



Universidad
de La Laguna

Departamento de
Medicina Física y
Farmacología



Prof.^a Dra. D.^a Susana Abdala Kuri
Prof. Dr. D. Domingo Martín Herrera
Prof.^a Dra. D.^a Sandra Dévora Gutiérrez

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es_ES

FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

I. BREVE INTRODUCCIÓN SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

SNA, visceral o vegetativo

- ❑ Sistema no voluntario (**sin participación consciente de la mente**).
- ❑ Centros nerviosos principales residen en el hipotálamo, en el tronco cerebral y en la médula espinal.
- ❑ Regula diferentes funciones corporales vitales involuntarias y **su objetivo: mantener la homeostasis o el equilibrio del medio interno.**

Clasificación: {
SISTEMA SIMPÁTICO
SISTEMA PARASIMPÁTICO

Sistema nervioso parasimpático

- Regula aquellos procesos relacionados con la:

- Captación de energía** → Incorporación de alimentos, digestión y absorción (aumenta la salivación, la secreción gástrica, el peristaltismo y disminuye el tono del esfínter).
- Almacenamiento de energía.**

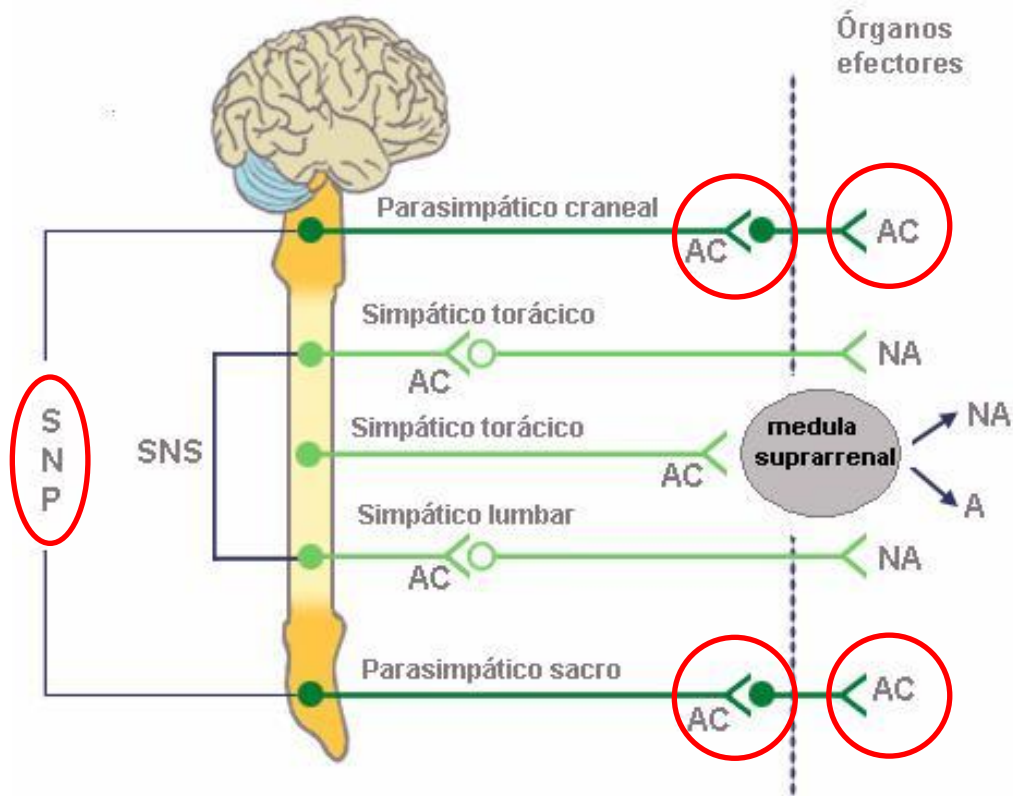
Sistema de ahorro, de economía, de reposo

Principales acciones del S N Parasimpático

- Baja actividad cardíaca
- Escaso volumen respiratorio
- Aceleración de las secreciones salival y intestinal
- Incremento del transporte intestinal, aumento de lo movimientos peristálticos y disminución del tono de los esfínteres
- Aumenta la tensión de la vejiga y disminuye el tono del esfínter vesical
- Contracción de pupilas y aumento curvatura cristalino para ver con mayor nitidez los objetos ubicados en la cercanía

- El **SNPS** consta de 2 neuronas en serie que sinápsan en ganglios fuera del SNC, denominadas **preganglionares y posganglionares**.
- El cuerpo de la **1ª neurona** (preganglionar) se encuentra localizado en el **tronco del encéfalo o bien en la porción sacra de la médula espinal**.

- Pares craneales o nervios craneales III, VII, IX y X.
- Región sacra (S2, S3 y S4) de la médula espinal.



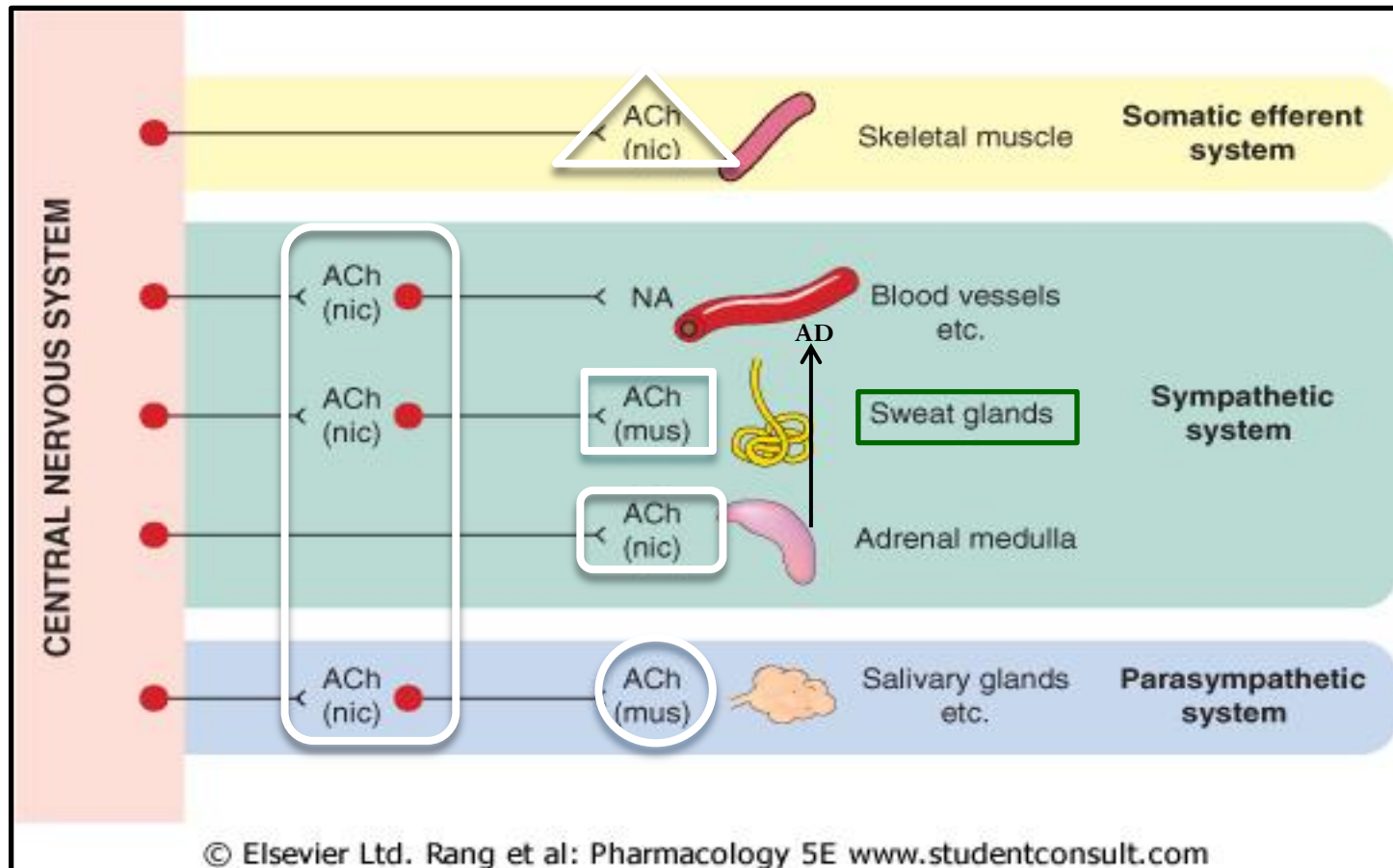
El neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático (SNPS), tanto a nivel de los ganglios como a nivel de la célula efectora, es la acetilcolina

