
SECCION II:

CAPITULO 8

DROGAS PARASIMPATICOLITICAS O ANTICOLINERGICAS.

Malgor - Valsecia

INTRODUCCION

Las drogas anticolinérgicas pueden ser divididas de acuerdo con el tipo de receptor que bloquean, en dos grandes grupos:

I. Bloqueadores muscarínicos: anticolinérgicos postganglionares o verdaderos parasimpaticolíticos.

II. Bloqueadores nicotínicos: que a su vez pueden ser clasificados en dos subgrupos:
a) Anticolinérgicos ganglionares o gangliopléjicos.

b) Anticolinérgicos neuromusculares o bloqueadores neuromusculares.

Las acciones específicas del parasimpático (PS) son aquellas que surgen de la estimulación de los receptores muscarínicos ubicados en la terminal postganglionar neuroefectora. Por eso los agentes antimuscarínicos, bloqueadores postganglionares, son los verdaderos agentes parasimpaticolíticos. El prototipo es la **atropina**, droga antagonista competitiva de la acetilcolina que es capaz de desencadenar todas las acciones parasimpaticolíticas, a través del bloqueo de los receptores muscarínicos del parasimpático.

Los agentes antimuscarínicos tienen poca acción sobre los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular. Se requieren dosis más grandes que las terapéuticas, de atropina, para producir algún bloqueo de estos receptores nicotínicos. Efectos un poco más evidentes sobre estos receptores se obtienen con análogos cuaternarios de la atropina. A los efectos prácticos, debe considerarse que los receptores nicotínicos no son afectados en dosis terapéuticas de los agentes antimuscarínicos.

En el SNC, la acetilcolina cumple como neurotransmisor importantísimas funciones. Se estima que los receptores colinérgicos de la médula espinal son preferentemente de tipo nicotínico y los del cerebro en zonas subcorticales y corticales, de tipo nicotínico y muscarínico. La atropina y los parasimpaticolíticos, pueden en general, atravesar la barrera hematoencefálica, y bloquear los receptores muscarínicos del encéfalo. De allí surgen los agentes anticolinérgicos centrales, de mayor capacidad que la atropina para ingresar al SNC. Los fármacos antiparkinsonianos anticolinérgicos centrales, que bloquean los receptores colinérgicos de los núcleos de la base constituyen ejemplos de drogas parasimpaticolíticas de acción central. En este caso los compuestos terciarios atraviesan mejor la barrera hematoencefálica.

En casos de intoxicación con drogas atropínicas y afines, los efectos sobre el SNC son mixtos, observándose una estimulación al comienzo seguida de una profunda depresión posterior. Posiblemente las acciones observadas sean el producto del bloqueo de los receptores muscarínicos y nicotínicos, afectándose funciones importantes del SNC.

El conocimiento de la ubicación de los receptores muscarínicos y las acciones fisiofarmacológicas que se desencadenan por su activación constituyen un elemento fundamental para el estudio del sistema colinérgico y su bloqueo. Como dijimos, la atropina es la droga prototipo de los agentes anticolinérgicos o parasimpaticolíticos existiendo solo algunas diferencias de intensidad de efectos y farmacocinéticas. Existen además agentes parasimpaticolíticos selectivos como la pirenzepina por ejemplo, que es capaz de bloquear selectivamente los receptores muscarínicos M1 de la célula parietal de la mucosa gástrica, e impedir la

influencia parasimpática sobre la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno. La pirenzepina en las dosis clínicas usadas, no bloquea o lo hace en forma insignificante, los otros receptores colinérgicos. El campo de los anticolinérgicos selectivos tiene una importante proyección terapéutica futura, en tal sentido son numerosas las investigaciones que se llevan a cabo en la actualidad, tratando de encontrar nuevos agentes anticolinérgicos selectivos útiles en la terapéutica, como ya se mencionara. Se ha podido determinar la existencia de receptores muscarínicos selectivos en el corazón, en el músculo liso gastrointestinal, en glándulas lagrimales y en el SNC. La metoctramina, por ejemplo, es un antagonista selectivo de los receptores M2 cardíacos, que aunque aún esté a nivel experimental tiene interesantes posibilidades terapéuticas futuras.

