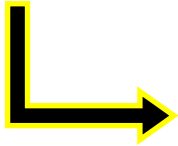




FÁRMACOS PARASIMPATOLÍTICOS

I. INTRODUCCIÓN

- Los antagonistas colinérgicos son fármacos que se unen a los receptores colinérgicos, pero no desencadenan los efectos intracelulares habituales mediados por el receptor.



Bloquean a los diferentes colinoreceptores presentes en el SNA, somático y SNC

- Son tres los tipos de receptores colinérgicos que ellos pueden bloquear

Muscarínicos	→→	Sinapsis neuroefectoras del SNPS
	→→	SNC
Nicotínicos (NN)	→→	Sinapsis ganglionar
Nicotínicos (NM)	→→	Sinapsis músculo estriado

ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS

ANTIMUSCARÍNICOS

BLOQUEANTES
GANGLIONARES O
GANGLIOPLÉJICOS

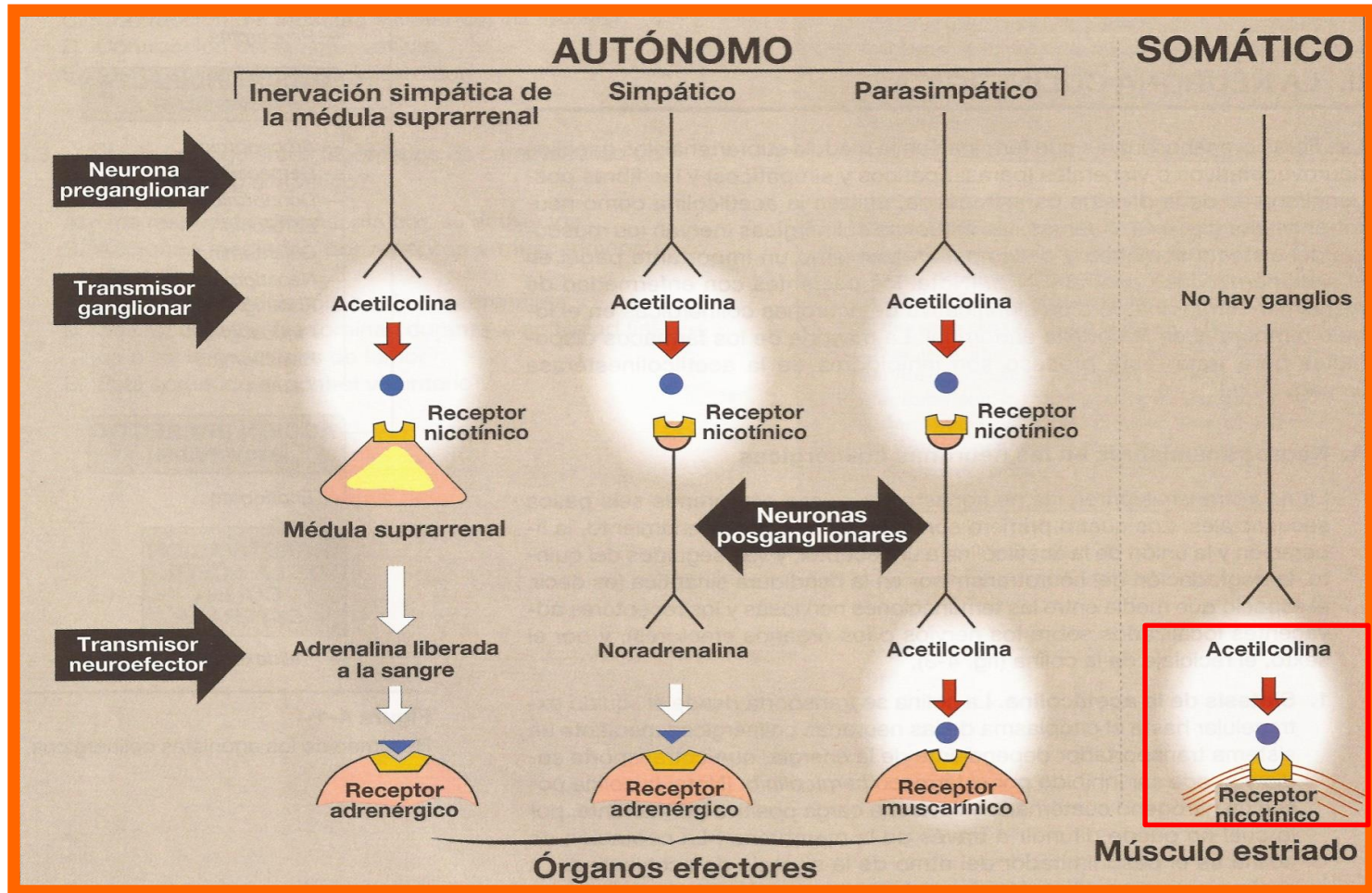
BLOQUEANTES
NEUROMUSCULARES

Antimuscarínicos. Bloquean selectivamente la sinapsis muscarínica de los nervios parasimpáticos. **Son los de mayor utilidad.**

Como resultado se interrumpen los efectos de la inervación parasimpática y quedan sin oposición las acciones de la estimulación simpática.

Bloqueantes ganglionares. Muestran preferencia por los receptores nicotínicos de los ganglios (simpáticos y parasimpáticos). **Carecen de importancia clínica.**

Bloqueantes neuromusculares. Interfieren en la transmisión de los impulsos eferentes a los músculos esquelético. Se utilizan como auxiliares de la anestesia quirúrgica.



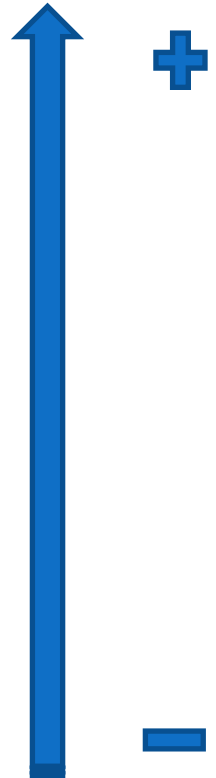
Fuente: Farmacología. Harvey and Champe

II. FÁRMACOS PARASIMPATICOLÍTICOS

- Fármacos que **bloquean** de forma preferente y competitiva los **receptores colinérgicos muscarínicos** → Inhibición de todas las funciones muscarínicas o PSM.
- A diferencia de los PSM, éstos son beneficiosos en diversas situaciones clínicas.
- A dosis terapéuticas no bloquean los receptores nicotínicos → Escasas o nulas acciones en la unión neuromuscular y en los ganglios neurovegetativos o viscerales.

Sensibilidad de los antagonistas muscarínicos en orden decreciente