- Estas neuronas postganglionares de la división parasimpáticas inervan:

- Estomago e intestino
- Corazón
- Bronquios
- Glándulas exocrinas
- Ojo
- Vejiga y órganos reproductores

II. NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA

- Es aquella que se produce entre dos neuronas o entre una neurona y una célula efectora **cuyo neurotransmisor es la ACh.**



- Por tanto, la neurotransmisión colinérgica tiene lugar en diferentes localizaciones:

- Unión neuroefectora del SNPS.
- Sinapsis ganglionares del SNA (SNS y SNPS).
- Algunas fibras postganglionares del SNS (glándulas sudoríparas, músculos piloerectores y algunos vasos sanguíneos).
- Unión neuromuscular o placa motriz del SN somático
- Algunas vías del SNC.

- La neurotransmisión colinérgica comprende 6 pasos:

- 1) Síntesis
- 2) Almacenamiento
- 3) Liberación
- 4) Unión de la ACh a un receptor
- 5) Inactivación de la ACh en la hendidura sináptica
- 6) Reciclaje de la colina

1. Síntesis de acetilcolina

- La colina se transporta desde el LE hasta el citoplasma mediante un sistema transportador dependiente de la energía* que cotransporta sodio. Este proceso es inhibido por el **hemicolinio**.
- Ésta captación de colina es el paso limitador del ritmo de la síntesis de ACh; la colina acetiltransferasa cataliza la reacción de la colina con la acetil-CoA** para formar ACh en el citosol.

**La colina posee un N cuaternario y lleva una carga positiva permanente, por lo cual no puede difundir a través de la membrana.*

*** La Acetil-CoA deriva de las mitocondrias y se produce en el ciclo de Krebs y en la oxidación de los ácidos grasos.*

2. Almacenamiento de la acetilcolina en las vesículas

- La ACh biosintetizada se acumula en las vesículas presinápticas mediante un proceso de transporte activo que se acompaña de una salida de protones.
- En las vesículas la ACh queda protegida de la degradación enzimática.
- Proceso inhibido por el vesamicol.

3. Liberación de la acetilcolina

- La llegada de un PtA, propagado por la intervención de los canales de Na^+ voltaje-sensibles, a una terminación nerviosa, produce cambios en la permeabilidad de la membrana, promoviéndose la entrada de masiva de Ca^{2+} .
- La entrada de Ca^{2+} induce la migración de las vesículas de almacenamiento y su fusión con la membrana celular, liberando su contenido en la hendidura sináptica.
- **La toxina botulínica** (*Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani*) **inhiben la liberación de ACh** por inhibir la exocitosis.
- Las toxinas del veneno de la “viuda negra” (**latrotoxina**) o la de la piel de algunos sapos (**batracotoxina**) → **vaciamiento en la hendidura sináptica de toda la ACh almacenada en las vesículas.**

- La liberación de ACh puede regularse por la propia ACh y otros neurotransmisores, al actuar sobre receptores presinápticos.
- La activación de los receptores muscarínicos presinápticos inhibe por lo general la liberación de ACh en terminaciones nerviosas colinérgicas postganglionares; mientras que la acción de la ACh sobre receptores nicotínicos en la placa motora y el cerebro facilita la liberación **(interacción homótrofa)**.
- Otros transmisores también pueden modular la liberación de ACh, como la NA, que inhibe su liberación actuando sobre receptores presinápticos α -adrenérgicos en las terminaciones parasimpáticas **(interacción heterotrofa)**.

4. Destino de la ACh

Interacción con el receptor

- Unión reversible a los receptores **postsinápticos** de la células efectoras vegetativas y motoras o bien a los receptores ganglionares.
- Esta interacción NT-Receptor es la base de la respuesta efectora, originando cambios en la permeabilidad de la célula efectora o modificaciones a través de segundos mensajeros.