Se tomará a la atropina para la descripción de las acciones de los agentes parasimpaticolíticos.

No todos los receptores muscarínicos tienen la misma sensibilidad a la atropina:

Dosis **bajas** de atropina inhiben:

- la secreción salival
- la secreción bronquial
- la secreción sudorípara

Dosis **medias** de atropina producen además:

- midriasis
- inhibición de la acomodación
- taquicardia (palpitaciones)
- broncodilatación

Dosis **grandes** de atropina producen además:

- inhibición del tono y la motilidad gastrointestinal y del árbol urinario.

Dosis aún **mayores** de atropina producen aparte de las consignadas:

- inhibición de la secreción gástrica (solo la fase primaria, no se inhibe la secreción hormono-dependiente).

Sobre el SNC la atropina produce:

- con **dosis bajas**: ligera estimulación medular y de centros cerebrales superiores.

- con **dosis altas**, tóxicas, gran excitación central, inquietud, desorientación, alucinaciones o delirio.

-con **dosis aún más altas**, gran intoxicación, depresión del SNC, colapso circulatorio, depresión respiratoria, coma.

Muchos de los derivados sintéticos carecen de las acciones centrales porque no pasan la barrera hematoencefálica.

ORIGEN Y QUÍMICA DE LOS ANTICOLINÉRGICOS

Los anticolinérgicos pueden tener un origen natural (atropina, scopolamina) sintético ó semisintético.

-Origen natural: Los principales anticolinérgicos son alcaloides obtenidos de algunas especies solanáceas, ampliamente distribuidas, la atropina proviene de la "Atropa belladonna" o de la "Datura stramonium". La scopolamina es un alcaloide que se extrae del "Hyoscyamus niger" o de la "Scopolia carnícola". Ambos principios activos son ésteres del **ácido "trópico"** con una base orgánica compleja:

-Atropina: ácido trópico + tropanol o tropina.

-Scopolamina: ácido trópico + scopolamina.

-Homatropina: ácido mandélico + tropina (semisintético).

La formación del éster es esencial para la actividad antimuscarínica. Ni la base, ni el ácido libres, poseen acción bloqueadora. La atropina y la scopolamina poseen un grupo amino terciario y en una ubicación especial, similar a la acetilcolina, poseen también un carbono asimétrico.

ACETILCOLINA

ATROPINA

La atropina es la **d-l-hiosciamina**, forma racémica, pero la actividad antimuscarínica se debe principalmente a la forma levógira natural (l-hiosciamina) que es 50-100 veces más potente que el d-isómero.

La scopolamina es la **l-hioscina**.

La sustitución del ácido trópico por otros ácidos aromáticos, para la preparación de compuestos sintéticos o semisintéticos modifican pero no anulan, la actividad antimuscarínica.

La presencia del grupo OH libre en la porción ácida de la molécula es necesaria para la acción antimuscarínica. El anillo bencénico de la atropina o scopolamina determina la pérdida de la actividad específica o eficacia de la molécula, conservando la afinidad, base de su acción antagonista competitiva.

MECANISMO DE ACCION

La atropina ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos. Con dosis terapéuticas (1 mg de atropina) y aún mayores, se bloquean todos los receptores muscarínicos. Los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular son respetados con dicha dosis. La estructura no polar de la atropina permite su paso a través de la barrera hematoencefálica, desencadenando algunas acciones a ese nivel.

El antagonismo como es de tipo competitivo, puede ser superado si se incrementa la concentración de acetilcolina en los sitios receptores (inhibición de la acetilcolinesterasa por ejemplo).

La atropina no distingue los receptores muscarínicos selectivos M1, M2 o M3, los bloquea a todos por igual. En cambio la pirenzepina, a dosis terapéuticas, antagoniza selectivamente los receptores M1 y la metroctamina los M2. Se aspira en el futuro, contar con otros antagonistas muscarínicos selectivos de aplicaciones terapéuticas definidas.

CLASIFICACION DE AGENTES ANTICOLINERGICOS O PARASIMPATICOLITICOS.

