

**Guion Explicativo para el empleo de material en diapositivas de la U.A.
Farmacología de la Licenciatura de Médico Cirujano sobre:
AGONISTAS COLINÉRGICOS**

Diapositiva 1

Datos de identificación

Diapositiva 2

Justificación Académica

Diapositiva 3

Objetivos de aprendizaje

Diapositiva 4

Los estimulantes del receptor de acetilcolina y los inhibidores de la colinesterasa en conjunto, comprenden un gran grupo de fármacos que imitan la acción de la acetilcolina, es decir agentes agonistas colinérgicos, también conocidos como parasimpaticomiméticos.

Los estimulantes de colinorreceptores se clasifican con base en sus propiedades farmacológicas con arreglo al tipo de receptor activado ya sea muscarínico o nicotínico.

También se clasifican con base en su mecanismo de acción: los que se ligan en forma directa a los colinorreceptores, y otros actúan de manera indirecta al inhibir la hidrólisis de la acetilcolina endógena.

Diapositiva 5

Espectro de acción de fármacos Agonistas Colinérgicos

La muscarina es un alcaloide que simula los efectos de la descarga de impulsos parasimpáticos, es decir que se trata de un parasimpaticomimético. La acción de la muscarina en tejidos efectores de tipo autónomo es sobre musculo liso, corazón y glándulas exocrinas, y es dado por efecto sobre las células efectoras.

Por otro lado, la nicotina estimula a ganglios de tipo autónomo y uniones neuromusculares de musculo estriado, pero no a las células efectoras de tipo autónomo.

Con todo ello sabemos que la acetilcolina es el neurotransmisor fisiológico de los receptores muscarínicos y nicotínicos, es por ello por lo que estos dos conforman el subtipo de colinorreceptores o colinoceptores).

Los colinoceptores son miembros de familias de conductos propios de proteína G (muscarínicos) y tipo iónico (nicotínicos).

Los receptores muscarínicos contienen siete dominios transmembranas cuyo tercer bucle se encuentra unido a proteína G, que actúan como transductor. Además regulan la producción de segundos mensajeros intracelulares y modulan conductos iónicos a través de sus proteínas G.

La selectividad por agonistas depende de los subtipos de los receptores muscarínicos y proteína G presentes en una célula particular.

Los estimulantes de colinorreceptores no selectivos si están en dosis suficientes, originan alteraciones muy difusas e intensas en funciones de órganos y sistemas, ya que la colinesterasa posee múltiples sitios de acción en donde produce sus efectos excitatorios e inhibitorios.

La selectividad de acción se basa en varios factores, ya que algunos fármacos estimulan los receptores muscarínicos o los nicotínicos en forma selectiva. Hay otros agentes estimulan los receptores nicotínicos en las uniones neuromusculares, de modo preferente, y ejercen menor efecto en los receptores nicotínicos en ganglios.

La selectividad por órganos se logra por el uso de vías adecuadas de la administración, por lo que hablamos de una selectividad farmacocinética.

Diapositiva 6

Mecanismo de acción de fármacos Agonistas Colinérgicos

Los fármacos parasimpaticomiméticos de acción directa se ligan a receptores muscarínicos o nicotínicos y los activan.

Por otro lado, los fármacos de acción indirecta producen sus efectos primarios al inhibir la acetilcolinesterasa, hidroliza la acetilcolina en sus dos componentes colina y ácido acético, estos fármacos al inhibir la enzima mencionada, aumenta la acetilcolina endógena en la sinapsis y uniones neuroefectoras, a su vez el exceso de acetilcolina estimula a los colinorreceptores desencadenando respuestas más intensas, y actúan de manera principal en el sitio en que se libera de manera fisiológicamente la acetilcolina amplifican la acción de esa catecolamina endógena.

Algunos inhibidores de colinesterasa cuaternarios ejercen acción directa pequeña, neostigmina, que activa los colinorreceptores nicotínicos neuromusculares en forma directa.

