTINICOS Y RESPUESTA DE LOS ORGANOS EFECTORES A SU ESTIMULACION

TIPO : muscarinicos	LOCALIZACION	RESPUESTA	BLOQUEADO POR
MUSCULOS LISOS	Músculo circular o esfínter del iris	Estimulación, contracción:miosis	ATROPINA
	Músculo ciliar	Contracción para visión cercana	ATROPINA
	Músculo liso arteriolar	Relajación Vasodilatación	ATROPINA
	Músculo liso bronquial	Estimulación Broncoconstricción	ATROPINA
	Músculo liso G-I motilidad, tono esfínteres:	Incremento de la contracción relajación	ATROPINA
	Vejiga urinaria: Detrusor: Trigono y esfínter	contracción relajación	ATROPINA
	Uréteres	Contracción	ATROPINA
	Vesícula biliar y conductos	Estimulación Contracción	ATROPINA
	Contractilidad Nódulo A-V Nódulo sinusal Conductibilidad Consumo de O ₂	Disminución m.veloc.conduc. Dis-Bra-dicardia Disminución Disminución	ATROPINA
	Secrec.bronquiales secreción gastrica secrec.intestinal secreción salival secreción pancreática secreción naso-faríngea secreción sudorípara secreción lagrimal	Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento Incremento	ATROPINA
HÍGADO	hepatocitos	estimula síntesis de glucógeno	-----
ORG. SEXUALES	sexo masculino	erección	-----

NICOTINICOS	Ganglio autónomo	Estimulación	gangliopléjicos
	Placa neuromuscular	Estimulación	tubocurarina

A su vez, el DAG regula la actividad de enzimas que provocan fosforilaciones capaces de activar canales iónicos y otras enzimas ligadas al Ca^{++} . Los ésteres de la colina también producen un incremento del GMPc.

En resumen, los ésteres de la colina desarrollan sus acciones colinérgicas imitando a la acetilcolina en la activación de los receptores muscarínicos y las drogas anticolinesterasa por incremento de la concentración de acetilcolina en las uniones neuroefectoras.

La acetilcolinesterasa es una proteína de PM 320.000 daltons, que se encuentra en altas concentraciones en las uniones colinérgicas.

Es una enzima extremadamente activa que hidroliza a la acetilcolina en menos de un milisegundo. Los inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa actúan de la siguiente manera: el edrofonio se liga al sitio aniónico de la enzima, por uniones lábiles tipo fuerzas de Van Der Waals, impide el acceso de la acetilcolina y su efecto dura 5-10 minutos ya que es a su vez rápidamente hidrolizado. La neostigmina y prostigmina se ligan a la enzima en ambos sitios activos (aniónico y esteárico) y sufre hidrólisis en 2 etapas análogo a la acetilcolina, de tal manera que la enzima perma-

nece inhibida por mucho más tiempo: 1-6 horas.

Los órganofosforados, solo se unen al sitio esteárico por medio de una unión covalente sumamente estable, de tal manera que sufren una muy lenta metabolización por la enzima. La inhibición de la acetilcolinesterasa dura cientos de horas y además sufre un proceso llamado "envejecimiento" de la unión, por el cual la misma se hace cada vez más firme y estable.

Debe tenerse en cuenta especialmente a los llamados receptores muscarínicos selectivos cuya presencia indica una heterogeneidad en la constitución de dichos receptores para regular funciones diferentes. La estimulación o el bloqueo de estos receptores selectivos abre un nuevo campo en la terapéutica farmacológica del SNA.

FARMACOCINETICA: Los distintos ésteres de la colina presentan una relación estructura química-actividad farmacológica y parámetros farmacocinéticos ligeramente diferentes entre sí.

La **metacolina** es la acetilbetametilcolina. Solo se diferencia de la acetilcolina por la presencia de un grupo metilo. Es biotransformada, al igual que la acetilcolina por la acetilcolinesterasa, pero a una velocidad menor que para la acetilcolina. Además no es metabolizada por la pseudocolinesterasa. Posee también una escasa acción nicotínica y efectos muscarínicos marcados sobre aparato cardiovascular, tracto gastrointestinal y árbol urinario.