I-NATURALES

Atropina (d-l-hiosciamina)
Scopolamina(hioscina)

II-SINTETICOS O SEMISINTETICOS

a.Anticolinérgicos generales

Metilnitrato de atropina

Tanato de atropina (Atatranica)
Metilbromuro de Scopolamina
Butilscopolamina (Buscapina)
Metilbromuro de Homatropina (Paratropina)
Difenamil (Prantal)
Propinoxato (Sertal)
Octatropina (Espasmo-dioxadol)
Clidinio (Librax)
Metescopolamina (Mescopil)
Metantelina (Banthine)
Propantelina (Probanthine)
Mepenzolato (Cantril)
Trimebutina (Miopran)
Pipoxolan (Espasmolit)
Adifenina (Espasmo-Cibalena)
Isopropamida (Plidex)
Valetamato (Epidosan)

b. de uso oftalmológico

Eucatropina (Eufталmina)
Ciclopentolato (Cyclogil Ciclopental)
Tropicamida (Alconmydril Midriaticum)

c.Antisecretores gástricos

(antiulcerosos)
Pirenzepina (Bisvanil, Vecosan)
Telenzepina

d.Antiasmático (broncodilatador)

Ipratropio, bromuro (Atrovent)
+Fenoterol(Berodual)

e.Espasmolíticos urinarios

Prifinio (Riabal)
Flavoxato (Bladuril)

f.Anticolinérgicos antiparkinsonianos centrales:

Triexifenidilo (Artane)
Biperideno (Akineton)
Orfenadrina (Distalene)

USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTICOLINERGICOS

1-SNC: Enfermedad de Parkinson (Triexifenidilo, Biperideno), cinetosis (Scopolamina).

2-Aparato cardiovascular: -Crisis vaso-vagales
-Hipertonía vagal por dolor intenso (infarto de miocardio)
-Hipotensión y bradicardia por sobredosis de ésteres de la colina o anticolinesterasa.

3.Tracto gastrointestinal: -Síndrome ulceroso, gastritis (pirenzepina).

-Cólico intestinal (antiespasmódico)

-Colon irritable con constipación espástica.

4.Aparato respiratorio: -Asma bronquial (Broncodilatación: Ipratropio).

-Para reducción de secreciones naso-traqueo-bronquiales: medicación preanestésica.

5.Uso oftalmológico:

-Midriasis

-Estudios de fondo de ojo (retina)

-Para prevención de sinequias de uveítis ó iridociditis.

-Abscesos de córnea

-Hipemas

FARMACOCINETICA

Los alcaloides naturales se absorben por vía oral e incluso por la conjuntiva. Disueltos en vehículos apropiados también pueden absorberse por piel. Los anticolinérgicos derivados amónicos cuaternarios, atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica (por lo que casi no producen efectos en el SNC) y también se absorben menos en intestino.

Se distribuyen completamente, sobre todo la atropina. Los derivados cuaternarios no atraviesan fácilmente las membranas celulares. La atropina tiene una vida media de 24 horas y aproximadamente el 60% se elimina en forma inalterada por orina. El resto sufre hidrólisis y conjugación para su excreción. Los efectos oculares son de duración mucho más prolongada que en otros órganos y sistemas.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

1.Sistema nervioso central: La atropina en dosis terapéuticas produce una ligera estimulación del SNC, de la médula y de algunos centros cerebrales superiores. Una estimulación vagal puede ser evidente con pequeñas dosis con producción de bradicardia refleja, que con dosis ligeramente mayores, a medida que se produce el bloqueo de los receptores colinérgicos en el núcleo S-A, se transforma en taquicardia.

La scopolamina produce efectos sedativos amnesia y depresión del SNC. Con dosis tóxicas, tanto atropina como scopolamina producen gran excitación central, agitación, alucinaciones, delirio atro-

pínico y finalmente depresión, coma, colapso cardiovascular y respiratorio.