- Glándulas salivales
- Glándulas bronquiales y sudoríparas
- Sistema excitación-conducción del corazón
- Musculatura intrínseca del ojo
- Musculo liso de los aparatos genitourinario y gastrointestinal
- Glándulas de secreción gástrica
- Ganglios



CLASIFICACION FÁRMACOS ANTIMUSCARÍNICOS

Según origen

Naturales

- Atropina (hiosciamina)
- Escopolamina (hioscina)

Ésteres del ac. tropánico y una base N³

Similar afinidad por los subtipos de receptores M

Atropa belladonna y *Datura stramonium*
Hyoscyamus niger

Sintéticos o semisintéticos

- Ipratropio
- Tiotropio
- Homatropina
- Tropicamida
- Diccloverina
- Pirenzepina
- Butilescopolamina
- Metescopolamina

Según estructura química

Estructura terciaria

- Atropina
- Escopolamina
- Homatropina
- Pirenzepina
- Diccloverina
- Telenzepina
- Tripitamina
- Trihexifenidilo*

Mejor absorción

Algunos presentan selectividad sobre la fibra muscular lisa (M_1 , M_3)

*Algunos que acceden al SNC → Enf. Parkinson

Estructura cuaternaria

- Ipratropio
- Tiotropio
- Butilescopolamina
- Metilescopolamina
- Otilonio

Peor absorción

No atraviesan la BHE

Acción circunscrita:

Aparato digestivo

Aparato respiratorio

Menos selectivos: posible bloqueo (NN)

Según selectividad muscarínica

No selectivos

- Atropina
- Escopolamina
- Diccloverina
- Homatropina
- Metescopolamina
- Butilescopolamina
- Ipratropio
- Tiotropio

Selectivos

- Pirenzepina (M1)
- Telenzepina (M1)
- Tripitamina (M2)
- Solifenacina ((M3)
- Oxibutinina (M3)
- Tolterodina (M3)

Cierto grado de selectividad por subtipos
receptores M

ATROPINA Y ESCOPOLAMINA

Acciones farmacológicas

A nivel del SNC

- Atropina → Efectos excitatorios y depresores.
- Dosis habituales → Escasos efectos centrales.
- Dosis elevadas → Excitación nerviosismo irritabilidad, desorientación, alucinaciones y delirio.
- Dosis muy elevadas → Depresión central, coma y parálisis bulbar.