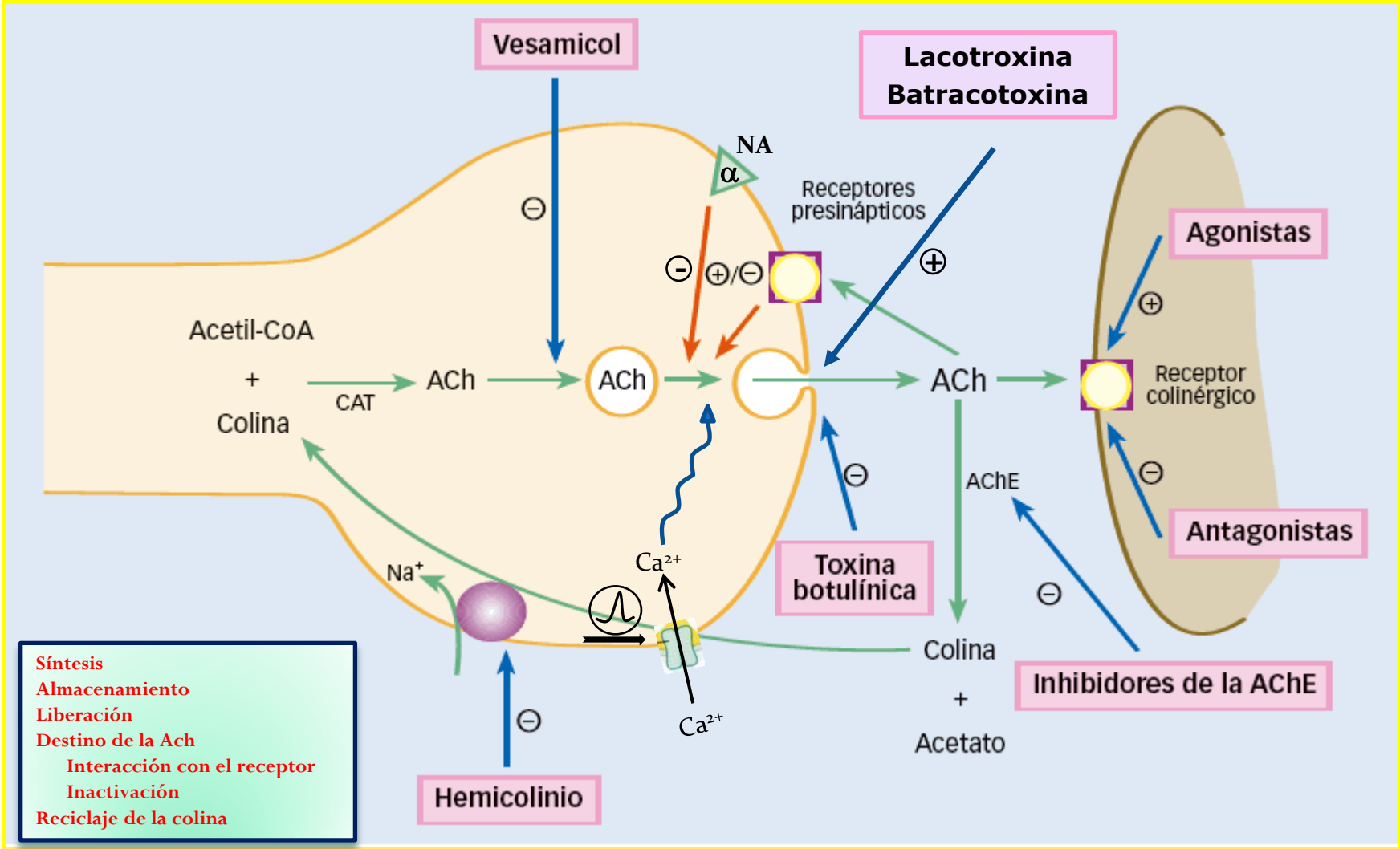
Inactivación o hidrólisis de la ACh

- La señal en el lugar efector postsináptico finaliza rápidamente, debido a que la AChE disocia la ACh en colina y ácido acético en la hendidura sináptica.
- Lo cual permite recuperar la capacidad de respuesta de la célula efectora ante un nuevo impulso nervioso.
- Particularmente importante en la unión neuromuscular, para evitar la activación sostenida del receptor nicotínico que originaría parálisis de la neurotransmisión por convertir al receptor activado en un estado desensibilizado.

5. Incorporación de la colina

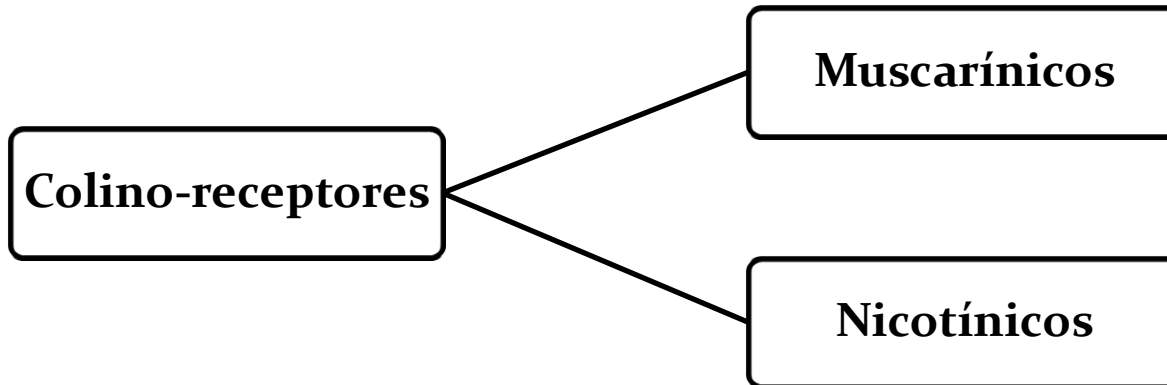
- La colina puede recaptarse por un sistema de captación de alta afinidad, unido al Na^+ , que transporta la molécula de nuevo a la neurona, donde se acetila a ACh y vuelve a almacenarse hasta que es liberada por otro PtA.

Neurotransmisión colinérgica



Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica

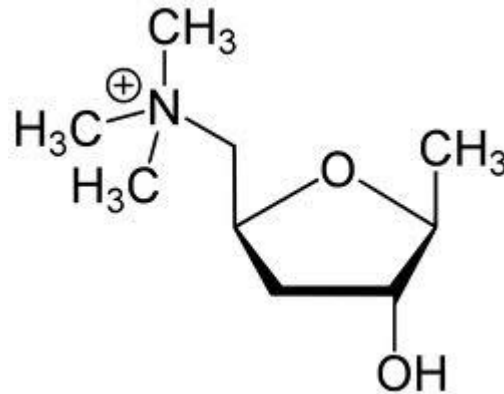
III. RECEPTORES COLINÉRGICOS



- Membrana del órgano efector vegetativo → **Receptor muscarínico.**
- Ganglios viscerales y placa motora terminal → **Receptores nicotínicos.**

RECEPTORES MUSCARÍNICOS

- Además de unirse a la ACh, también reconocen a la muscarina, un alcaloide presente en ciertas setas venenosas, pero presentan poca afinidad por la nicotina.



- Los receptores muscarínicos son **bloqueados** selectivamente por la **atropina**

Localización y subtipos de receptores muscarínicos (M)

- **Órganos efectores neurovegetativos:**

Corazón
Músculo liso
Glándulas exocrinas
Ojos
Bronquios, etc..

- **A nivel del SNC regulan** → → →

Sueño REM
Temperatura corporal
Aprendizaje
Memoria

- **En órganos carentes de inervación parasimpática** → Vasos sanguíneos (median respuestas vasodilatadoras a través de la liberación endotelial de NO).

Tipos de receptores muscarínicos

Receptores M_1

Se hallan especialmente en las células parietales gástricas y SNC

Receptores M_2

Se encuentran en las células cardíacas y SNC

Receptores M_3

Se hallan en el músculo liso (tubo digestivo, vías respiratorias, ojo, vejiga), glándulas exocrinas, endotelio y SNC.

Receptores M_4

SNC

Receptores M_5

SNC

Mecanismo de transducción de la señal de la ACh

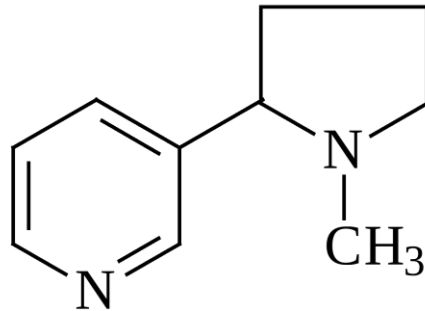
- Los receptores muscarínicos pertenecen a la familia de **receptores acoplados a proteína G**, estructuralmente formados por 7 elementos helicoidales
- La interacción ACh-RM activa el sistema de segundos mensajeros a través de 3 vías fundamentales:

- Inhibición de la adenilactociclasa.
- Estimulación de la vía del PIP_2 .
- Regulación de la apertura de un canal iónico.