Diapositiva 7

Farmacología básica de los estimulantes de colinorreceptores de acción directa

Los pasimpaticomiméticos de acción directa se dividen según su estructura química, en ésteres de colina (acetilcolina) y alcaloides (muscarina y nicotina).

Y ejercen sus efectos en ambos receptores y de este grupo la acetilcolina es típica.

Otros fármacos tienen gran selectividad por el receptor muscarínico o nicotínico.

Ninguno de los fármacos útiles muestra selectividad para subtipos de receptores de ambas clases.

Diapositiva 8

Aspectos químicos y farmacocinéticos

A. Estructura

Se tienen identificados muchos parasimpaticomiméticos naturales o sintéticos que no son esteres de colina.

El receptor muscarínico es fuertemente estereoselectivo: betanecol es casi 1000 veces más potente que el (R)-betanecol.

B. Absorción, distribución y metabolismo

A. En el sistema nervioso central son muy pequeñas la absorción y la distribución de los esteres de colina.

B. Todos son hidrolizados en el tubo digestivo (menos activos por la vía oral) difieren de manera importante en su susceptibilidad a la hidrolisis por acción de la colinesterasa. La acetilcolina se hidroliza en forma muy rápida; se requiere administrar en goteo endovenoso grandes cantidades para lograr concentraciones que produzcan efectos detectables.

La inyección de dosis endovenosa tiene un efecto breve que dura 5 a 20 s, e inyecciones intramusculares o subcutáneas ocasionan efectos locales.

La metacolina es más resistente a la hidrolisis, y el carbacol y betanecol, esteres del ácido carbámico, son aún más resistentes a la hidrolisis por parte de la colinesterasa sus acciones duran más.

El grupo metilo B aminora la potencia de dichos fármacos, en receptores nicotínicos.

Los alcaloides parasimpaticomiméticos naturales terciarios (pilocarpina, nicotina, lobelina) se absorben satisfactoriamente desde casi todos los sitios de administración.

Diapositiva 9

Farmacodinámica

A. Mecanismo de acción

La activación del sistema nervioso parasimpático modifica la función de órganos, por dos mecanismos principales.

En primera instancia la acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos activa los receptores muscarínicos en las células efectoras, en forma directa la función de ese órgano.

Después esta catecolamina del mismo origen interactúa con receptores muscarínicos para inhibir la liberación de su neurotransmisor.

Por medio de este mecanismo, la acetilcolina liberada y los agonistas muscarínicos circulantes modifican de manera indirecta la función de órganos, al modular los efectos de los sistemas parasimpáticos y simpáticos y quizá sistemas no adrenérgicos ni colinérgicos.

Todos los receptores muscarínicos al parecer son del tipo acoplado a proteína G.

La unión agonista muscarínico activa la cascada del trifosfato de inositol (IP) y del diacilglicerol (DAG).

Los agentes muscarínicos incrementan las concentraciones del monofosfato cíclico de guanosina intracelular.

La activación de receptores muscarinicos también intensifica el flujo de potasio a través de las membranas de los miocardiocitos y disminuye en las células ganglionares y de musculo liso.

Dicho efecto es mediado por la unión de una subunidad $\beta\gamma$ proteína G activada, directamente al conducto de potasio.

Por último, la activación del receptor muscarinico en algunos tejidos inhibe la actividad de la adenilciclasa.

Diapositiva 10

Mecanismo de acción

Los agonistas muscarínicos aplacan la activación de la adenilciclasa y modulan el incremento en los niveles de monofosfato cíclico de adenina inducido por catecolaminas.

En el mecanismo de la activación del receptor nicotínico intervienen tres factores 1) el receptor se encuentra en altas concentraciones en las membranas de órganos de peces que generan electricidad; 2) la bungarotoxina α , componente de algunos venenos de serpiente, ávidamente a los receptores y se le puede utilizar con facilidad como marcadora para métodos de aislamientos y 3) la activación del receptor origina cambios eléctricos iónicos de fácil medición en las células participantes.

El receptor nicotínico en los tejidos musculares es un pentámero compuesto de cuatro tipos de subunidades de glucoproteínas con peso molecular total de 250000.

