

Farmacología de los Antagonistas Muscarínicos

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

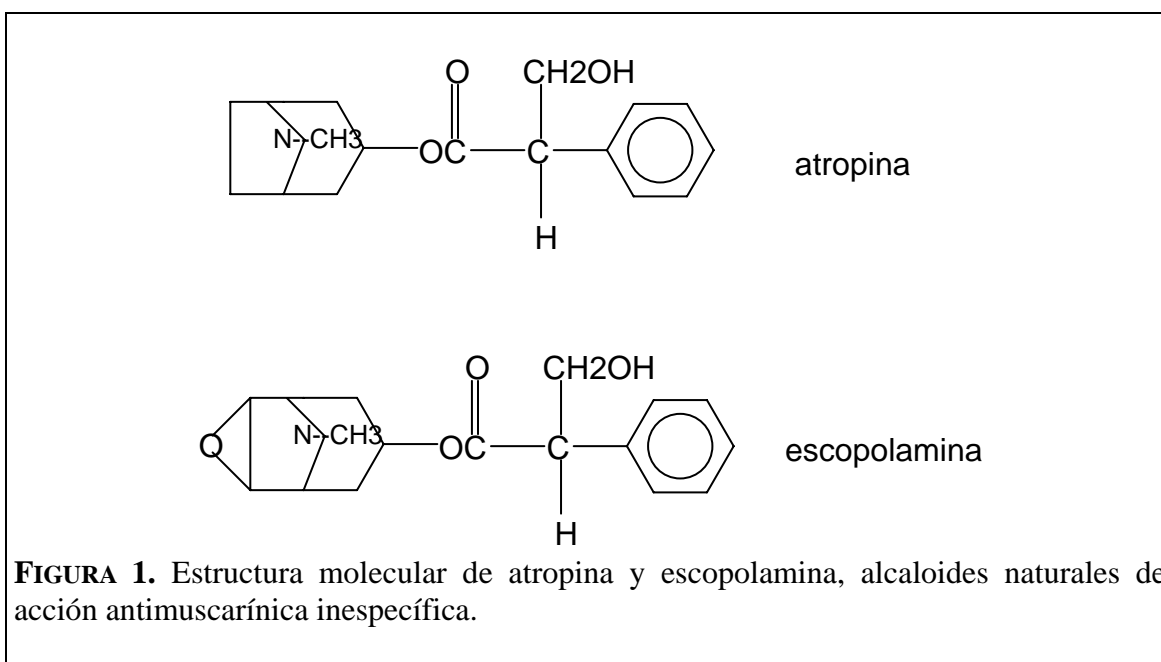
INTRODUCCIÓN

Durante milenios se han empleado extractos de plantas solanáceas como *Duboisia*, *Atropa*, *Datura*, muy ricos en alcaloides activos. La reina egipcia Cleopatra embellecía sus ojos con el teñido de los párpados conjuntamente con la instilación de un extracto de belladona (*Atropa belladonna*) que le producía una midriasis (dilatación del iris) que los hacía parecer más grandes. La atropina fue aislada por primera vez por Mein en 1831 y sus efectos fueron estudiados principalmente durante la segunda mitad del siglo XIX.

La inhibición parasimpática de la atropina da lugar a efectos terapéuticamente útiles, aunque su relativa inespecificidad en los receptores muscarínicos son causa frecuente de efectos colaterales indeseables.

1. ALCALOIDES NATURALES.

La atropina (*dl*-hiosciamina) es un alcaloide presente en *Atropa belladonna* y *Datura stramonium*; químicamente es el éster racémico de la tropina y el ácido trópico; el componente farmacológicamente activo es la forma *ele*. La escopolamina, alcaloide extraído de *Hyocyanmus niger*, es el éster de la escopina y el ácido trópico. La pequeña diferencia química entre ambas, un grupo epoxi (figura 1), es suficiente como para determinar algunas diferencias en su acción, especialmente a nivel del SNC.



2. DERIVADOS SEMISINTÉTICOS Y SINTÉTICOS.

Los fármacos antimuscarínicos de síntesis son de estructura química diversa, casi todos son ésteres con una porción aromática en su molécula. Entre los semisintéticos se destacan el ipratropio y el oxitropio, derivados de la atropina y la escopolamina respectivamente, ambos derivados de nitrógeno cuaternario.

