

# Fármacos Colinérgicos

UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA  
LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y FITOFARMACOLOGÍA

## 1. INTRODUCCIÓN

La acetilcolina (**ACh**) fue sintetizada en 1867 por Baeyer, estudiada por Dale en 1914 e identificada endógenamente por Loewi y Naurati en 1921 como el *vagustoff* (sustancia vagal, parasimpaticomimética).

La **pilocarpina** se obtuvo de *Pilocarpus jaborandi* y de hojas de *Pilocarpus Microphyllus* (especie brasileña). Ya era conocido por los indígenas que masticar estas hojas producía aumento de la salivación (*sialorrea*). El término “jaborandi” se aplica a diversas especies de *Pilocarpus*, género de árboles y arbustos ampliamente representados en América del Sur.

La **muscarina** se obtuvo por primera vez de *Amanita muscaria* y fue caracterizada por Schmiedeberg, uno de los pioneros de la farmacología.

La **arecolina** se encuentra en las semillas de *Areca catechu*.

Entre los anticolinesterásicos, es decir, aquellas sustancias que inhiben a la enzima acetilcolinesterasa (AChE) que hidroliza la ACh, se encuentra la *fisostigmina* (o eserina), aislada en 1864 por Jobst y Hesse de las semillas del poroto de Calabar, *Physostigma venenosum*.

## 2. CLASIFICACIÓN

Una forma de clasificación de los colinérgicos es diferenciando entre aquellos que ejercen **acción directa** y los de **acción indirecta**. Estos últimos, a su vez, se pueden clasificar entre **reversibles** e **irreversibles**.

### 2.1. De acción directa.

Los ésteres de colina: ACh, carbacol, arecolina y metacolina, que estimulan receptores muscarínicos y nicotínicos.

Los alcaloides colinomiméticos naturales: **pilocarpina** y **muscarina** tienen un efecto esencialmente sobre receptores muscarínicos; **arecolina** actúa además sobre receptores nicotínicos.

### 2.2 De acción indirecta

**2.2.1. reversibles.** Es un grupo constituido por fármacos como la **fisostigmina**, que posee un nitrógeno terciario en su estructura. **Neostigmina**, **piridostigmina** y **edrofonio**, con nitrógeno cuaternario. Finalmente **demecario** y **ambenonio**, estructuras bis-amonio cuaternarios. Todos los fármacos de este grupo inhiben la AChE con diferente potencia, con lo cual ejercen una acción colinérgica por elevación de la ACh en el espacio sináptico neuronal (aquellos que atraviezan la barrera hematoencefálica) o bien, en la unión neuromuscular.

**2.2.2. irreversibles.** Se encuentran aquellos compuestos que son ampliamente utilizados como insecticidas y se les conoce químicamente como organofosforados: **Paration**, **Malation** y gases venenosos (gases nerviosos) usados en conflictos bélicos: **Sarín**, **Tabún** y **Somán**. Fármacos con estructura de organofosforados son pocos, pero podemos citar al **ecotiofato** e **isofluorofato**, de uso oftalmológico.

También existe un nuevo grupo terapéutico que son los *reactivadores de la enzima AChE*, derivados de oximas, como la **pralidoxima**, **obidoxima** y **diacetilmonoxima**, los cuales tienen una gran afinidad por el átomo de fósforo, consiguiendo la hidrólisis de la enzima fosforilada y la liberación consecuente de la enzima. Una vez que la enzima ha sido fosforilada por los organofosforados, los reactivadores tienen un plazo máximo de utilidad que no exceda a las 12 horas, tras lo cual son incapaces de inducir la hidrólisis. Solamente la diacetilmonoxima es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y, por tanto, reactiva a la AChE en las sinápsis del SNC.

### 3. RECEPTORES COLINÉRGICOS

Existen varios subtipos de receptores colinérgicos. El subtipo **M**, el primero en ser caracterizado farmacológicamente y el subtipo **m**, caracterizado posteriormente por técnicas de biología molecular y farmacológicas.

Los subtipos muscarínicos **M<sub>1</sub>**, **m<sub>1</sub>** y **m<sub>4</sub>**, **m<sub>5</sub>**, **m<sub>6</sub>** y **m<sub>7</sub>**, se ubican en ganglios simpáticos y cerebro respectivamente. Los subtipos **m<sub>2</sub>** y **M<sub>2</sub>** se encuentran mayoritariamente en el corazón y endotelio vascular. En tanto los subtipos **m<sub>3</sub>** y **M<sub>3</sub>** principalmente en músculo liso.