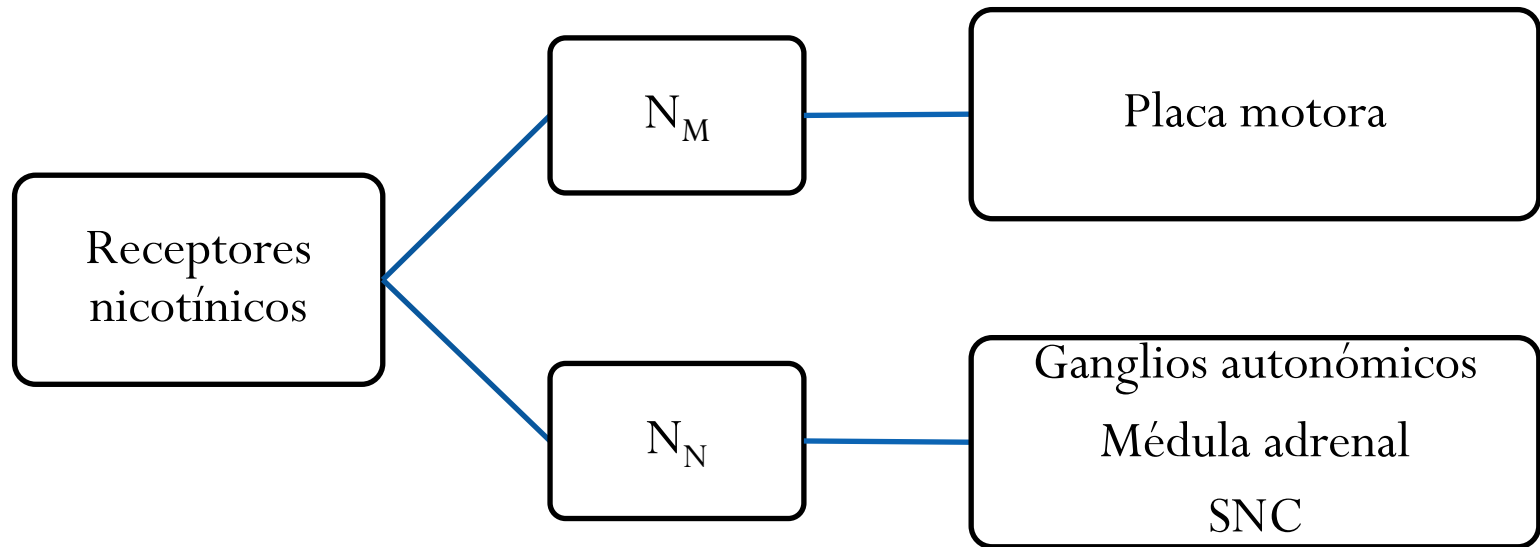
PIP₂: Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato

RECEPTORES NICOTÍNICOS

- Además de unirse a la ACh reconocen la nicotina, pero solo muestran un débil afinidad por la muscarina.



Localización y subtipos de receptores nicotínicos



- Los receptores N_N difieren de los situados en la unión neuromuscular N_M .

N_N bloqueados selectivamente por el **hexametonio**.

N_M bloqueados específicamente por la **tubocurarina**

Mecanismo de transducción de la señal de la acetilcolina

- Compuesto de 5 subunidades. Funciona como un canal iónico activado por ligando, que permite el paso de cationes monovalentes y divalentes: Na^+ , K^+ y en menor cuantía Ca^{2+} o Mg^{2+} .
- La unión de 2 moléculas de ACh provoca un cambio estructural que abre el canal y permite la entrada de iones.
- Se produce una despolarización y la generación de un *potencial postsináptico excitador (PEPS)* en la placa motora, neuronas posganglionares periféricas o SNC.
- La respuesta es **inmediata** y de **corta duración** a diferencia de la transmisión muscarínica.

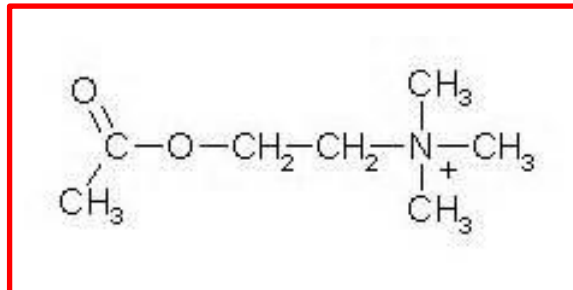
IV. FARMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

- Se han desarrollado diversos fármacos que intervienen en la neurotransmisión colinérgica.

Colinomiméticos: remedan o potencian las acciones y efectos de la ACh.

Antagonistas colinérgicos: antagonizan los efectos de la ACh.

Acetilcolina



- La manipulación farmacológica de transmisión colinérgica ha tenido poco éxito:

- Acciones de la ACh complejas
- Difícil conseguir efectos selectivos
- Aplicaciones clínicas limitadas.

- Sólo un conjunto relativamente pequeño agentes colinérgicos y anticolinérgicos tiene utilidad clínica.

- **Los fármacos colinomiméticos** reproducen los efectos de la ACh, tras la activación de receptores muscarínicos y/o nicotínicos en múltiples localizaciones del organismo.

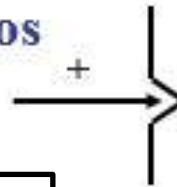
- Uniones neuroefectoras del SNPS** → Muchos procesos fisiológicos
- Ganglios autónomos**
- Placa motora del musculo esquelético**
- SNC** (sueño REM, temperatura corporal, aprendizaje y memoria)

- **PARASIMPATICOMIMÉTICOS:** O agonistas muscarínicos son aquellos que actúan reproduciendo los efectos de la estimulación del SNPS, a través de la activación de los receptores muscarínicos.
- **PARASIMPATICOLÍTICOS:** O antagonistas muscarínicos, son aquellos que se oponen a los efectos de la estimulación del SNPS, bloqueando los receptores muscarínicos.

CLASIFICACIÓN FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

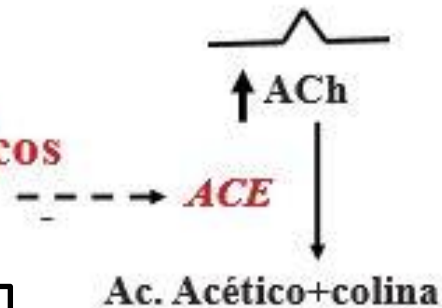
- **Parasimpaticomiméticos de acción directa**

(Agonistas muscarínicos)



- **Parasimpaticomiméticos de acción indirecta**

(Anticolinesterásicos)



PARASIMPATICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Ésteres de colina

- Acetilcolina
- Metacolina
- Carbacol
- Betanecol

Alcaloides naturales

- Pilocarpina
- Arecolina
- Muscarina

Derivados sintéticos

- Oxotremorina

- Menos sensibles a la AChE que la ACh → Duración de acción
- Mayor potencia que la ACh
- Mas selectivos que la ACh.

Características químicas

- ❑ Importante para la actividad el **N⁴ con carga positiva, y el enlace éster.**
- ❑ **Esterificación con ácido carbámico** disminuye la sensibilidad a la AChE.
- ❑ La **β-metilación incrementa la selectividad muscarínica.**

Ésteres de colina

Fármacos	Estructura	Especificidad		Hidrolisis colinesterasa
		Muscarínico	Nicotínico	
Acetilcolina	N ⁴	+++	++	+++
Carbacol	N ⁴	++	+++	-
Metacolina	N ⁴	+++	+	++
Betanecol	N ⁴	+++	-	-

Alcaloides naturales y derivados sintéticos

Fármacos	Estructura	Especificidad		Hidrolisis colinesterasa
		Muscarínico	Nicotínico	
Pilocarpina	N ³	++	-	-
Arecolina	N ³	++	++	-
Muscarina	N ⁴	+++	-	-
Oxotremorina	N ³	++	-	-

Propiedades farmacocinéticas

- **Ésteres de colina** son hidrofílicos (carga positiva): poco absorbibles a nivel digestivo y no atraviesan la BHE.