El **carbacol y el betancol** son ésteres carbamílicos de la colina. Poseen un grupo amínico en vez de un metilo terminal. Son totalmente resistentes a la acetilcolinesterasa y a la pseudocolinesterasa plasmática, por eso su mayor duración de acción y vida media más prolongada, que los hace más útiles en la terapéutica. Del análisis general de sus acciones farmacológicas puede destacarse que el carbacol y betancol poseen mayores acciones colinérgicas sobre el aparato gastrointestinal y el árbol urinario. En cambio sus acciones cardiovasculares son de menor intensidad. El carbacol posee además efectos nicotínicos a nivel ganglionar.

ACCIONES FARMACOLOGICAS: Los agentes anticolinesterasas son alcoholes, con un

amonio cuaternario (edrofonio), ésteres de amonio terciario (neostigmina) o derivados orgánicos del fósforo (ecotiofato).

La fisostigmina es una amina terciaria de gran liposolubilidad por lo que se absorbe con facilidad por todas las vías y pasa al SNC. Los órganofosforados son también muy liposolubles por lo que su absorción es amplia por piel, pulmones, tracto gastrointestinal y conjuntiva. El malathion se metaboliza en mayor proporción en el organismo, en comparación con el parathion, por ejemplo, por lo que es relativamente menos peligroso en casos de intoxicación. Todos los órganos fosforados, con la excepción del ecotiofato, se distribuyen ampliamente en el organismo.

Acciones sobre el aparato cardiovascular:

La acetilcolina produce vasodilatación arteriolar y descenso de la presión arterial. El mecanismo posiblemente se relacione con la liberación del factor de relajación endotelial (EDRF - óxido nítrico) luego de la activación de receptores muscarínicos del músculo liso. Este efecto, es particularmente evidente con metacolina. Se observa aumento de flujos sanguíneos en distintos órganos y también en vasos pulmonares y coronarias.

Los ésteres de la colina, también desarrollan un efecto inotrópico negativo sobre todo en las aurículas. Este efecto es evidente en mayor proporción si previamente la contractilidad se halla incrementada por acción adrenérgica, y se debería parcialmente a la inhibición de la actividad de la adenilciclase.

Los agentes colinérgicos también producen bradicardia. Cada impulso cardíaco se inicia por la despolarización espontánea del marcapaso en el nódulo S-A. Ello ocurre principalmente por una disminución progresiva de la conductancia al K^+ , que luego de pasar un umbral crítico se propaga iniciando un potencial de acción, que llega hasta el nódulo A-V, pasa a las ramas del haz de His y finalmente a los ventrículos a través de las fibras de Purkinje. La acetilcolina y la metacolina producen bradicardia por hiperpolarización y consecutivo aumento del umbral de despolarización en el músculo cardíaco. La atropina bloquea estos efectos y puede desencadenar taquicardia.

Los ésteres de la colina también producen una disminución de la conductibilidad, principalmente A-V, por eso un gran estímulo colinérgico o la sobredosis de drogas parasimpa-

ticomiméticas puede provocar bloqueos cardíacos parciales y totales.

CLASIFICACION DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS

I. ESTERES DE LA COLINA: (Colinérgicos de acción directa sobre los receptores de células efectoras)

- a. Acetilcolina
- b. Metacolina
- c. Carbacol
- d. Betancol

II. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA o agentes anticolinesterasas (colinérgicos de acción indirecta, potencian la acetilcolina endógena)

A. De acción reversible

Neostigmia (Prostigmin)	
Fisostigmia (Eserina)	
Piridostigmia (Mestinon)	Edrofonio
(Tensilon)	
Ambenonium (Mytelase)	

B. De acción irreversible (compuestos organofosforados)

Ecotiofato (Fosfolina)
Diisopropilfluorofosfato (DFP)
Tetraetilpicrofosfato (TEPP)
Tabun, Sarin, Soman (Gases nervinos, de guerra)
Malathion
Parathion
Paraoxon

III. ALCALOIDES COLINOMIMETICOS (de acción directa en receptores colinérgicos de células efectoras)

Pilocarpina (Pilocarpus Jarobando)
Muscarina (Amanita Muscaria)
Arecolina

Fisiológicamente la acetilcolina actuando sobre receptores muscarínicos pre y postsinápticos tiene la función de modular o deprimir la respuesta del aparato cardiovascular a las catecolaminas a través de una efectiva y recíproca acción reguladora.