Los subtipos **M<sub>1</sub>** y **M<sub>3</sub>**, están asociados a proteína G de tipo *q* y activan una fosfolipasa C que produce **IP<sub>3</sub>** y diacilglicerol. Los **M<sub>2</sub>** y **m<sub>4</sub>** están asociados o, a una proteína **G<sub>i</sub>** que activan adenilil ciclasa, o bien, asociados a **G<sub>o</sub>**, activando canales iónicos.

#### 3.1. Subtipos de receptores Nicotínicos

Se han descrito al menos dos subtipos de receptores nicotínicos, diferenciados por su ubicación y farmacología.

Los subtipos **Nm**, situados en la placa neuromuscular, constituyen estructuralmente un receptor-canal de **Na<sup>+</sup>** y **K<sup>+</sup>**. Es antagonizado por *d*-tubocurarina, pancuronio, vecuronio y otros fármacos. Los subtipos **Nn** se encuentran en neuronas del SNC. Son antagonizado por el trimetafán.

### 4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 4.1. Cardiovascular.

La ACh ejerce cuatro acciones a este nivel: Vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca, reducción de la velocidad de conducción en los nodos SA y AV y, disminución de la fuerza de contracción cardíaca (de menor importancia en el ventrículo que en la aurícula). La ACh ejerce vasodilatación de todos los lechos vasculares, incluidos el pulmonar y coronario, esencialmente por una acción liberadora de óxido nítrico (NO) mediada por el receptor **M<sub>2</sub>**. El NO actúa sobre las células del músculo liso y las hace relajarse. También la ACh puede ejercer un efecto vasodilatador por acción en

los terminales presinápticos *simpáticos*, pudiendo inhibir de la liberación de noradrenalina. En un vaso con endotelio lesionado, la ACh induce vasoconstricción.

No obstante estos efectos de la ACh, ***no se utiliza*** en forma terapéutica debido a que es rápidamente hidrolizada en el plasma y sus derivados son de mayor potencia y menos susceptibles a la acción catalítica de colinesterasas. No obstante, como veremos más adelante, se puede utilizar en oftalmología en forma de solución para su instilación tras una intervención de cataratas.

#### **4.2. Tubo digestivo.**

La ACh y los colinomiméticos pueden inducir aumento del tono, de la amplitud de las contracciones y de la actividad peristáltica del estómago e intestinos, aumentando, además, la actividad secretora. El aumento de motilidad puede causar náuseas, eructo, vómito, cólicos y defecación.

#### **4.3. Vías urinarias.**

El carbacol y betanecol, a diferencia de la ACh y metacolina, estimulan las vías urinarias, lo mismo que al tubo digestivo, en forma selectiva.

#### **4.4. Glándulas.**

La ACh y sus análogos estimulan la secreción en las glándulas lacrimales, traqueobronquiales, salivales, digestivas y sudoríparas exocrinas.

#### **4.5. Aparato respiratorio.**

Se produce broncoconstricción y aumento de las secreciones traqueobronquiales.

#### **4.6. Ojos.**

Provocan miosis y disminución de la presión intraocular en el paciente con glaucoma.

### **5. USOS TERAPÉUTICOS**

#### **5.1. Trastornos gastrointestinales.**

Megacolon, vagotomía, íleo paralítico. Son fármacos de elección el carbacol, betanecol o anticolinesterásicos. Aumentan el tono, peristaltismo y secreciones. Pueden causar dolor de tipo cólico. En la actualidad se utiliza con más frecuencia la *metoclopramida*, antidopaminérgico, anti 5-HT, de acción central.

#### **5.2. Usos oftálmicos.**

En el glaucoma agudo de ángulo abierto, se usa pilocarpina para inducir miosis, debido a que la miosis se acompaña de descenso de la presión intraocular. En el glaucoma crónico, se usa betanecol, carbacol o anticolinesterásicos.

Para facilitar la ruptura de adherencias entre el iris y el cristalino (iritis) se realizan miósis y midriásis sucesivas. La pilocarpina se usa también para antagonizar una midriásis excesiva provocada por fármacos como atropina que tiene una acción prolongada.

## Resumen de efectos oculares

Músculo esfínter del iris	M <sub>3</sub>	Miosis
Músculo ciliar	M <sub>3</sub>	Acomodación
Glándula lacrimal	M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub>	Secreción
Músculo radial del iris,	α <sub>1</sub>	Midriásis

### 5.3. Trastornos de la micción.

El betanecol y algunos anticolinesterásicos se utilizan en la vejiga neurógena para restablecer un vaciamiento controlado. También se usan en la atonía vesical, si no hay obstrucción orgánica, como alternativa al sondaje, que tiene riesgo de provocar infecciones. La neostigmina se ha visto que alivia la disuria postoperatoria producida por atonía del músculo detrusor de la vejiga.

