

Anticolinérgico

Web del universitario

El grupo de fármacos que estudiaremos esta clase actúan en el nivel uno es decir a nivel del órgano y son los llamados *fármacos anticolinérgicos o antimuscarínicos* y a estos fármacos se los define como aquellos que bloquean la acción muscarínica de la Acetilcolina (Ach) es decir son los que inhiben la función del sistema parasimpático.

Hay dos Fármacos anticolinérgicos que son alcaloides naturales (plantas), el más importante, por su uso en clínica, es *Atropina* que viene de la *Atropa belladonna*. El otro alcaloide de importancia es la *Escopolamina*

Datos históricos.

El efecto del preparado de Atropa belladonna se conoce desde hace mucho tiempo, la historia cuenta que en la época del imperio Romano las damas de sociedad se ponían destilado de esta planta para producirse midriasis y verse más bonitas, de ahí el nombre belladonna (chiquillas, ya saben: para la próxima fiesta hay que puro ponerse Atropina aunque no vean nada como por una semana). La Atropina como tal se logró sintetizar en el año 1850 y hasta nuestros días se continúa su uso en clínica. En Chile existen algunas plantas que tienen Atropina, como el Chamico, que es una planta de flor amarilla que existe en el sur, o el floripondio; la ingestión de este tipo de plantas produce intoxicación atropínica.

Características de la Atropina y la Escopolamina:

1. No presentan carga eléctrica
2. Se absorben bien por la vía oral (por el punto 1)
3. Se distribuyen muy bien, pasan al sistema nervioso central (SNC), y penetran muy bien la conjuntiva ocular.

Todos los fármacos anticolinérgicos tienen el mismo mecanismo de acción y los mismos efectos farmacológicos que la Atropina por lo que se le describe como representante de todo este grupo.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ATROPINA:

La Atropina es un fármaco capaz de bloquear la acción del sistema parasimpático gracias a dos características farmacodinámicas que son importantes:

1. Su afinidad por los receptores muscarínicos es mayor que la de la Ach. Por lo tanto, la Atropina va a competir con la Ach. endógena por ocupar estos receptores y es la Atropina quien los va a ocupar. La Atropina tiene afinidad específica por los receptores muscarínicos, no tiene afinidad por los receptores nicotínicos ni neuronales ni musculares.
2. La Atropina sólo se une a los receptores muscarínicos, pero ella no puede estimularlos ya que carece de actividad intrínseca (actividad intrínseca=0) por lo tanto la molécula de Atropina en sí misma no tiene ningún efecto en los órganos inervados por el parasimpático, los efectos que nosotros observamos son consecuencia de que la Atropina,

al unirse a los receptores muscarínicos impide la acción de los de la Ach. en esos receptores.

De esto se deduce que la acción de los anticolinérgicos depende fundamentalmente del tono parasimpático existente en el momento en que comienzan a actuar estos fármacos.

Este mecanismo de acción de la Atropina se denomina **antagonismo competitivo reversible**. Es reversible porque el antagonismo desaparece si nosotros logramos aumentar la concentración de Ach. en la zona.

Como ya se ha dicho en otras clases los receptores muscarínicos se dividen en tres subtipos : M1, M2 y M3, pero lo importante es que esta clasificación se debe a la existencia de tres fármacos anticolinérgicos que tienen afinidad específica por cada uno de estos receptores:

M1 Pirenzipina

M2 Metoctramina

M3 Hexahidrosiladifenidol (HH Sid)

De estos tres fármacos anticolinérgicos, la Pirenzipina es el único que se utiliza en clínica.

Con respecto a la Atropina, la Escopolamina y los anticolinérgicos sintéticos, estos tienen igual afinidad por los tres subtipos de receptores muscarínicos

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA ATROPINA:

SNC:

En dosis terapéuticas, existen diferencias entre las acciones de la Atropina y la Escopolamina ya que en estas dosis la Atropina tiene una leve acción central que apenas se nota (produce una leve excitación), en cambio la Escopolamina produce sedación a nivel del SNC, lo cual se manifiesta en el paciente como somnolencia.