Como dijimos, los efectos del carbacol y el betancol sobre el aparato cardiovascular son leves en comparación con la metacolina y la acetilcolina.

Acciones sobre el tracto gastrointestinal: Los agentes colinérgicos producen un incremento de la actividad muscular lisa de todo el tracto gastrointestinal. En tal sentido desarrollan un incremento del tono y del peristaltismo gastrointestinal. Además se incrementan las secreciones de todos los jugos intestinales. Todos los agentes colinérgicos estimulan con potencia similar las mencionadas acciones.

Acciones sobre el tracto urinario: Efectos similares sobre el músculo liso del árbol urinario se desarrollan por la acción de los agentes colinérgicos. Existe sin embargo una mayor potencia por parte del carbacol y el betancol que en forma selectiva estimulan la actividad muscular lisa de uréteres y vejiga (peristaltismo ureteral y del detrusor de la vejiga). El trigono y el esfínter externo vesical se relajan y la presión miccional voluntaria aumenta, disminuyendo la capacidad de la vejiga.

Efectos sobre glándulas exocrinas: Las secreciones de las glándulas salivales, sudoríparas, traqueobronquiales, lagrimales y digestivas en general se incrementan por la acción de los fármacos colinérgicos. Dichos efectos pueden ser muy evidentes en caso de sobredosis o de intoxicación con parasimpaticomiméticos.

Efectos sobre el aparato respiratorio: El músculo liso del árbol bronquial posee receptores muscarínicos que cuando se activan por la estimulación colinérgica producen broncoconstricción. Unido al estímulo de la secreción traqueobronquial, estos efectos pueden ser peligrosos en intoxicaciones colinérgicas (sobre todo con organofosforados) y en pacientes con asma bronquial. En tal sentido existe una modulación de la actividad bronquial con la participación de los receptores beta adrenérgicos, broncodilatadores, y muscarínicos colinérgicos, broncoconstrictores. Por eso es racional en terapéutica del asma el uso de estimulantes adrenérgicos beta 2 o anticolinérgicos de acción local como el bromuro de ipratropium, aunque los anticolinérgicos son en general menos efectivos en el tratamiento del asma bronquial.

Acciones sobre ojos: Los agentes colinérgicos instilados como colirios en la conjuntiva producen contracción del músculo circular o esfínter del iris y consecuentemente **miosis**. De la misma manera estimulan la contracción del músculo ciliar produciendo acomodación para la visión cercana. Estos efectos pueden ser útiles para el tratamiento del glaucoma (incremento de la presión intraocular), ya que la miosis produce una apertura del canal de Schlemm y de la base trabecular del músculo ciliar facilitando el drenaje del humor acuoso.

USOS TERAPEUTICOS DE LOS AGENTES PARASIMPATICOMIMETICOS

1.Glaucoma: los agentes colinérgicos son útiles para reducir la presión intraocular del glaucoma primario, de ángulo estrecho o amplio (de acuerdo con la estructura del ángulo por donde drena el humor acuoso). El glaucoma secundario (a infecciones oculares, o secuelas de cirugía o traumatismos del ojo) y el llamado glaucoma congénito son tratados en general quirúrgicamente. En el glaucoma primario de ángulo estrecho, el tratamiento farmacológico se realiza para evitar ataque agudos, profilácticamente, o si el glaucoma agudo ocurre, para disminuir lo más rápidamente posible la presión intraocular. La persistencia del glaucoma puede llevar al daño irreversible del nervio óptico y ceguera consecutiva.

El glaucoma de ángulo abierto, amplio, es habitualmente un cuadro crónico, solo tratable con fármacos. Los siguientes fármacos colinérgicos son usados en el glaucoma, instilados localmente en la conjuntiva: Agentes anticolinesterasa como la fisostigmina al 0.25 o 0.50% de corta duración; o el ecotiofato de 0.03 a 0.25%, de larga duración. También se utiliza la pilocarpina, 2-4% y en casos de resistencia o tolerancia a estos agentes: carbachol 0,70 a 3%; pilocarpina y fisostigmina pueden usarse en combinación.