- Carbacol y betanecol producen efectos sistémicos prolongados por su mayor resistencia a la AChE (éster a.carbámico).
- ACh i.v. acción breve por su susceptibilidad a la AChE; vía subcutánea solo efectos locales.

- **Alcaloides N³** (pilocarpina o arecolina), mejor absorción digestiva que los N⁴ (muscarina) y se distribuyen ampliamente en el organismo.

Mecanismo de acción

- Agonistas de los receptores muscarínicos.
- Poca selectividad tisular: pueden activar receptores nicotínicos fundamentalmente a nivel de los ganglios viscerales.
- Carbacol:

- Profundos efectos sobre el PSP y SP, con predominio del 1° sobre los sistemas GI y genitourinario, y los 2° sobre el SCV.
- Acción nicotínica a nivel del ganglio → liberación AD de la médula suprarrenal.

Acciones farmacológicas de los PSPM

Cardiovascular

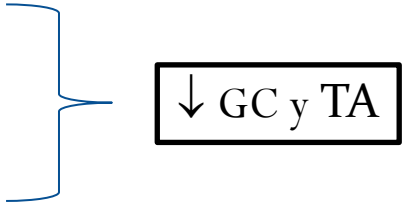
Respiratorio

Digestivo

Genitourinario

Ojo

Aparato cardiovascular

- ↓ Velocidad de conducción en los nodulos sinusal (SA) y aurículo-ventricular (AV).
 - Vasodilatación arteriolar (M_3 y M_2)
 - ↓ Cronotropismo cardíaco
 - Ligero efecto inotrópico negativo
- 
- ↓ GC y TA

- La inyección de estos agentes causa vasodilatación y descenso de la TA por un mecanismo de indirecto.

- ❑ Activa los **receptores M_3 , de las células endoteliales** generando la producción de NO a partir de la arginina; este NO difunde a las células musculares lisas provocando la relajación del músculo liso.
- ❑ La vasodilatación también se produce por activación **receptores M_2 presinápticos** en las terminaciones nerviosas vasculares simpáticas que inhiben la liberación de NA.

Cuando no se administran fármacos colinérgicos, los receptores vasculares no poseen función conocida, pues la ACh no se libera en cantidad significativa en la sangre.

Aparato respiratorio

- Broncoconstricción y secreción de las glándulas de la mucosa traqueobronquial (M_3).

Aparatos digestivo y genitourinario

- **Tracto GI:** incremento de las **contracciones del tubo digestivo** (M_1) y de la **secreción de las glándulas salivales** y de la **mucosa gástrica** (M_1 y M_3).
- **Tracto urinario**, eleva el tono del músculo detrusor y relaja el trígono y el esfínter de la vejiga (M_3), **favoreciendo la micción**.

Ojo

- Contracción de los músculos ciliar y del musculo liso del esfínter del iris, con miosis (constricción importante de la pupila) y acomodación para la visión cercana.
- La contracción del esfínter del iris contribuye a facilitar el drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm, reduciendo la presión de líquido en la cámara anterior del ojo, lo que justifica el uso de éstos fármacos el tratamiento del glaucoma.

Glándulas exocrinas

- Incrementan la secreción de casi todas las glándulas (sudoríparas, salivales, lagrimales, nasofaríngeas, mucosas traqueobronquial, gástrica e intestinal y del páncreas exocrino).
- Los receptores muscarínicos M_3 son los principales responsables de estos efectos.

Indicaciones terapéuticas

Digestivo*

Aumento de la motilidad y el tono intestinales en la **atonía neurógena** y en el megacolon.

Urología*

Estimulación de la **vejiga atónica**, particularmente en el posparto o en la **retención urinaria postoperatoria** no obstructiva.

* Sobre todo *betanecol*

Glándulas exocrinas

- Inducción secreción salival en pacientes con xerostomía por irradiación de la cabeza y cuello (pilocarpina).
- Síndrome de Sjogren, caracterizado por sequedad bucal y falta de lágrimas. Se trata con tabletas de pilocarpina + cevimelina (fármaco agonista colinérgico inespecífico).

Oftalmología

- Como **agentes mióticos en el ojo** y para tratar el **glaucoma***, pues producen **contracción pupilar** y **descenso de la P. intraocular**.
- **Pilocarpina**, colinomimético de elección (solo o asociado con un inhibidor de la AChE) en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado, produce un descenso urgente de la presión intraocular.

* Causa más frecuente de ceguera en el mundo

Reacciones adversas

- Producto de la activación generalizada de los receptores muscarínicos y nicotínicos en los diversos órganos y tejidos, que se traduce en una exacerbación de los efectos farmacológicos.

- ❑ Signos de intoxicación muscarínica: náuseas, vómitos, diarreas, salivación, sudoración, disnea, bradicardia y vasodilatación cutánea. Responden bien a la administración parenteral de atropina.
- ❑ Toxicidad nicotínica: sobre todo para el carbacol por su efecto a nivel de los ganglios vegetativos → hipertensión arterial y arritmias cardíacas. Tratamiento sintomático.

PARASIMPÁTICOMIMÉTICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

- La AChE es una enzima que disocia específicamente a la ACh poniendo fin a sus acciones.



- Se localiza en todas las terminaciones nerviosas donde la ACh actúa como transmisor.

- Los PSPM de acción indirecta o **(anticolinesterásicos)**:
 - ❑ Inhiben la AChE y elevan la concentración de la ACh en las hendiduras sinápticas colinérgicas.
 - ❑ Activan los dos tipos de receptores, N y M.
 - ❑ Pueden provocar respuestas en todos los colinorreceptores del organismo:

- ❖ **Uniones neurovegetativas**
- ❖ **Uniones neuromusculares**
- ❖ **Ganglios (SNS y SNPS)**
- ❖ **Cerebro**

CLASIFICACIÓN ANTICOLINESTERÁSICOS

Acción corta

EDROFONIO // Compuesto de N⁴.

- Alcohol simple. Forman enlaces iónicos con el sitio aniónico de la enzima, fácilmente reversible. Fármaco con acción muy breve.

Acción intermedia

FISOSTIGMINA alcaloide natural (N³).

NEOSTIGMINA, PIRIDOSTIGMINA, AMBENONIO y DEMECARIO derivados sintéticos (N⁴).

CARBARIL Y ALDICARB. Aplicación como insecticidas

- Derivados carbámicos (Ésteres del ácido carbámico). La enzima carbamilada se hidroliza muy lentamente (inactivación reversible).

Acción irreversible (organofosforados)

ECOTIOPATO

PARATIÓN Y MALATIÓN. Como insecticidas

SARIN, TABUN, SOMAN. Gases nerviosos. Uso bélico

- Ésteres del ácido fosfórico. La enzima fosforilada es inactivada irreversiblemente. Muchos son extremadamente tóxicos → desarrollados con fines militares por su acción sobre el S. Nervioso.