El receptor nicotínico neuronal solo en subunidades α y β posee cuatro segmentos transmembrana. Tiene dos tipos de unión con agonistas en las interfaces formadas por las dos subunidades α y dos subunidades vecinas (β y ϵ).

La unión del agonista a los sitios receptores origina cambios en la conformación de la proteína permite la difusión rápida de los iones de sodios y potasio, hasta llegar a sus gradientes de concentración.

La unión de una molécula agonista y uno de los sitios del receptor solo incrementa en forma mínima la probabilidad de abertura del conducto. Y en el musculo estriado la despolarización se propaga por la membrana muscular y origina contracción.

La ocupación duradera del receptor nicotínico por el agonista anula respuesta efectora; la neurona posganglionar deja de enviar impulsos (efecto ganglionar) y se relajan las células del musculo estriado (efecto en la lámina terminal neuromuscular).

La presencia continua del agonista nicotínico impide la recuperación eléctrica de la membrana, después de la sinapsis. Al inicio surge un estado de “bloqueo despolarizante” durante la ocupación persistente del receptor por el agonista.

Diapositiva 11

Efectos en órganos y sistemas de los agonistas parasimpaticomiméticos.

Los efectos directos de los estimulantes de colinorreceptores muscarinicos en órganos y sistemas se prevé con facilidad con base en lo que se sabe de los efectos de la estimulación de un nervio parasimpático y de la distribución de los receptores muscarinicos.

Es posible prever los efectos de agonistas nicotínicos con base en lo que se sabe de la fisiología de los ganglios del sistema autónomo y de la lámina terminal motora de musculo estriado

1. **Ojo.** En el saco conjuntival producen la concentración del musculo liso del esfínter del iris (lo cual ocasiona miosis) y del musculo ciliar (acomodación). Además, facilitan la salida del humor acuoso al conducto de Schlemm.

Diapositiva 12

2. Aparato cardiovascular.

Los efectos abarcan desde la disminución de la resistencia vascular periférica y cambios en la frecuencia cardiaca.

Dosis mínimamente eficaces de acetilcolina (20 a 50 µg/min) causa vasodilatación.

Dosis mayores producen bradicardia y disminuye la velocidad de conducción del nudo auriculoventricular y la hipotensión.

Las acciones de los estimulantes muscarínicos en el corazón incluyen:

1. Incremento en la corriente de potasio en las células de los nudos sinoauriculares y auriculoventricular, las células de Purkinje y miocitos auriculares y ventriculares;
2. Disminución de la corriente lenta de calcio al interior de la célula en los miocardiocitos.
3. Disminución de la corriente activada por hiperpolarización que controla la desdolarización diastólica.

Los efectos 1 y 2 causan hiperpolarización, acortan la duración del potencial de acción y disminuye la contractibilidad de células auriculares.

Hay además lenificación directa de la frecuencia sinoauricular y de la conducción auriculoventricular. Y la interacción simpática-parasimpática compleja porque la modulación muscarínica produce por inhibición de la liberación de noradrenalina y por efectos celulares posuniónales.

La estimulación de nervios simpáticos se manifiestan netamente los efectos de los agonistas muscarínicos en la función ventricular, por la modulación muscarínica de los efectos simpáticos. La vasodilatación inducida por acetilcolina proviene de la activación de los receptores M₃ y requiere la presencia de endotelio.

Los agonistas muscarínicos liberan factor relajante derivado de endotelio, que se ha identificado como óxido nítrico (NO). El NO se difunde a musculo liso adyacente de vasos, en donde activa la guanilciclase e incrementa el nivel de GMPc, con lo cual parece relajación.

La acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos posganglionares relaja el musculo liso de tales arteriolas a través de la vía de NO/GMPc en los seres humanos.

Los efectos de todos los esteres de la colina en el aparato cardiovascular son similares a los ocasionados por la acetilcolina, pero la gran diferencia reside en su potencia y duración de acción.