El descenso de la presión intraocular ocurre por la miosis que libera la entrada al espacio trabecular de los conductos de Schlemm y aumento del flujo de salida del humor acuoso, sobre todo en el glaucoma de ángulo estrecho. En el ataque agudo de glaucoma también se usa acetazolamida (Diamox), un inhibidor de la anhidrasa carbónica que reduce la producción y secreción del humor acuoso y manitol, diurético osmótico, para provocar una pérdida de líquido intraocular.

En el glaucoma crónico además de los agentes colinérgicos, también se utilizan agentes bloqueadores beta adrenérgicos como el timolol, 0.25-0.50% (Proflax Plostim Poentimol) que reducen la producción del humor acuoso.

Como efectos adversos de los colinérgicos en el tratamiento del glaucoma, pueden mencionarse la mayor incidencia de cataratas sobre todo con los de larga duración, visión borrosa con pérdida de la acomodación, iritis congestiva, inflamación pericorneal y cefaleas.

2.Miastenia gravis: Es una enfermedad de autoinmunidad causada por la producción de anticuerpos, antireceptor nicotínico de la placa neuromuscular. La reacción autoinmune produce un incremento de la degradación de los receptores y una reducción marcada de los mismos. La enfermedad produce debilidad muscular, fatigabilidad, y alteraciones de la función muscular estriada. Puede ser grave cuando se afectan los músculos respiratorios. Cursa con períodos de remisiones y exacerbaciones.

La administración de agentes anticolinesterasas como la neostigmina y la piridostigmina, al incrementar la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular, mejora ostensiblemente el cuadro clínico. Las dosis deben determinarse empíricamente de acuerdo a la respuesta, y sin variables por las remisiones o exacerbaciones. El "test" del edrofonio, un agente anticolinesterasa de acción corta e intensa, es un test que ratifica el diagnóstico, si ocurre una clara mejoría del cuadro clínico.

3. Atonía e íleo paralítico de la vejiga urinaria y del intestino: Estos cuadros aparecen en el postoperatorio o en el postparto como complicaciones. La vejiga hipotónica o neurogénica ocurre en casos de traumatismo e injuria de la médula espinal. Los agentes colinérgicos son usados para incrementar el tono, la motilidad y el peristaltismo del estómago, intestino y vejiga. El betancol es el éster de la colina de mayor uso (vía oral o parenteral) y la neostigmina, vía parenteral, el anticolinesterasa más utilizado.

Estos agentes también son utilizados para el tratamiento del **megacolon congénito**, para obtener esos mismos efectos sobre el tono y el peristaltismo intestinal.

4.Aparato cardiovascular: Anteriormente los agentes colinérgicos, sobre todo el edrofonio,

fueron utilizados para el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares, taquicardia paroxística supraventricular y fibrilación auricular. El advenimiento de otros agentes como los inhibidores de los canales de Ca^{++} o los beta-bloqueantes han reemplazado a los colinérgicos en terapéutica cardiovascular.

5.Intoxicación por agentes anticolinérgicos

: en casos de intoxicación atropínica o con antidepresivos tricíclicos o algunos antihistamínicos, se utilizan agentes anticolinesterasa como la neostigmina.

El bloqueo de los receptores muscarínicos puede ser anulado aumentando la concentración de acetilcolina en la terminal colinérgica (el antagonismo es competitivo). Si la intoxicación cursa con efectos centrales, delirio atropínico por ejemplo, es conveniente el uso de fisostigmina por su mayor penetración a través de la barrera hematoencefálica.

6. Recuperación del bloqueo neuromuscular por drogas tipo curare

: La d-tubocurarina y derivados se usan en el acto quirúrgico para obtener relajación muscular, como complemento de la anestesia general. La relajación muscular es necesaria frecuentemente en cirugías complejas, sobre todo digestivas, con tironeamiento de mesos y accesos profundos, para ello se usa el curare u otros bloqueadores neuromusculares antidespolarizantes como el pancuronio, la administración de neostigmina, al final de la cirugía, eleva la concentración de acetilcolina en la placa neuromuscular y por antagonismo competitivo desaloja al bloqueador con recuperación de la actividad muscular.