- Escopolamina → Acciones más marcadas sobre el SNC
- Dosis terapéuticas → Somnolencia y amnesia.
- Dosis mayores → Excitación, delirio (delirio atropínico) y movimientos estereotipados.
- Escopolamina interfiere procesos de la atención y la memoria a corto plazo o reciente (amnesia), sobre todo en ancianos que puede confundirse con demencia senil.
- Bloquea la transmisión colinérgica en los núcleos vestibulares → Poderosa acción anticinetósica.

Sistema ocular

- Bloqueo del esfínter del iris y del musculo ciliar del cristalino → Midriasis y cicloplejía (parálisis de acomodación o incapacidad de enfocar en la visión cercana), queda sin antagonismo la actividad dilatadora simpática.
- Visión borrosa, fotofobia y disminución respuesta pupilar refleja a la luz.
- Disminución del lagrimeo
- Pueden elevar la presión intraocular al dificultar el drenaje del humor acuoso e incluso desencadenar un ataque de glaucoma de ángulo estrecho.

Renacimiento → dilatación pupilar sinónimo de belleza → dama bella (belladona)→ gotas oftálmicas del extracto.

Sistema cardiovascular

- La atropina produce taquicardia (bloqueo de los receptores M_2 cardíacos) junto con un aumento de la conductividad y excitabilidad cardíaca.
- A dosis muy bajas produce bradicardia paradójica (bloqueo M_1 presináptico en fibras posganglionares vagales).
- La atropina puede ser de utilidad en pacientes con IM para aliviar la bradicardia sinusal o el bloqueo AV.
- La escopolamina produce fundamentalmente bradicardia.

Personas jóvenes tienen un tono vagal más alto en reposo, por lo que los efectos taquicárdicos de la atropina son más evidentes en ellos.

Aparato respiratorio

- Broncodilatación
- Disminución de la secreción de las glándulas mucosas de las mucosas nasal, traqueo-bronquial y faringolaríngea y la inhibición de la depuración mucociliar → Beneficio en cirugía y perjudicial en enfermedades respiratorias.

Sistema digestivo

- Sequedad bucal, disminución de la motilidad digestiva, el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.
- Reducción secreción gástrica

Aparato genitourinario

- Relajación uterina, y de la vejiga (perjudicial en casos de retención urinaria por hipertrofia de próstata).

Glándulas salivales

- Bloquea las glándulas salivales → **xerostomia**. Glándulas salivales extremadamente sensibles a la atropina.

Glándulas sudoríparas

- Suprimen la termorregulación inducida por el mecanismo de diaforesis (bloquean la sudoración) → Piel caliente y seca y aumento de la temperatura.

Farmacocinética

- Ambos alcaloides se absorben bien el tubo digestivo.
- Atraviesan la BHE y placentaria.
- Aparecen en la leche materna.
- Penetran también las mucosas, p.ej. conjuntival
- Absorción cutánea poca pero se utiliza una pomada de escopolamina o parches transdermicos para la prevención de nauseas y vómitos del movimiento.
- **Razón:** Escasa $v_{1/2}$ y por la relación RAM y concentración plasmática

ANTIMUSCARÍNICOS SEMISINTÉTICOS Y SINTÉTICOS

- Los alcaloide tropánicos son inespecificos, pues bloquean todos los receptores muscarínicos y acceden al SNC.
- Por ello se intenta conseguir derivados con una actividad más circunscrita a un órgano determinado y que no accedan al SNC.
- Por ejemplo selectividad a nivel digestivo, para reducir secreciones gástricas o inhibir el tono y el peristaltismo.
- Aparato respiratorio para reducir las respuestas broncoconstrictoras frente a agentes irritantes

Ipratropio y tiotropio

- Derivados N⁴ de la atropina no selectivos. Usados en inhalación para tratar el asma y la EPOC.
- Producen broncodilatación y disminución de las secreciones de las vías respiratorias.
- No acceden a la circulación sistémica ni al SNC → efectos circunscritos al sistema pulmonar.
- La atropina inhibe la limpieza mucociliar en los bronquios (las secreciones tienden a acumularse en los pulmones).