Los anticolinérgicos se usan principalmente por sus acciones periféricas, no por sus acciones centrales, por lo tanto en el uso clínico se tiende a preferir a la Atropina ya que ella tiene acción periférica y mínimos efectos centrales.

Los efectos en dosis tóxicas tienen importancia en la intoxicación atropínica, sin embargo la intoxicación atropínica, a diferencia de la intoxicación por órganos fosforados, es más benigna, rara vez produce la muerte, pero en una primera etapa producirá excitación con delirios y alucinaciones, a la que puede seguir depresión y luego coma.

Los anticolinérgicos a nivel central, y en dosis terapéuticas produce una disminución del temblor muscular de la enfermedad de Parkinson. Esto ocurre porque en los ganglios basales del cerebro hay actividad de neuronas dopaminérgica que son inhibitorias, al mismo tiempo existen neuronas colinérgicas que son excitatorias. En el individuo normal existe un balance entre estas dos actividades, excitatoria e inhibitorias. En la enfermedad de Parkinson hay un desbalance entre estas dos actividades ya que hay destrucción de neuronas dopaminérgicas. Antiguamente el Parkinson se trató con anticolinérgicos para disminuir el predominio de la actividad colinérgica.

Actualmente el tratamiento básico de la enfermedad de Parkinson es con agonistas Dopaminérgicos o con precursores de la Dopamina como la L-Dopa y los fármacos anticolinérgicos sólo se utilizan como coadyuvantes, sin embargo no se utiliza ni la Atropina ni la Escopolamina.

Otra acción de los anticolinérgicos es la de evitar el vómito y el mareo provocado por el movimiento conocido como cinetosis. Esta acción se produce por que estos fármacos bloquean la acción colinérgica a nivel de los núcleos vestibulares. En estos casos los anticolinérgicos se dan en forma profiláctica, es decir, antes de que la persona viaje y el más eficaz para combatir la cinetosis es la Escopolamina, la cual se puede administrar por vía oral, parenteral o en parches transdérmicos.

Diapo 1:

SNC:

a) Dosis terapéuticas: Atropina Leve excitación

Escopolamina Sedación

b) Dosis tóxica: Excitación

Depresión

c) Otros efectos: Disminución temblor basal del Parkinson.

Evita la cinetosis

OJO:

A nivel del ojo, la Atropina produce midriasis, ya que relaja el músculo circular del iris, bloqueando el tono parasimpático de este músculo. La midriasis que se produce es muy grande y esto lleva a que el paciente tenga fotofobia. Esta dilatación pupilar se utiliza para realizar el examen de fondo de ojo. La acción de la Atropina destilada en el ojo durará entre 7 a 12 días, esto debido a que la Atropina se fija al pigmento del iris.

También la Atropina produce aumento de la presión ocular especialmente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo que en estos casos estaría contraindicada, ya que su acción midriática hace que el iris se repliegue hacia el ángulo iridio-corneal obstruyendo el drenaje del humor acuoso (en un paciente normal la Atropina no aumenta la presión ocular, pero sí puede precipitar el cuadro de glaucoma en pacientes predispuestos).

Otra acción de los anticolinérgicos en el ojo, es que producen cicloplejia, es decir, una parálisis de la acomodación del cristalino producida porque los anticolinérgicos bloquean el tono normal de la contracción ciliar que es mediada por el parasimpático. Este músculo se queda permanentemente relajado lo que impide la acomodación del cristalino para la visión cercana apareciendo visión borrosa.

Por último los anticolinérgicos producen sequedad ocular por que ellos disminuyen la secreción lagrimal.

Diapo 2:

OJO:

a) Midriasis: -fotofobia

- o Aumento de la presión ocular en pacientes con Glaucoma de ángulo estrecho.

b) Cicloplejia: - Visión cercana borrosa.

c) Sequedad ocular.