7.Enfermedad de Alzheimer: es una demencia progresiva, con afectación marcada de la memoria, en la que se observó un déficit funcional de las neuronas colinérgicas en ciertas estructuras del SNC. La administración de fisostigmina y un nuevo anticolinesterasa de buen pasaje al cerebro, llamado **tacrina**, incrementando la disponibilidad de acetilcolina central, ha producido algunos resultados favorables, sobre todo si se administran al comienzo de la enfermedad. La enfermedad de Alzheimer es un cuadro muy complejo con intervención de múltiples factores, no solamente con déficit colinérgico, por lo que los resultados son además variables.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AGENTES COLINERGICOS:

-Sinergismos: Como la acetilcolina y la metacolina son metabolizadas por la acetilcolinesterasa, su administración conjunta con agentes anticolinesterasa puede producir un típico caso de sinergismo e potenciación, con grandes efectos parasimpáticos. Estos efectos pueden ser controlados con atropina.

En casos de sobredosis puede observarse miosis intensa y espasmo de la acomodación, bradicardia y peristaltismo G-I intenso.

Contraindicaciones: Los agentes colinérgicos de acción directa o indirecta deben usarse con gran precaución (o están contraindicados directamente de acuerdo con la gravedad de la patología) en casos de asma bronquial activo, úlcera péptica, insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, bloqueo A-V e insuficiencia cardíaca congestiva severa. El desarrollo de las acciones farmacológicas de los agentes colinérgicos, puede agravar significativamente los mencionados padecimientos.

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS. Bases farmacológicas de su tratamiento:

La intoxicación con estos agentes puede ser accidental, de origen laboral (por vía cutáneo-mucosa) o por intento de suicidio (generalmente por ingesta). El diagnóstico se basa en:

a.Antecedentes de la ingesta o gran contacto cutáneo-mucoso.

b.Síntomas o signos de acumulación de acetilcolina endógena.

c.Disminución de los niveles de pseudocolinesterasa plasmática (normal: 427 mU/ml). Este parámetro solo se investiga en casos de dudas diagnósticas de la causa de la intoxicación.

La intoxicación por organofosforados puede ser una intoxicación muy grave, dependiendo de la dosis. En general la mayoría de los pacientes llegan en coma, por lo que su vida depende del conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares en marcha por parte de los médicos tratantes, y de la presencia de servicios de cuidados intensivos con infraestructura, recursos humanos y tecnológicos adecuados. En estas unidades asistenciales deben aplicarse inmediatamente una serie de medidas inespecíficas, que se utilizan para todos los pacientes en coma y que son realmente "sal-

vavidas". Consisten en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas fundamentales; respiración, tensión arterial, renal, funciones cardíacas, flujos sanguíneos, control y manejo de PO₂, PCO₂, equilibrio electrolítico, funciones nerviosas centrales y otros. Al mismo tiempo se deben iniciar las medidas terapéuticas específicas, que pueden ser farmacológicas, para el tratamiento del coma o la intoxicación.

En el caso de los organofosforados, agentes que inhiben en forma irreversible la acetilcolinesterasa, el médico tratante debe asumir que el paciente se encuentra intoxicado en su propia acetilcolina endógena y que su sintomatología y las bases farmacológicas de su tratamiento dependen de ello.

Sintomatología: la misma demuestra una gran estimulación parasimpática y depende un poco de la vía de la intoxicación. Se observaron los siguientes síntomas:

a. Efectos **oculares:** miosis intensa, espasmo de la acomodación para la visión cercana, congestión conjuntival, secreción lacrimal, dolor ocular. Ocurren con mayor intensidad en intoxicaciones por vía cutáneo-mucosa.

b. Efectos **respiratorios:** rinorrea, congestión del tracto respiratorio superior, aumento de las secreciones traqueobronquiales, broncoconstricción, insuficiencia respiratoria.

c. Efectos sobre el **tracto gastrointestinal:** náuseas, vómitos intensos, cólico intestinal, dolor espasmódico, diarrea, defecación involuntaria. Secreciones digestivas incrementadas marcadamente, sialorrea. Se observan con mayor intensidad en casos de intoxicación por vía oral.