Otros: **DONEPEZILO Y TACRINA.** (SNC)

Propiedades farmacocinéticas

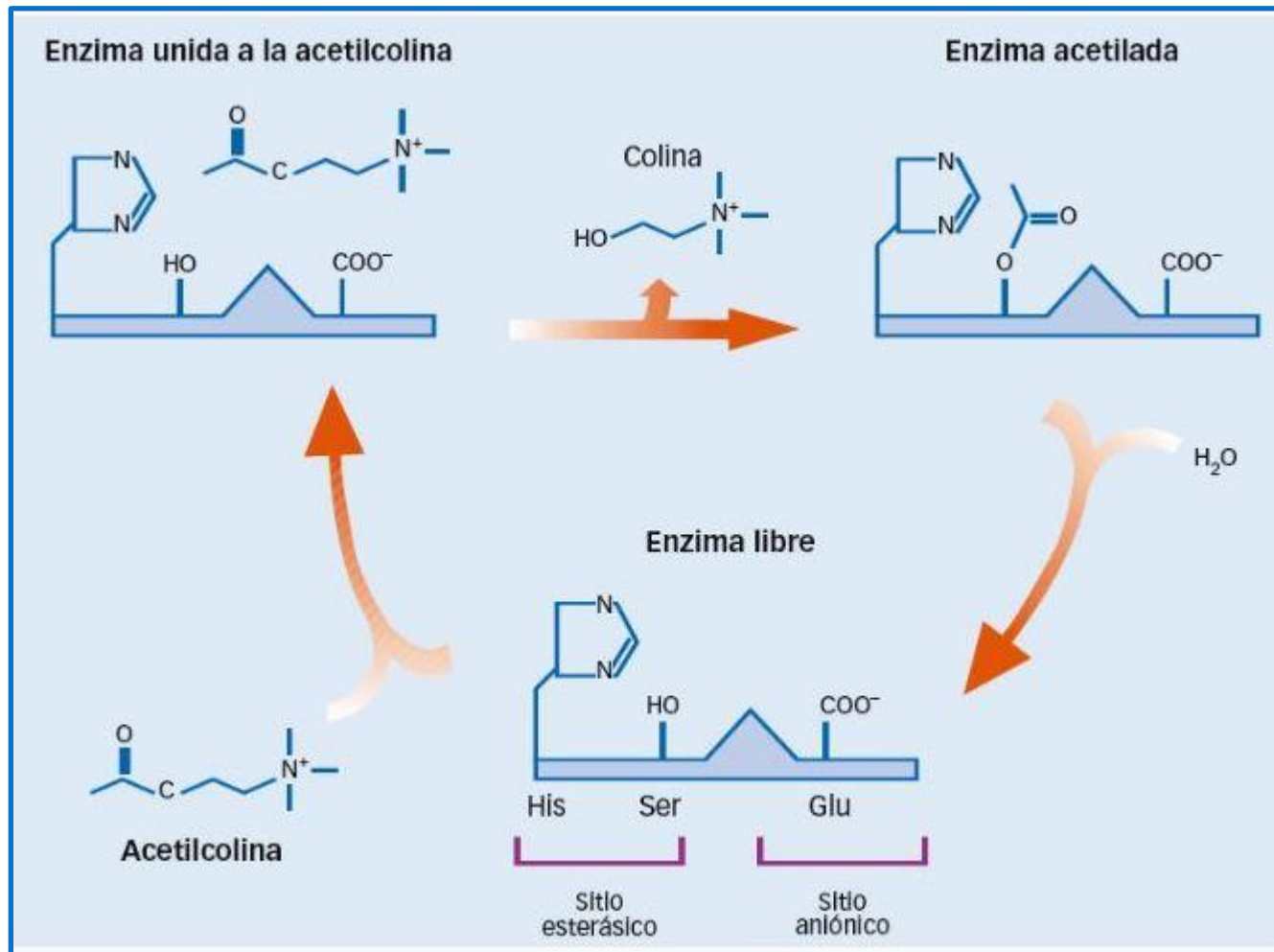
- Los **derivados del ácido carbámico** con N^4 y el **edrofonio** tienen carga positiva → Pobre absorción cutánea o conjuntival. Baja disponibilidad oral e inhalatoria. No acceden al SNC.
- La **fisostigmina** con N^3 , se absorbe y atraviesa la BHE.
- **Organofosforados** (excepto el ecotiopato): Muy liposolubles, rápida absorción cutánea, conjuntival, pulmonar y digestiva. Acceden al SNC. Peligrosos y tóxicos.
- **Ecotiopato**, polar y muy estable en solución acuosa → Acción oftálmica (vía conjuntival) dura muchas horas (hasta 1 semana).
- **Tacrina y donepezilo**: Buena absorción oral. Atraviesan la BHE → Para incrementar actividad colinérgica en el SNC.

Mecanismo de acción

- Evitan la hidrólisis de la ACh por la AChE → Acumulándose la ACh tanto en las sinapsis ganglionares como en las uniones neurovegetativas y neuromusculares.
- Su diana es la AChE, pero algunos compuestos pueden inhibir también la butirilcolinesterasa.
- La butirilcolinesterasa o pseudocolinesterasa se encuentra en el plasma, el hígado y otros tejidos.
- La AChE hidroliza fundamentalmente a la ACh, la butirilcolinesterasa hidroliza la ACh y otros ésteres de colina (succinilcolina*, procaína, tetracaína, aspirina).

** Relajante muscular, bloqueador despolarizante de la placa muscular*

- La catálisis de la ACh implica su hidrólisis → colina + acetilación de la enzima, y la posterior desacetilación de la misma, que recupera su actividad.
- **Derivados carbámicos**
 - ❑ Descarbamilación de la enzima requiere horas. Enzima bloqueada durante ese tiempo.
- **Organofosforados**
 - ❑ Desfosforilación de la enzima prácticamente imposible porque esta bloqueada de manera irreversible.