SISTEMA CARDIO-VASCULAR:

-

a) Taquicardia: Los anticolinérgicos aumentan la frecuencia cardíaca porque bloquean los receptores muscarínicos tipo M2 del nódulo sinusal, con esto se anula la acción del Vago en el corazón y queda predominando la acción del simpático. Esta taquicardia va a ser mucho más importante en el adulto joven ya que ellos tienen un predominio del tono vagal, en cambio, en el recién nacido y el anciano el tono vagal no es de mucha importancia por lo que el aumento de la frecuencia cardíaca no será tan serio.

- b. Evita varios tipos de bradicardia refleja vagal: Como, por ejemplo, los reflejos vagales que ocurren por la manipulación quirúrgica de órganos viscerales como el peritoneo. Por esta razón, la Atropina se administra antes de la inducción anestésica. A veces se prefiere en estos casos el uso de la Escopolamina ya que esta produce sedación a nivel central lo que es favorable en la inducción anestésica. Esta acción de los anticolinérgicos también se debe al bloqueo de los receptores M2.

c) Acción escasa y variable en los vasos sanguíneos: ya que los vasos prácticamente carecen de inervación parasimpática.

d) Dosis tóxica: La Atropina produce vasodilatación cutánea de las áreas de rubor, esto se conoce como rubor atropínico y sirve para diagnosticar la intoxicación por Atropina.

SISTEMA RESPIRATORIO:

-

- a. Broncodilatación: sirve para tratar las bronquitis obstructivas, sin embargo, todos los anticolinérgicos, salvo por el Bromuro de ipatropio, tienen un efecto negativo ya que ellos inhiben el movimiento ciliar del epitelio bronquial, lo cual es nocivo en las enfermedades respiratorias porque se detiene la movilización de las secreciones y ellas se quedan ahí obstruyendo la vía respiratoria. El bromuro de ipatropio es el anticolinérgico a elección en las bronquitis crónicas, pero se utiliza sólo por vía tópica, en aerosol o nebulizaciones.
- b. Disminución de la secreción bronquial faríngea, nasal y salival: Esta acción es útil para prevenir el exceso de secreciones que se producen durante la anestesia general, ya que estos productos son muy irritantes. En estos casos se da Atropina o Escopolamina como premedicación anestésica.

SISTEMA GENITO URINARIO:

Disminuye el tono y la contracción vesical y de los uréteres: Esta acción de la Atropina favorece la retención urinaria y en la intoxicación atropínica se producirá un globo vesical. La Atropina está contraindicada en los cuadros de uropatía obstructiva.

SISTEMA GASTRO-INTESTINAL:

- a. Disminuye el tono y el peristaltismo del estómago, con lo que se retarda la velocidad del vaciamiento gástrico.
- b. Disminuye el tono y el peristaltismo intestinal.

Por esta acción la Atropina se utiliza en cuadros patológicos que cursan con espasmos o cólico intestinal como las diarreas.

c) Disminuye el tono de la vesícula biliar y de las vías biliares, por lo que se utiliza Atropina para tratar cólico biliar.

Para sus usos como antiespasmódicos, la Atropina se utiliza sola o asociada a analgésicos o relajadores directos del músculo liso como es la Papaderina. En los servicios de urgencia existe Atropina asociada a otros dos fármacos (DAP)

d) Disminuye la secreción salival

- e. Disminuye la secreción gástrica ácida. Estos fármacos fueron los primeros en ser utilizados en el tto. de la úlcera péptica, pero no son muy eficaces ya que en los pacientes ulcerosos no cumplían el tto. Lo que ocurre es que la sensibilidad a los distintos Atropina, cambia en los distintos órganos y para bloquear la secreción gástrica se necesita una dosis muy grande y por ende, con muchos efectos colaterales.

Diapo 3:

Bloquea la secreción gástrica

Efecto gastrointestinal y urinario

Corazón

Ojo

Bloquea la secreción glandular: -salival

Dosis de Atropina - bronquial

- sudorípara

En la intoxicación por Atropina puede haber hipertermia que no responde a antipiréticos, conocida como fiebre atropínica (por la parálisis de las glándulas sudoríparas).