d. Acciones sobre el **árbol urinario:** contracción del músculo detrusor de la vejiga, micción involuntaria, espasmo uretral.

e. Acciones sobre **otras secreciones exocrinas** en la intoxicación por organofosforados se destaca una generalizada sudoración, que unida a la sialorrea, broncorrea y secreción lacrimal intensa, brinda un cuadro clínico único y característico.

f. Acciones sobre el **aparato cardiovascular:** Se desarrolla una intensa bradicardia e hipotensión arterial. El efecto inotrópico negativo de la acetilcolina, unido a otros facto-

res inotrópicos puede desencadenar un edema agudo de pulmón por falla ventricular.

g. Efectos sobre el **SNC:** son variados en su intensidad y se deben a estimulación nicotínica y muscarínica. Puede observarse confusión, ataxia, hiporreflexia generalizada, respiración de Cheyne Stokes, a veces convulsiones y luego coma profundo y parálisis respiratoria.

h. Los efectos de la **estimulación nicotínica periférica**, desencadenan a nivel de la placa neuromuscular, fasciculaciones, debilidad muscular, fatigabilidad, movimientos involuntarios y a veces debilidad extrema o parálisis de los músculos respiratorios. Ello unido a los efectos centrales, la broncoconstricción y aumento de las secreciones, puede indicar de entrada la necesidad de asistir mecánicamente la respiración, y aplicar los métodos de broncoaspiración para mantener libre la vía respiratoria y la provisión de oxígeno.

BASES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS.

La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa ocurre por unión del fósforo orgánico con el sitio esteárico de la enzima. Dicha unión es de tipo covalente y a medida que transcurre el tiempo sufre un proceso de envejecimiento o "aging" por el cual la unión se hace más firme y estable progresivamente.

El tratamiento consiste en la administración de **atropina**, antagonista competitivo de la acetilcolina, en los sitios receptores y con reactivadores de la acetilcolinesterasa como la **pralidoxima**.

La atropina debe administrarse en dosis suficientes, la misma depende de la respuesta farmacológica y no de esquemas fijos.

Puede administrarse 10, 20, 50 o 100 mg de atropina en las primeras 24 horas. Se utiliza la vía i.v. habitualmente, cada 2-3 minutos al comienzo, y seguir hasta obtener una respuesta adecuada: disminución de la broncorrea, de la salivación, desaparición de la miosis, tendencia a taquicardia, mejoría de la respiración y de los síntomas centrales.

La **pralidoxima** (Contrathion), es un reactivador de la acetilcolinesterasa. Perteneciente a la familia de las oximas, compuestos de amonio cuaternario, juntamente con la obidoxima, la diacetilmonooxima (DAM), otros.

Estos agentes administrados por vía oral, i.m. o i.v. se ligan al sitio aniónico de la enzima

que tiene ocupado el sitio esteárico por el compuesto organofosforado, con lo que la unión fósforo orgánico-enzima se torna inestable.

Se produce una combinación química entre la pralidoxima y el compuesto de fósforo orgánico, la unión con la enzima se hace muy frágil y el conjunto se libera, pasa al plasma sanguíneo y se elimina por orina. La acetilcolinesterasa queda reactivada para hidrolizar las numerosas moléculas de acetilcolina. Las dosis de pralidoxima son también variables de

acuerdo a la gravedad de la intoxicación. Se debe administrar siempre dentro de las 36 horas de la intoxicación porque la inactivación de la acetilcolinesterasa se incrementa con el tiempo. Puede usarse la vía i.v. lenta (frascos ampolla de 1g con 20 ml de solución acuosa estéril) o la vía i.m. (ampollas de 600 mg en 2 ml) o incluso la vía oral, para asegurar y mantener la reactivación (tabletas de 500 mg). La dosis puede ser de 400 mg, vía i.v., de entrada y continuar con 200-400 mg, vía i.m. cada 4-6 horas, de acuerdo a la respuesta.

PASOS DE LA REACTIVACION DE LA ACETILCOLINESTERASA POR PRALIDOXIMA