Actividad antitremor: Los anticolinérgicos tienen efectos antiparkinsonianos, produciendo una mejora de los síntomas clásicos del Parkinson: rigidez y temblor. Los efectos sobre la bradicinesia son menos marcados. El antagonismo con la acetilcolina a nivel de los núcleos de la base y el sistema estriado, produce las mencionadas acciones. La enfermedad de Parkinson tiene como base fisiopatológica una deficiencia nigroestriatal de dopamina y una mayor actividad estimuladora por parte de la acetilcolina. Los agentes anticolinérgicos centrales como el trihexifenidilo o el biperideno, en combinación con drogas dopaminérgicas (L-Dopa), constituyen la base farmacológica actual para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Efectos anticinetóticos: los anticolinérgicos, principalmente la scopolamina, son efectivos en el tratamiento del mareo por movimiento, sobre todo usados preventivamente, posiblemente actuando sobre el aparato vestibular. La scopolamina puede administrarse por vía oral o por medio de parches de absorción transcutánea continua.

2.Aparato cardiovascular: Como se mencionó anteriormente, dosis bajas de atropina, por reflejo vagal puede producir una leve disminución de la frecuencia cardíaca. Este efecto también podría deberse al bloqueo de los receptores M1 postganglionares inhibiendo parcialmente la acción de la acetilcolina a nivel neuronal. Dosis mayores de atropina bloquean los receptores M2 del nódulo sinoauricular, produciendo una evidente taquicardia (30-40 latidos más luego de la administración de 2 mg de atropina).

Estos efectos cardiovasculares pueden ser útiles en el tratamiento de las crisis vasovagales que cursan con gran bradicardia e hipotensión y para la terapéutica de la descarga vagal excesiva que suele acompañar al intenso dolor del infarto de miocardio y otras patologías muy dolorosas o a la estimulación del seno carotídeo, con presión de los globos oculares o inyección de sustancias de contraste en la cateterización cardíaca.

La atropina no posee efectos directos sobre las arteriolas de la periferia (posiblemente porque carecen de inervación periférica) pero contrarresta eficientemente la vasodilatación y la hipotensión arterial que pueden producir altas dosis de esteres

de la colina. Ello ocurre porque el capilar y las arteriolas poseen receptores muscarínicos. En la intoxicación atropínica puede observarse sin embargo una vasodilatación en zonas específicas que produce el típico rubor atropínico de cara y tronco.

La metoctramina, la himbacina, el compuesto AFDX-116 y la gallamina bloquean selectivamente los receptores M2 cardíacos. De ellos la metoctramina posee potenciales usos terapéuticos.

3. Aparato gastrointestinal: La **motilidad** y el **tono GI** son inhibidos por atropina y los agentes antimuscarínicos. El músculo liso se relaja y los movimientos propulsivos disminuyen o se anulan. El tiempo de vaciamiento gástrico se prolonga y el tránsito intestinal disminuye. Con dosis tóxicas la atropina produce una parálisis del músculo liso gastrointestinal que puede durar 2-3 días. Los efectos antiespasmódicos convenientes en la terapéutica de los dolores cólico abdominales, se basan en las denominadas acciones antimuscarínicas.

Las **secreciones digestivas** son también inhibidas o anuladas por la atropina. Con altas dosis, la secreción (ácido clorhídrico, pepsina y mucina) es eficientemente reducida, principalmente la secreción basal y menos la secreción inducida por el estímulo alimenticio, alcohol o la nicotina. Sin embargo las dosis de atropina dan inevitablemente una serie importante de efectos adversos: sequedad de boca, taquicardia, palpitaciones y cicloplejía. La pirenzepina, por el contrario y por su selectividad por los receptores M1 puede producir las mismas acciones útiles descritas sin desarrollar los efectos adversos. La felenzepina es un análogo de la pirenzepina, bloqueador M1, de mayor potencia.

Como en el aparato digestivo existen hormonas locales, otros mediadores químicos y actividad neuronal no colinérgica, que también son importantes en la regulación y modulación de las funciones gastrointestinales, la acción antimuscarínica aunque sea máxima, no puede producir nunca anulación de las funciones G-I.