Diapo 4:

Efectos colaterales de la Atropina:

- Sequedad de boca
- Visión borrosa
- Fotofobia
- Taquicardia
- Intolerancia al calor
- Constipación
- Retención urinaria

La Pirenzepina es el único anticolinérgico que inhibe la secreción gástrica, sin producir todos los efectos colaterales. Se une a los receptores M1. Hoy en día existen fármacos más eficaces para la úlcera, como los bloqueadores de la bomba de protones y los bloqueadores de los receptores H1, que son más usados que los anticolinérgicos.

USOS CLÍNICOS DE LA ATROPINA:

1. Evitar reflejos cardiovasculares vagales
2. Situaciones de hiperactividad gastrointestinal, como el colon irritable.
3. Cólicos renales (acción antiespasmodica de la Atropina en vejiga y uréteres, pero es una acción débil por lo que se utiliza como fármaco de segunda línea ya que el analgésico a elección es el potente Ketoprofeno)
4. Premedicación anestésica
5. Aplicación oftálmica
6. Intoxicación por anticolinesterasa u hongos con muscarina.

En oftalmología:

Al lado de la Atropina y la Escopolamina se encuentran los anticolinérgicos sintéticos que fueron sintetizados con el fin de sustituir a la Atropina en algunas acciones.

Dentro de los anticolinérgicos sintéticos, tenemos varios de uso en oftalmología, ya que la Atropina tiene una acción muy prolongada que dura entre 7 y 12 días. Todos estos anticolinérgicos sintéticos son aminas terciarias, sin carga eléctrica, y se utilizan solamente en forma tópica como destilado en el ojo.

Diapo 5:

Midriasis Cicloplejia

-Atropina 1% 7-10 días 6-12 días

-Anticol. Sintético:

-Homotropina 1-2 días 5-7 días

-Ciclopentolato 1 día 1 día

-Tropicamida 6 hrs. 8 hrs.

(tropicamida=midriacil)

La midriasis sirve para hacer fondo de ojo y la cicloplejia para medir errores de refracción.

En sistema gastro- intestinal:

También existen anticolinérgicos sintéticos usados por sus acciones antiespasmódicos. Aquí tenemos a un grupo que se utiliza por su acción como relajante del músculo liso digestivo, ya que bloquea a los receptores nicotínicos ganglionares y a los muscarínicos. Esto potencia la acción relajante de los anticolinérgicos a nivel de los plexos mientéricos.

Estos anticolinérgicos sintéticos son derivados de un nitrógeno cuaternario, es decir tienen carga eléctrica, aunque se administran por vía oral en altas dosis para que puedan ser absorbidos.

Entre ellos tenemos a la Anisotropina, al clidimio y al glicopirrolato. Estos fármacos, por su nitrógeno cuaternario, no pasan al SNC, y dentro de sus reacciones adversas tenemos, que por el hecho de bloquear los receptores nicotínicos del ganglio simpático, producirán hipotensión postural, más conocido como ortostatismo.

Otro grupo de fármacos que se utiliza en el tracto digestivo y urinario, son las aminas terciarias, que no tienen carga eléctrica y que tendrían una acción selectiva por el músculo liso gastrointestinal y del aparato urinario. La acción anticolinérgico de estos fármacos es débil, pero a ella se suma la acción de relajantes directos del músculo liso. Dentro de ellos tenemos a la Dicyclomina y a la Oxibutinina, que tiene una fijación exclusiva a nivel del tracto urinario. No tienen efecto central.

En la vía respiratoria:

Aquí, el anticolinérgico de elección es el Bromuro de ipatropio, este fármaco tiene acción selectiva a nivel bronquial, siempre y cuando sea administrado por vía tópica (inhalatoria o nebulización). Este es un fármaco con un nitrógeno cuaternario, y está ionizado, es decir si uno lo da por vía inhalatoria, este no pasará de los alvéolos y tendrá sólo efecto bronquial.

En el mal de Parkinson:

Aquí tenemos como representante al Trihexifenidilo, que es un anticolinérgico con pocos efectos periféricos y una mayor acción a nivel central (se verá mejor en la clase de farmacología del Parkinson)