## 6. Indicaciones

**Carbacol:** 0,01g/100ml.

Se instila en la cámara anterior del ojo, para producir miosis. Esta es máxima de 2 a 5 minutos después de la aplicación. Por irrigación intraocular, miosis rápida y prolongada, requerida en los procesos quirúrgicos. Deber ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, asma bronquial, úlcera péptica, hipertiroidismo, obstrucción del tracto urinario y enfermedad de Parkinson.

Reacciones adversas: ocasional opacificación de la córnea, iritis posoperatoria y queropatía.

**Pilocarpina :** Colirio (1%, 2%, 4%).

Glaucoma; miótico para contrarrestar los efectos de los ciclopléjicos o midriáticos. Precauciones: La miosis habitualmente causa dificultad de adaptación a la oscuridad. Se debe extremar el cuidado al conducir de noche y otras ocupaciones riesgosas con poca iluminación.

**Betanecol:**

En comprimidos e inyectables. Estimulante del músculo liso del tubo digestivo y en particular de la vejiga. Es una alternativa a la pilocarpina para promover la salivación. El carbacol no se emplea para estos fines por su componente de acción nicotínica a nivel de los ganglios autonómicos

## 7. ANTICOLINESTERÁSICOS

Las propiedades de los anticolinesterásicos resulta evidente si se conocen los sitios donde se descarga ACh de manera fisiológica por la acción de los impulsos nerviosos, por el grado de actividad de dichos impulsos y por las reacciones de los órganos efectores a la ACh.

### 7.1. Ojo.

Miosis en pocos minutos, bloqueo del reflejo de acomodación, dificultad para enfocar de cerca. Cuando la presión intraocular está elevada, suele disminuir como resultado de la facilitación del flujo de salida al humor acuoso.

## **7.2. Tubo digestivo.**

Son indistinguibles las acciones de los diversos agentes anti-AChE sobre el tubo digestivo. En el ser humano, la neostigmina intensifica las contracciones gástricas y aumenta la secreción de ácido clorhídrico. Intensifica además la actividad motora de los intestinos delgado y grueso (especialmente del colon). Supera la atonía, aumentan las ondas propulsoras y se favorece el movimiento del contenido intestinal. Es una combinación de efectos a nivel de las células ganglionares del plexo de Auerbach y a nivel de las fibras del músculo liso, como resultado de la mantención de la liberación de ACh desde las fibras pre y post ganglionares, respectivamente.

## **7.3. Unión neuromuscular estriada.**

Su principal acción se ejerce a este nivel, vale decir, inhibiendo a la enzima AChE y promoviendo el aumento de ACh en el espacio de la placa. No obstante, se ha demostrado que también ejerce un efecto directo promotor de la contracción sobre el músculo estriado.

## **7.4. Acciones en otros sitios.**

En glándulas secretoras, bronquiales, sudoríparas, salivales, gástricas, intestinales y otras, producen incremento de las reacciones secretoras a la estimulación nerviosa y, en dosis alta, producen incremento de la tasa de secreción en estado de reposo. Producen contracción de las fibras del músculo liso de bronquiolos y uréteres y éstos aumentan su actividad peristáltica ya incrementada.

## **7.5. Nuevos fármacos anticolinesterásicos.**

**Clorhidrato de Tacrina:** Es un anticolinesterásico de reciente introducción, que se utiliza en la enfermedad de Alzheimer. Eleva los niveles de ACh en la corteza cerebral, inhibiendo la hidrólisis de ACh liberada en forma endógena en aquellas neuronas colinérgicas que aún persisten funcionales. Disminuye el progreso de la enfermedad, pero *no* la revierte. Ha sido demostrado que tras administración crónica, induce hepatotoxicidad.

**Donepezil:** Es otro anticolinesterásico introducido para reemplazar el uso de tacrina. Aumenta la transmisión colinérgica neuronal, especialmente en el hipocampo y la corteza cerebral ya que se une muy específicamente a la acetilcolinesterasa del SNC. La principal ventaja sobre tacrina es la no inducción de hepatotoxicidad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

**Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** J. Hardman, L. Limbird, P. Molinoff, R. Ruddon y A. Goodman Gilman. Novena Edición, Vol I. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana, Traducción al Español. México, 1996.

**Velázquez, Farmacología.** A. Velasco, P. Lorenzo, J. Cerrano y F. Andrés-Trelles. Decimosexta Edición. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid, 1993.