4. Aparato respiratorio: Los agentes antimuscarínicos pueden ser de utilidad en el tratamiento del asma bronquial. Tanto el músculo liso de los bronquios y bronquiolos como las glándulas secretoras traqueo-bronquiales poseen innervación colí-

nérgica y receptores muscarínicos. El bloqueo de los mismos con dosis apropiadas de atropina produce broncodilatación e inhibición de las secreciones. Esta última acción es particularmente evidente si se encuentran excesivamente incrementadas. La atropina produce sin embargo una disminución de la actividad de las células del epitelio bronquial y del clearance mucociliar, en pacientes con inflamación de la mucosa respiratoria.

El **bromuro de ipratropio** es un agente antimuscarínico que administrado localmente en aerosolterapia se absorbe muy escasamente y por eso carece prácticamente de efectos sistémicos. Además no atraviesa la barrera hematoencefálica. Desarrolla de esta manera acciones broncodiladoras y de inhibición de las secreciones respiratorias. En pacientes asmáticos, el efecto broncodilatador es menor que el de los agonistas adrenérgicos beta-2. La respuesta broncodilatadora del ipratropio depende en realidad, de la cuantía del componente parasimpático en la génesis de la broncoconstricción. Por eso en algunos pacientes la respuesta al ipratropio es muy buena y en otros es mucho menor. Sin embargo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) el bromuro de ipratropio produce un efecto similar o más potente que los agonistas beta-2.

Además el ipratropio no produce una disminución del clearance mucociliar, efecto que se observa con la atropina y como dijimos carece de efectos antimuscarínicos sistémicos.

5. Tracto urinario: La atropina produce una relajación de los músculos lisos de la pelvis renal, cálices, uréteres y vejiga. Estos efectos pueden ser útiles para el tratamiento del cólico renal por litiasis urinaria impactada, o para inhibir las contracciones vesicales en casos de cistitis. El prifinio y el flavoxato, son agentes antimuscarínicos que parecen poseer cierta especificidad anticolinérgica en el árbol urinario.

6. Otros músculos lisos : la atropina puede producir un moderado efecto relajante sobre el músculo liso de la vesícula biliar y conductos biliares. Los agentes antimuscarínicos pueden ser así, un arma terapéutica complementaria para el tratamiento del cólico biliar, sobre todo si se los utiliza en combinación con otras drogas de mayor efectividad (nitritos por ejemplo)

7. Glándulas exocrinas: La atropina tiene en general, un efecto inhibitorio sobre la secreción de todas las glándulas de secreción externa. Algunas responden con mucha sensibilidad, por ejemplo la secreción salival y la secreción sudorípara. Los efectos sobre estas secreciones son menos evidentes. Por ejemplo el jugo pancreático y las secreciones intestinales son escasamente afectadas por la atropina.

Los receptores colinérgicos de las glándulas sudoríparas son sensibles a los antimuscarínicos. La inhibición o anulación de la secreción sudoral afecta la termorregulación, ya que el sudor y la perspiración insensible son importantes mecanismos para la pérdida de calor corporal. En casos de sobredosis o intoxicación atropínica se produce por esa razón una hipertermia muy elevada generalmente. El hexahidrosiladifenidol es una droga que a nivel experimental ha demostrado bloquear selectivamente los receptores M3 de las glándulas exocrinas.

8. Ojos: Los agentes antimuscarínicos producen, instilados en el saco conjuntival, midriasis y parálisis de la acomodación (cicloplejía), ambas acciones pueden ser necesarias para el tratamiento de iridociclitis, queratitis y coroiditis. La producción de midriasis y miosis sucesivas y alternadas, puede usarse para evitar la aparición de sinequias y adherencias por estas patologías. La midriasis es también necesaria para el examen de fondo de ojo y la observación de la retina. La atropina y scopolamina son agentes muy potentes y de larga duración. La midriasis y cicloplejía pueden persistir por varios días con estos fármacos. En cambio, el ciclopentolato, la eucatropina y tropicamida tienen un efecto de mucho menor duración (6 a 24 hs.), incluso estos agentes en soluciones poco concentradas débiles, solo producen midriasis sin afectar la acomodación. La midriasis produce frecuentemente elevación de la presión intraocular porque se interfiere con el drenaje del humor acuoso a través de la región trabecular y los conductos de Schlemm. Este efecto en pacientes con predisposición a padecer un glaucoma de ángulo estrecho puede resultar en un glaucoma agudo de consecuencias graves. Esta complicación puede también desencadenarse con el uso sistémico en fármacos antimuscarínicos en dichos pacientes.