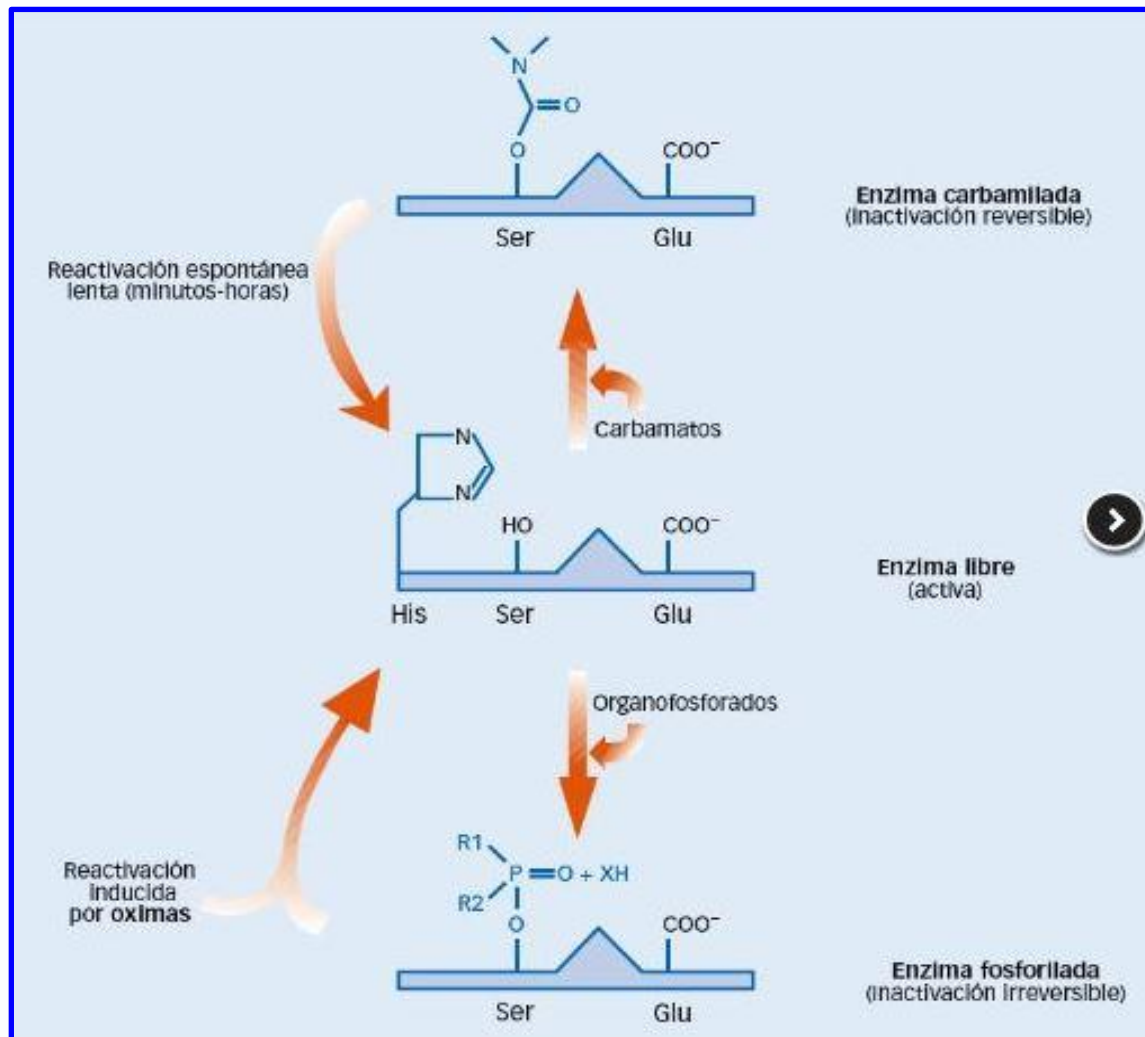


1ª etapa

2ª etapa

Las dos etapas transcurren con gran celeridad (100 μ seg)

Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica



Fuente: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica

Efectos farmacológicos

- Se producen por la **activación de los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos** – tanto en forma **indirecta** dependiente de la acumulación de ACh, como de forma **directa** mediante la activación de los receptores nicotínicos.
- Estos efectos se ejercen fundamentalmente en 4 localizaciones:

- UNIONES NEUROVEGETATIVAS DEL SNPS**
- PLACA MOTORA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO**
- Ganglios vegetativos**
- SNC**

- La **fisostigmina** y los **organofosforados** alteran la transmisión neurovegetativa.
- La **neostigmina** y la **piridostigmina** alteran sobre todo la transmisión neuromuscular.

Efectos sobre la unión neurovegetativa

- Incremento de la actividad de los órganos inervados por el SNPS (efectos muscarínicos).

- Aparato respiratorio: broncoconstricción.
- Aparato digestivo y urinario: incremento de la actividad motora.
- Ojos: miosis de larga duración, acomodación para la visión cercana y reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma.
- Glándulas exocrinas: incremento de la secreción.
- Corazón: bradicardia, disminución de la contractilidad cardíaca y del GC
- Tono vascular: dosis pequeñas apenas modifican la TA. Dosis elevadas, acusada hipotensión.

Efectos sobre los ganglios vegetativos

- En dosis elevadas pueden estimular (activación directa de los receptores nicotínicos) y después bloquear los ganglios autónomos (por despolarización)
→ Efectos neurovegetativos complejos (se bloquean ambas divisiones).
- A nivel vascular acusada hipotensión por bloque del SNS que es el que predomina a nivel de los vasos.

Efectos sobre la unión neuromuscular

- El aumento del tiempo de permanencia de la ACh en la placa motora incrementa la duración del potencial de placa, de forma que puede llegar a inducir la descarga de más de un PtA*. Efecto que se asocia con un incremento de la fuerza de contracción, particularmente apreciable cuando:

- La transmisión nerviosa es inadecuada porque hallarse interferida la unión ACh-R por un bloqueante competitivo (p. ej. curare).
- Existen anticuerpos que destruyen los receptores nicotínicos (**miastenia grave**).

* Normalmente, la ACh se hidroliza tan rápidamente que cada estímulo desencadena solo un PtA en la fibra muscular

Miastenia gravis, enfermedad autoinmune producida por anticuerpos anti-receptor nicotínico en la unión neuromuscular, lo que causa destrucción de los receptores y menor respuesta de la ACh.

- El aumento de la fuerza de contracción muscular conlleva a la desincronización entre la actividad eléctrica del nervio motor y la del musculo esquelético, con el consiguiente riesgo de aparición de contracciones descoordinadas de las fibras musculares (**fasciculaciones musculares**).
- Una **inhibición mayor de la AChE produce** una despolarización prolongada de la célula muscular puede ocasionar un bloqueo de la transmisión y parálisis muscular de tipo despolarizante.

***Fasciculaciones:** pequeñas e involuntarias contracciones musculares, visibles bajo la piel y que no producen movimiento de miembros, debidas a descargas nerviosas espontáneas en grupos de fibras musculares esqueléticas.*

Sistema nervioso central

- Los derivados carbámicos con N^3 (**fisostigmina**) y la mayoría de los compuestos **organofosforados** atraviesan la BHE
- A dosis bajas: estimulación generalizada y sensación subjetiva de alerta.
- A dosis elevadas: estimulación que desemboca en convulsiones que preceden a la depresión respiratoria y al coma. Se contrarrestan con **atropina**.
- Donepezilo (Aricept [®]) y tacrina, entre otros, son utilizados en la demencia senil y enfermedad de Alzheimer.



Los enfermos de Alzheimer sufren una pérdida significativa de neuronas colinérgicas en el SNC.

Esta observación condujo al desarrollo de anticolinesterásicos como posible remedio para la pérdida de la función cognitiva.

Tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina

Indicaciones terapéuticas

Aparatos digestivo y urinario

- ❑ **Neostigmina**, fármaco de elección en el tratamiento de diversos procesos que cursan con parálisis intestinal o atonía de vejiga urinaria.
- ❑ **Contraindicada** en casos de obstrucción mecánica vesical o intestinal y cuando el déficit motor es consecuencia de una enfermedad inflamatoria intestinal o se acompaña de peritonitis.

Ojo

- ❑ **Fisostigmina + pilocarpina** → Tratamiento inicial del glaucoma de ángulo cerrado.
- ❑ Otros anticolinesterásicos de acción más prolongada (decamerio o ecotiopato) → fármacos de 2ª línea en el glaucoma de ángulo abierto.

Músculo esquelético

- ❑ El **edrofonio** se utiliza en el diagnóstico de la **miastenia grave (MG)**.
- ❑ En el **tratamiento crónico de MG** → **neostigmina, piridostigmina o ambenonio***.
- ❑ Para **revertir la parálisis postanestésica** provocada por **bloqueantes neuromusculares no despolarizantes** (d-tubocurarina) → **neostigmina y edrafonio**, por vía i.v o i.m. para lograr un efecto rápido.

** Si aparecen signos de hiperactividad muscarínica es preciso utilizar atropina que no interfiere en la acción nicotínica*

Intoxicación por fármacos antimuscarínicos

- ❑ Fármacos como **atropina y derivados, antihistamínicos, ADT y ciertos antipsicóticos**, pueden producir intoxicación atropínica con signos periféricos y centrales.
- ❑ El agente más adecuado para revertir estos efectos es la **fisostigmina**.