La existencia de un nitrógeno terciario o cuaternario condiciona diferencias farmacocinéticas, en la potencia y en su acción ganglionar. Entre los fármacos con nitrógeno terciario podemos citar la dicyclomina, difenoxilato, pirenzepina, telenzepina, ciclopentolato, homatropina, tropicamida, etc. Fármacos usados como antiparkinsonianos son el benzhexol, biperideno, bornaprina, prociclidina y trihexifenidilo.

Entre aquellos con nitrógeno cuaternario se destacan el bromuro de clidinio, pinaverio, butilescopolamina, isopropamida, etc.

3. FARMACOCINÉTICA.

La absorción es rápida desde el tracto gastrointestinal; localmente se absorben en superficies mucosas (Tabla I). Los derivados cuaternarios (ipratropio, clidinio) son pobremente absorbidos después de una dosis oral y penetran con dificultad la barrera hematoencefálica. Tanto atropina como escopolamina se absorben bien por el tracto intestinal ($t_{m\acute{a}x}=1$ h). La escopolamina se absorbe bien, incluso tras su aplicación cutánea. Ambos difunden a todos los tejidos, atravesando las barreras hematoencefálica, placentaria y aparecen en la leche.

La atropina tiene un 50% de unión a proteínas, su vida media es de 2,5 h y se elimina durante las primeras 12 horas.

TABLA I. Concentraciones plasmáticas de anticolinérgicos, vía tópica, en seres humanos.

Fármaco	Dosis (μ g)	[CP] ⁽¹⁾ (ng/ml)	[CP]máx ⁽²⁾ ng/ml
Atropina	400	0.4	0.9 (8min)
Ciclopentolato	300 + 300	3.3	8.3 (5 a 15min)
Escopolamina	100	0.2	0.5 (8min)

⁽¹⁾ Concentración plasmática 1 hora después; ⁽²⁾ concentración máxima en el tiempo indicado.

4. EFECTOS DE ATROPINA DEPENDIENTES DE LA DOSIS.

La atropina ejerce un bloqueo de funciones dependientes de receptores muscarínicos que es característica y sigue una secuencia dosis dependiente. El primer efecto en aparecer a dosis bajas de atropina es la inhibición de la secreción salival y las secreciones gástricas se suprimen a concentraciones muy elevadas. La siguiente es la secuencia de aparición de efectos atropínicos a medida que se incrementa la dosis.

- 1° Inhibición de la secreción salival
- 2° Disminución de las secreciones bronquiales
- 3° Relajación del músculo liso vascular
- 4° Efectos cardíacos
- 5° Midriásis
- 6° Visión borrosa
- 7° Inhibición de la micción
- 8° Supresión de los movimientos gastrointestinales
- 9° Inhibición de las secreciones gástricas

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIMUSCARÍNICOS.

Atropina y escopolamina difieren cuantitativamente en sus acciones antimuscarínicas, particularmente en su capacidad de afectar al SNC. La atropina casi no tiene efectos detectables sobre el SNC en dosis clínicas. En contraste, escopolamina tiene efectos centrales prominentes en dosis terapéuticas bajas. La base de esta diferencia parece estar en que la escopolamina tiene una mayor permeabilidad sobre la barrera hematoencefálica. Así entonces la atropina se usa preferentemente para muchos propósitos en los que se desea evitar efectos centrales. Cuando algún efecto depresor central no es desventajoso o, si éste es deseado, como en la medicamentación preanestésica, la escopolamina se administra frecuentemente. Por ejemplo, en obstetricia, la escopolamina está indicada por sus efectos sedantes y amnésicos.

5.1. Acción sobre el SNC. En dosis terapéuticas (0,5 a 1,0 mg), la atropina produce excitación vagal suave por estimulación de la médula y de centros superiores. La escopolamina en tanto, produce amnesia, fatiga y euforia en algunas personas. En dosis elevadas, la atropina y la escopolamina producen irritabilidad, desorientación, alucinaciones, delirio. Sin embargo, en algunas personas, sobredosis de escopolamina pueden inducir somnolencia, fatiga y amnesia.

5.2. Acción sobre los ojos. Recordemos que el cuerpo ciliar está compuesto por un epitelio que secreta humor acuoso y por el músculo ciliar que controla la acomodación, regulando la convexidad del cristalino, lo que permite el enfoque de los objetos. Las variaciones del estado contráctil del músculo del esfínter del iris, a su vez, dará origen a la miosis y a la midriasis.