Homatropina y tropicamida

- Estructura de N^3
- Uso tópico con fines oftalmológicos, aunque atraviesan la conjuntiva no alcanzan concentraciones sistémicas elevadas.



Diciclooverina

- Derivado de N³
- Por su capacidad de relajar la fibra muscular lisa se pueden emplear como espasmolítico del tubo digestivo.
- Acción antimuscarínica (1/8 de la atropina)+acción espasmolítica directa.
- Reacciones secundarias atropínicas importantes en personas sensibles.
- Colchimax®: colchicina + diciclooverina

Metilescopolamina, butilescopolamina y otilonio

- Derivados 4° semisintéticos y sintéticos.
- Pobre absorción intestinal, escasa penetración en el SNC y una acción mixta de bloqueo de receptores muscarínicos y nicotínicos.
- Acción mas selectiva sobre el tubo digestivo
- Se emplean como espasmolíticos del tubo digestivo.
- A dosis altas y por vía parenteral bloqueo ganglionar: hipotensión, impotencia y parálisis muscular en caso de intoxicación grave..
- Uso como espasmolíticos solos o asociados con analgésicos

Oxibutinina

- Fármaco de elección en el tratamiento vejiga hiperactiva.
- Moderada selectividad M_3
- Relajación uréteres y pared vesical. Lentifica la micción.
- Poco selectivo: xerostomia, estreñimiento, cefaleas. Alteraciones SNC
- Uso en forma de liberación sostenida mediante parches transdérmicos

Tolterodina

- Amina terciaria
- Mejor tolerada que la oxibutinina
- Selectividad por la vejiga urinaria (M_3)
- Efectos secundarios escasos.



Solifenacina

- Cierta selectividad M_3 del músculo liso vesical frente a las glándulas salivales que no se observa con la oxibutinina.
- Lipofílico, buena absorción oral.
- Efectos secundarios escasos: sequedad boca, estreñimiento, visión borrosa.
- Tratamiento incontinencia de urgencia y en el aumento de la frecuencia urinaria en pacientes con vejiga hiperactiva



Pirenzepina y telenzepina

- Pirenzepina, fármaco muy hidrofílico. No atraviesa la BHE
- Acción preferente M_1
- Bloquean la secreción gástrica sin destacados efectos secundarios.
- La telenzepina es un derivado 4-10 veces más potente que la pirenzepina.
- Su uso como antiulcerosos ha quedado relegado.

REACCIONES ADVERSAS E INTOXICACIÓN

- Principalmente debidas a antihistamínicos, ADT, ciertos antipsicóticos, antiparkinsonianos o por atropina procedente de la ingesta de los frutos de la belladona.
- Los niños ($\uparrow t^a$) y ancianos (efectos centrales y retención urinaria) son los más sensibles a la acción antimuscarínica*.
- El diagnóstico se confirma con fisostigmina. La instauración de salivación, sudoración e hiperactividad intestinal, confirmaría el diagnóstico.
- Las RAM se agrupan en 2 síndromes: anticolinérgico periférico y anticolinérgico central.

* Se han descrito intoxicaciones en niños tratados con antidiarreicos y atropina/parches escopolamina para la cinetosis

Bloqueo periférico

- ❑ 1° Sequedad boca, depresión de la secreción traqueobronquial y sudorípara ($\uparrow t^a$).
- ❑ 2° Midriasis, visión borrosa, perturbación en la acomodación y anomalías de la conducción cardíaca.
- ❑ 3° Retención urinaria e íleo adinámico o paralítico

Bloqueo central (Der N³)

- ❑ 1° Cambios humor, ataxia, alteraciones de la marcha.
- ❑ 2° Distracciones frecuentes, acortamiento en el tiempo de atención y alteraciones de la memoria.
- ❑ 3° Desorientación, fabulación y alucinaciones

Tratamiento intoxicación atropínica

- Lavado de estomago
- Eliminación del calor mediante baños fríos.
- Administración fisostigmina a bajas dosis, que a diferencia de la neostigmina atraviesa la BHE.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Antídoto de los agonistas colinérgicos

- La atropina bloquea el exceso de ACh producido por inhibidores de la AChE como la fisostigmina o la sobredosis de insecticidas organofosforados (asociado a la pralidoxima) e intoxicación de algunos tipos setas.
- Puede ser necesario dosis masivas de atropina durante un largo período para contrarrestar los efectos tóxicos.
- Ineficaz para contrarrestar la hiperactividad nicotínica/ Usar oximas
- Importante la capacidad de la atropina para penetrar en el SNC.