Reacciones adversas e intoxicación

- Reacciones adversas

- Exacerbación de sus efectos colinérgicos:** fasciculaciones musculares, sialorrea, dificultad respiratoria, bradicardia, vómitos, diarrea.
- Aparecen con mayor frecuencia en el tratamiento de la miastenia grave. Ceden al suspender el tratamiento.
- Solo en algunos casos se requiere la administración de atropina.

- **Intoxicaciones agudas:** Habitualmente por exposición a organofosforados → **Potencialmente mortales**. Los síntomas varían según el tipo de exposición:

- Ocular e inhalación: congestión conjuntival, miosis, espasmo ciliar dolor ocular, broncoconstricción, laringoespasmo.
- Oral: vómitos, cólicos, diarrea.
- Percutánea: sudación local y fasciculaciones en áreas próximas.

- **En cuadros graves:**

- Debilidad y parálisis muscular** que puede llegar a impedir la ventilación pulmonar.
- Afectación del SNC:** confusión, ataxia, convulsiones, depresión respiratoria y coma. La muerte se produce por hipoxia.

Tratamiento de la intoxicación y reactivación de la enzima

- Medidas de apoyo
- Bloqueo de las acciones muscarínicas
- Reactivación de la AChE

Medidas de apoyo

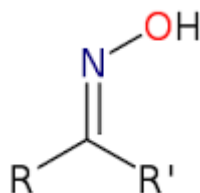
- Lavado de piel y mucosas contaminadas
- Lavado gástrico
- Carbón activado y laxantes para evitar la absorción GI del tóxico.
- Aspiración bronquial
- Respiración asistida y oxígeno terapia y aspiración bronquial
- Tratar las convulsiones (dizepam) y el shock

Bloqueo de las acciones muscarínicas

- **Atropina** para revertir efectos de hiperestimulación muscarínica periférica o central.
- Atropina a dosis elevadas (se controla su actividad mediante el grado de dilatación pupilar) → contrarresta los efectos muscarínicos de organofosforados (paratión) o los gases neurotóxicos.
- Inútil la atropina → parálisis muscular esquelética y en general los efectos de la hiperactividad nicotínica, tanto periférica como central.

Reactivación de la AChE

- La hidrólisis espontánea de la colinesterasa fosforilada es muy lenta, razón por la que la intoxicación por organofosforados resulta tan peligrosa.
- La reactivación de la AChE se consigue con las oximas, cuyos representantes son la **pralidoxima, la obidoxima y la diacetilmonoxima**.
- El grupo oxima tiene una gran afinidad por el átomo de fósforo, consiguiendo la hidrólisis de la enzima fosforilada y su recuperación.

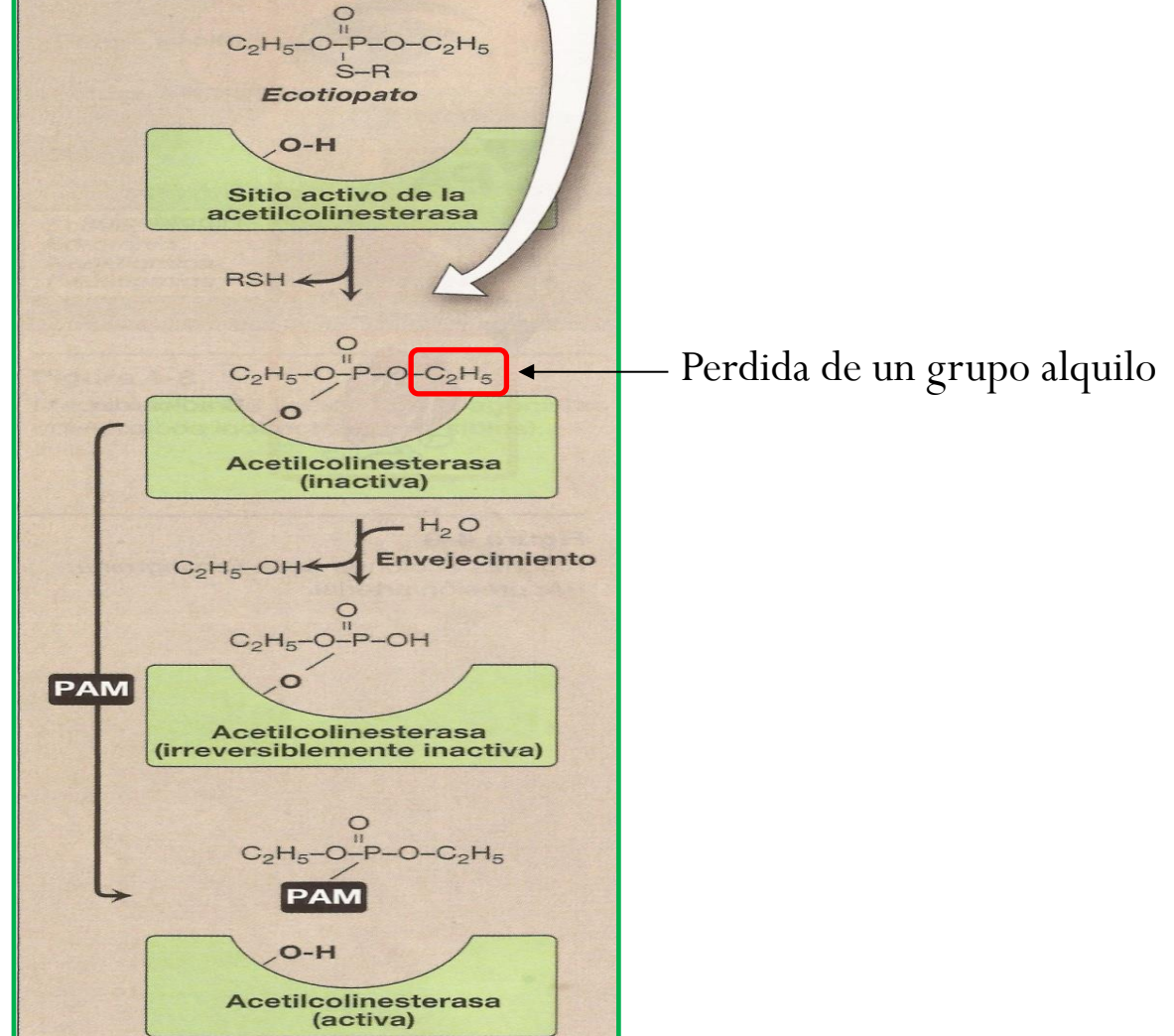


R es un residuo orgánico y R' puede ser un hidrógeno o un grupo orgánico

- Si el organofosforado ha actuado demasiado tiempo, la enzima fosforilada sufre un cambio (“**envejecimiento**”) que imposibilita su reactivación. Para que el agente reactivador funcione debe administrarse en las **1^{ras} 12 h**.
- La **pralidoxima** reactiva esta enzima acercando un grupo oxima al lugar esterásico fosforilado.
- Este grupo es muy nucleófilo y atrae el grupo fosfato del grupo hidroxilo de la serina de la enzima, reactivando así a la enzima.
- La pralidoxima no atraviesa la BHE (posee un N⁴), pero se han desarrollado compuestos parecidos para combatir los efectos centrales de la intoxicación organofosforada, como la **diacetilmonoxima**

Fosforilación de la enzima

- Enzima inactivada
- La *pralidoxima* (PAM) puede eliminar el inhibidor



Fuente: Farmacología. Harvey and Champe