Por instilación conjuntival o administración sistémica las drogas atropínicas bloquean las respuestas a la estimulación colinérgica del esfínter muscular del iris y del músculo ciliar (ambos poseen receptor M_3), dilatando la pupila (midriásis) y paralizando la acomodación (cicloplejía), con la consecuente aparición de fotofobia y visión borrosa.

Estos efectos pueden ocurrir por administración local o sistémica; sin embargo, dosis convencionales de atropina (0,6 mg) tienen poco efecto ocular. Igual dosis de escopolamina causa una marcada midriasis y cicloplejía.

La aplicación local de atropina produce efectos que duran de 7 a 10 días. Esto hace que su uso oftalmológico sea poco práctico. Sin embargo, se usa en niños con esotropía de acomodación y para romper adherencias (sinequias) entre el iris y el cristalino, mediante sucesivas miosis (pilocarpina) y midriásis. La escopolamina induce efectos menos duraderos, de 3 a 7 días (Tabla II). Ambos alcaloides (como también antidepresivos tricíclicos, antisicóticos y antihistamínicos H₁), pueden precipitar incrementos peligrosos de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o cerrado, o con predisposición anatómica a éste. No hay contraindicación para pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

Es frecuente que en el tratamiento del glaucoma se utilicen, entre otros fármacos, colinérgicos que pueden producir efectos indeseables e incluso tóxicos. El *espasmo del cuerpo ciliar* es un efecto colinérgico muscarínico que puede conducir a miopatía inducida. Pueden ocurrir *cefalálgias* por contracción del iris y del cuerpo ciliar. En ambos casos, los efectos muscarínicos son revertidos por el ciclopentolato, o atropina si se desea un efecto más prolongado.

En la inflamación de la úvea, o *uveítis*, que depende grandemente del espasmo del cuerpo ciliar, puede ser tratada también con ciclopentolato. Si se desea evitar la formación de sinequias, es recomendable el uso de atropina en lugar del ciclopentolato.

TABLA II. Duración de los efectos oftalmológicos de antimuscarínicos*

Fármaco	Latencia (min)	Midriásis	Cicloplejía	Dosificación
Sulfato de atropina	8	7-10 días	6-12 días	1%
Escopolamina	8	3-7 días	3-7 días	0.25%
Homatropina	?	1-2 días	5-7 días	2 y 5%
Ciclopentolato	15-45	1 día	1 día	0.5, 1 y 2%
Tropicamida	30	4-6h	4-6h	0.5-1%

*(Instilación de una gota en saco conjuntival)

El sulfato de atropina (1% cada 5 días) es útil en la corrección del estrabismo amblióptico al inducir cicloplejía en el ojo con visión reducida.

Para propósitos diagnósticos en el exámen clínico de fondo de ojo y en algunos procedimientos quirúrgicos, es deseable aumentar al máximo posible el diámetro de la pupila para inspeccionar visualmente el cristalino y la retina. Los fármacos de elección usados en estas maniobras son atropina, escopolamina, homatropina, ciclopentolato y tropicamida, solos o en combinación con agonistas α -adrenérgicos.

5.3. Acciones cardíacas. El efecto principal de la atropina en el corazón es la alteración de la frecuencia (ver Tabla III). Aunque la respuesta dominante es la taquicardia, la frecuencia cardíaca a menudo disminuye transientemente con dosis clínicas promedio (0,4 a 0,6 mg).

Los antecedentes sugieren que esta disminución leve de la frecuencia se produce por bloqueo de los receptores M_1 en las neuronas postganglionares parasimpáticas, cuya función es inhibir la liberación de acetilcolina; el bloqueo M_1 desinhibiría esta liberación.

Dosis mayores de atropina inducirían taquicardia bloqueando los efectos vagales sobre los receptores M_2 en el nodo sinusal marcapaso. En el ECG se puede apreciar como un acortamiento del espacio PR. La frecuencia cardíaca en un sujeto joven al que se le aplican 2 mg de atropina intramuscular, aumenta entre 35 y 40 latidos por minuto. En el niño y el anciano, dado que tienen una mayor y menor respuesta vagal respectivamente, las respuestas cardíacas a igual dosis de atropina que en el adulto son diferentes.