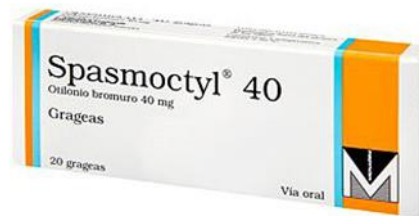
Vejiga hiperactiva

- Vejiga hiperactiva o hipermotilidad vesical, caracterizada por incremento frecuencia y urgencia de las micciones.
- Afecta al 17% de la población mayor de 40 años.
- Se utilizan oxibutinina, tolterodina y solifenacina
- También se emplean de manera ocasional en la enuresis* infantil, aunque los agonistas α -adrenérgicos, con menos efectos adversos colaterales pueden ser más eficaces a este respecto.

* *Micción involuntaria*

Aparato digestivo

- Existen antagonistas muscarínicos M_1 , pirenzepina y telenzepina, que reducen la secreción gástrica y la salivar.
- Fue usada como antiulcerosa pero ha sido desplazada por otros agentes
- Como antiespasmódico, se utilizan la butilescopolamina (Buscapina®) y otilonio (Spasmocetyl®).



- Alivian el malestar abdominal y el dolor debido a cólicos y espasmos (intestinales, nefríticos, vesicales).
- Colon irritable, colitis espasmódica, diverticulitis
- Diarrea incoercible (en ocasiones asociados a un opiode)

Anestesia

- La atropina se utiliza con gran frecuencia en la medicación preanestésica para impedir la producción de secreciones salivales y traqueobronquiales y prevenir la aparición de reflejos vagales (broncoconstricción) que pudieran afectar al ritmo cardíaco

Oftalmología

- Aplicación tópica para producir midriasis y cicloplejía (incapacidad de enfoque para la visión próxima). La cicloplejía requiere dosis mayores
- Exploración de la retina y fondo de ojo y medición cuidadosa de los errores de refracción sin interferencia de la capacidad de acomodación del cristalino.

- Los de acción corta (homatropina y tropicamida) han remplazado a la atropina debido a la prolongada midriasis que produce esta última (7-14 días frente a 6-24 h de otros fármacos).
- Si bien los fármacos midriáticos de elección para el estudio fondo de ojo son los α -adrenérgicos como la fenilefrina.
- Ataque de dolor ocular agudo por el aumento súbito de la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

La relajación del esfínter de la pupila impide la salida del humor acuoso y aumenta en consecuencia la presión intraocular.

Enfermedad respiratoria

- Enfermedad respiratoria: reduciendo las secreciones y relajando los bronquios.
- Asma y EPOC (antimuscarínicos + agonistas β -adrenérgicos).



- La reducción de las secreciones nasales, faríngeas y traqueobronquiales muy útil en las infecciones víricas y bacterianas de las vías respiratorias.
- De hecho, muchos antiHis usados en el tratamiento sintomático de las afecciones catarrales deben su eficacia a la acción atropínica que poseen.

Enfermedad cardiovascular

- El IAM suele acompañarse de importante descarga vagal refleja → Bloqueos AV → descenso del GC.
- Útil en la bradicardia por bloqueo β -simpático excesivo.
- Bradicardias por agentes anticolinesterásicos.
- Hiperactividad de reflejos del seno carotídeo → cardioinhibición debida a la aferencia del nervio vago.

Enfermedad Parkinson

- Los compuestos con estructura de N^3 atraviesan la BHE y algunos de ellos son empleados por sus propiedades antiparkinsonianas.
- En el parkinson hay un desequilibrio entre actividad dopaminérgica (\downarrow) y la colinérgica (\uparrow).
- Hay un predominio relativo de la ACh en el cuerpo estriado
- El empleo del anticolinérgicos mejora el temblor y la acinesia.

- Biperideno (Akineton [®])
- Prociclidina
- Trihexifenidilo