9. Medicación preanestésica: La atropina es utilizada usualmente como medicación preanestésica, juntamente con ansiolíticos o analgésicos

opiáceos. Los agentes antimuscarínicos inhiben las secreciones traqueobronquiales que se incrementan por la acción irritante de los anestésicos generales inhalantes y producen con frecuencia un laringoespasma. Su utilización es entonces preventiva de complicaciones respiratorias en el acto quirúrgico. La scopolamina desarrolla también acciones sedativas que pueden ser convenientes en la preanestesia.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIMUSCARINICOS

Los efectos adversos dependen básicamente del desarrollo paralelo de acciones farmacológicas no deseadas. Es habitual la sequedad de boca, la midriasis, cicloplejía, taquicardia y a veces hipertermia por inhibición sudoral.

Los fármacos antimuscarínicos están contraindicados relativa o absolutamente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y en personas ancianas de sexo masculino por la posible existencia de hipertrofia de próstata y potencial retención urinaria. El aumento del tiempo de vaciamiento gástrico que producen los antimuscarínicos puede ser también origen de algunas contraindicaciones relativas. Finalmente, el uso conjunto de atropina y antidepresivos tricíclicos y derivados (imipramina) puede potenciar las acciones anticolinérgicas de ambos fármacos y desarrollar efectos adversos que por separado no producían. Algunos antihipertensivos y neurolépticos derivados fenotiazínicos también poseen acciones antimuscarínicas.

INTOXICACION ATROPINICA

Infortunadamente los niños son más susceptibles a los efectos anticolinérgicos de la atropina y sus derivados. Por eso en ellos es más frecuente la intoxicación. La atropina es una droga relativamente segura de acuerdo a su Índice Terapéutico. La dosis terapéutica de la atropina es de 0.5-1.0 mg.

Adultos fueron tratados exitosamente luego de la ingestión de 300-400 mg de atropina. En chicos sin embargo 10 mg pueden producir una grave intoxicación y a veces se informaron casos fatales en dichas dosis.

Los siguientes síntomas y signos que son una extensión de las acciones farmacológicas de la atropina, se observan en casos de intoxicación severa.

- Taquicardia, palpitations muy evidentes.
- Sequedad notable de mucosas y piel.
- Hipertermia muy elevada (42-43°C)
- Dificultad para articular palabras por la gran sequedad bucal.
- Parálisis intestinal y vesical.
- Midriasis severa. Fotofobia y congestión conjuntival. Cicloplejía (parálisis de la acomodación). Visión cercana borrosa.
- Cefalea, inquietud, fatiga. Incoordinación muscular.
- Rubor atropínico: en cara, mejillas y tronco.
- Excitación del SNC. Confusión. Alucinaciones visuales, sobre todo. Delirio "atropínico".
- En los casos más graves, potencialmente fatales: depresión bulbar, colapso circulatorio, coma y muerte por parálisis del centro respiratorio.

BASES FARMACOLOGICAS DEL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION ATROPINICA

En casos de intoxicaciones leves o moderadas solo se debe realizar una estrecha observación, descender la temperatura corporal (baño con agua tibia) y esperar 24-48 horas la eliminación metabólica de la droga.

En casos más graves es racional la administración de agentes parasimpaticomiméticos anticolinesterasa. Se prefiere la **fisostigmina**, en inyección i.v. lenta (0.5 a 4 mg), porque atraviesa con mayor facilidad la barrera hematoencefálica y suprime las alucinaciones, excitación y coma. La fisostigmina debe administrarse cada 23 horas, de acuerdo a una estrecha observación sintomológica, ya que se metaboliza rápidamente. En caso de existencia de convulsiones puede ser conveniente administrar diazepam, i.v.