Con bajas dosis de escopolamina (0,1 a 0,2 mg) el enlentecimiento cardíaco es mayor que con atropina. Con dosis mayores, se observa inicialmente una cardioaceleración pero tiene poca duración y antes de 30 minutos la frecuencia vuelve al valor normal o bien se observa bradicardia. Las dosis de escopolamina que producen efectos oculares no aceleran el corazón. En cambio, con atropina, los efectos oculares se acompañan de taquicardia.

TABLA III. Resumen de las acciones de atropina y escopolamina sobre el corazón en función de la dosis administrada en un adulto.

Fármaco	Dosis Bajas	Dosis Altas
Atropina	bradicardia	taquicardia midriasis cicloplejía
Escopolamina	bradicardia	taquicardia (<30min) (→normal, bradicardia) midriasis, cicloplejía

5.4. Acción Sobre el Sistema Circulatorio. Cuando se da atropina sola, no hay efecto significativo ni constante sobre la presión arterial. Esto se explica porque son escasos los

lechos vasculares que poseen inervación parasimpática. Las dosis altas pueden producir vasodilatación en áreas cutáneas, originando rubor y calor a través de mecanismos aún no elucidados.

5.5. Acción Sobre el Tracto Gastrointestinal. Inhiben la secreción salival y dejan la boca seca (*serostomía*), dificultando la deglución y el habla. Se utilizan como agentes antiespasmódicos y para el tratamiento de la úlcera péptica. Afectan el tono y la motilidad. También inhiben la secreción gástrica, pero en el caso de atropina, a concentraciones que inducen efectos indeseables sobre otros sistemas. Los efectos son mayores sobre el intestino delgado que sobre el estómago. Para evitar los efectos indeseables de la atropina, se han sintetizado fármacos de mayor especificidad.

Un fármaco de más reciente desarrollo, la pirenzepina, puede reducir el volumen gástrico y la secreción de pepsina a dosis que producen efectos adversos mínimos, siendo el más común la serostomía. La pirenzepina exhibe una acción más preferente por el subtipo M_1 de receptores muscarínicos y, puesto que las células parietales de la mucosa gástrica, secretoras del ácido gástrico, no presentan especial afinidad (M_3) por este fármaco, se piensa que la acción antisecretora de pirenzepina se ejerce a nivel de neuronas postganglionares situados en el plexo mientérico.

5.6. Acción Sobre el Tracto Respiratorio. Originalmente se usaban como broncodilatadores. Sin embargo, fueron reemplazados por agentes adrenérgicos como el salbutamol. Ahora, con la introducción del Ipratropio, ha vuelto la terapia anticolinérgica de las enfermedades respiratorias. Inhibe secreciones mucosas y produce broncodilatación, pero no altera el movimiento de los cilios en el epitelio bronquial. La dosificación debe ser cuidadosa para evitar que el esputo aumente mucho su viscosidad al punto que resulte dificultosa su expulsión.

Tanto atropina como escopolamina inhiben las secreciones nasales, de faringe, boca y bronquios; por tanto, se usan en preanestesia.

5.7. Acción Sobre el Tracto Urinario. Atropina a dosis de 1,2 mg *i.v.* dilata los cálices y vejiga. Ejerce menos efecto sobre los uréteres. Su acción provoca la relajación del fundus de la vejiga y facilita la contracción del esfínter externo, favoreciendo la retención urinaria. Este efecto resulta perjudicial en caso de hipertrofia prostática o de retención urinaria previa.

5.8. Tracto Biliar. La atropina ejerce una acción antiespasmódica sobre la vesícula y ductos biliares. Sin embargo este efecto es insuficiente en el tratamiento de los cólicos biliares.

5.9. Útero. La atropina y la escopolamina no tienen efectos significativos sobre el útero humano. El músculo uterino es inervado por fibras parasimpáticas pero el efecto de impulsos colinérgicos sobre la contractilidad uterina es variable.

5.10. Glándulas Sudoríparas y Temperatura. Bajas dosis de atropina o escopolamina inhiben la actividad de las glándulas sudoríparas por lo cual la piel se seca y se calienta.

En niños, dosis moderadas de alcaloides de *Atropa belladonna* pueden inducir una fiebre *atropínica*, en la cual la temperatura puede llegar hasta los 43°C ó más.

6. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

6.1. Uso perioperatorio. Preparación del paciente durante la premedicación anestésica por la reducción de las secreciones aéreas y salivación excesiva. Además evita el laringoespasma, la bradicardia refleja en niños durante la cirugía (administración *i.v.*)

6.2. Profilaxis de la cinetosis (mareos). La escopolamina transdermal de liberación lenta (3 días) es tan eficaz como el dimenhidrato oral y es menos sedante; sin embargo, los pacientes pueden presentar visión lejana borrosa.

6.3. Parkinsonismo. Los anticolinérgicos actúan a nivel central y se utilizan como complemento de la levodopa. Mejoran el temblor y la rigidez muscular, disminuyendo además la característica sialorrea.

6.4. Usos oftalmológicos. Los antimuscarínicos tienen indicación para su uso en la exploración del cristalino, fondo de ojo, iritis aguda, iridociclitis (proceso inflamatorio del iris y del cuerpo ciliar), en la queratitis, coroiditis y en el postoperatorio de cataratas, además de lo señalado anteriormente.

6.5. Acción gastrointestinal. Se utilizan para el cólon irritable, la diarrea y disentería leve, en diarreas por diverticulitis, procesos infecciosos y medicamentosas.

6.6. Uso cardíaco. La atropina se usa tras el infarto al miocardio cuando la frecuencia disminuye por debajo de 60 latidos/min y la bradicardia se asocia a hipotensión o arritmias.

6.7. Antiasmático. Para ciertos tipos de asma se utiliza por su acción tópica el bromuro de ipratropio. Los antimuscarínicos tienen mejor resultado en el tratamiento de la enfermedad obstructiva pulmonar crónica.

7. INTOXICACIÓN ATROPÍNICA.

En la intoxicación atropínica se describe la aparición de dos síndromes, el *anticolinérgico periférico* y el *anticolinérgico central*. Éstos se pueden presentar en sucesión o ambos al mismo tiempo. A su vez, cada síndrome se divide en tres grados de severidad, los cuales dependen de la dosis de atropina.

7.1. Síndrome Anticolinérgico Periférico.

1^{er} grado. Serostomía.

Depresión secreciones bronquiales y sudoríparas.

Hipotensión (de origen ganglionar).

2^o grado. Midriasis.

Visión borrosa (por cicloplejía).

Perturbación de la acomodación visual.

Anomalías de la conducción cardíaca.

3^{er} grado. Retención urinaria
Íleo adinámico.

7.2. Síndrome Anticolinérgico Central.

1^{er} grado. Cambios de humor.
Ataxia.
Alteraciones de la marcha.

2^o grado. Distracciones frecuentes.
Déficit atencional.
Alteraciones de la memoria.

3^{er} grado. Desorientación.
Fabulación.
Alucinaciones.

El segundo y tercer grado del síndrome de intoxicación anticolinérgica central se produce con dosis de alrededor de 5 mg. Otros fármacos como los antisicóticos, antidepresivos tricíclicos y los antihistamínicos H₁ pueden producir los síntomas descritos y, en el caso de los ancianos, puede ser la base de un mal diagnóstico de demencia senil, usándose como “terapia” antisicóticos que agrabarán aún más el cuadro de intoxicación. Dosis de 10 mg producen el coma en el adulto; en un niño, en cambio, esta dosis es mortal.

En el tratamiento de la intoxicación aguda por anticolinérgicos se realizan varios lavados gástricos, se administra un fármaco colinérgico indirecto (que bloquean la enzima acetilcolinesterasa) capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, como el *salicilato de fisostigmina* (o el *metilsulfato de neostigmina*, que no es tan efectivo), 1 a 4 mg *i.v.* (0,5 mg en niños) cada 1 a 2 horas. En el caso de presentarse convulsiones, se ha de utilizar *diazepam i.v.*, que suprime la excitación central.

BIBLIOGRAFÍA

Farmacología. Velazquez. 16^a Ed. Interamericana McGraw-Hill.

Farmacología Humana. 2^a Ed. Jesús Florez. Masson Salvat Medicina.

Las Bases Terapéuticas de la Farmacología. Goodman & Gilman. 9^a Ed. Tomos I y II.

Hulme EC, Birdsall NJM, and Buckley NJ (1990). Muscarinic receptor subtypes. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **30**:633-673.