Diapositiva 13

3. Aparato respiratorio

Los estimulantes muscarínicos contraen el musculo liso del árbol bronquial. Generan estimulación para que las glándulas de la mucosa traqueobronquial secreten sus productos, esto es la causa de síntomas asmáticos.

4. Vías Gastrointestinales

La administración de agonistas muscarínicos incrementa la actividad secretora y motora de los intestinos.

Estimula intensamente las glándulas salivales y gástricas; la estimulación es menor en el caso de las glándulas del páncreas y del intestino delgado.

Aumenta la actividad peristáltica y relajación de muchos esfínteres.

El receptor M₃ activación directa de la contracción de musculo liso, receptor M₂ aminora la síntesis de AMPc y su relajación causada por fármacos simpaticomiméticos.

Diapositiva 14

- 5. Vías Genitourinarias.** Los agonistas muscarínicos estimulan el músculo detrusor y relajan el trigono y músculos esfinterianos de la vejiga, por lo que estimula la micción. El útero no es notablemente sensible a estos agonistas.
- 6. Glándulas secretoras diversas.** Estimulan la secreción de glándulas sudoríparas, termorreguladoras, lagrimales y nasofaríngeas.

Diapositiva 15

7. Unión neuromuscular

Los receptores nicotínicos en el aparato de la lámina terminal neuromuscular son similares ganglios del sistema autónomo. Los dos reaccionan a acetilcolina y nicotina, hay diferencias necesarias en las estructuras de los receptores para que actúen los fármacos que producen bloqueo nicotínico.

Cuando se aplica de manera directa un agonista nicotínico surge despolarización inmediata de la lámina terminal, causada por un incremento en la permeabilidad a iones de sodio y potasio.

La respuesta contráctil varía desde fasciculaciones desorganizadas de unidades motoras independientes, hasta la contracción potente de todo el músculo.

Los agentes nicotínicos despolarizantes que no se hidrolizan con rapidez hacen que surja en forma rápida el bloqueo de despolarización; La última fase del bloqueo se manifiesta por parálisis flácida en el caso de músculo estriado.

Diapositiva 16

Farmacología básica de los parasimpaticomiméticos de acción indirecta

Los parasimpaticomiméticos de acción indirecta ejercen su efecto principal en el sitio activo de dicha enzima, también tienen acciones directas en los receptores nicotínicos.

Aspectos bioquímicos y farmacocinéticos

A. Estructura

Existen tres grupos químicos de los inhibidores de colinesterasa: 1) alcoholes simples amonio cuaternario, como el edrofonio, 2) ésteres de ácido carbámico de alcoholes grupos de amonio cuaternarios o terciarios (carbonatos, como la neostigmina), 3) derivados orgánicos de ácidos fosfóricos (como el ecotiofato).

Edrofonio, la neostigmina y la piridostigmina son agentes sintéticos de amonio cuaternario que se utilizan en medicina.

La Fisostigmina amina terciaria mayor liposolubilidad, utiliza en terapéutica.

El Carbaril es miembro típico de un gran grupo de insecticidas de carbomato, enorme liposolubilidad y distribución en su sistema nervioso central sean muy rápidas.

Ecotiofato, derivado tiocolínico tiene utilidad en humanos porque posee una duración muy larga de acción propia de otros organofosforados, pero es más estables en solución acuosa.

El soman es “gas neurotóxico” muy potente. El paration y el malation son profármacos tiofosforados (fosfato que contiene azufre); originalmente son inactivos.

Diapositiva 17

Absorción, distribución y metabolismo.

Como un aspecto predecible, es pequeña la absorción de los carbamatos cuaternarios en las conjuntivas, piel y pulmones porque su carga es permanente relativamente liposoluble. Se necesitan dosis muchos mayores para la ingestión que inyección parenteral.

La fisostigmina se absorbe perfectamente desde todos los sitios y puede aplicarse en forma local en el ojo. Se distribuye en el SNC y es más toxica que los carbamatos cuaternarios más populares.

Los carbamatos estables en solución acuosa metabolizados por esterases inespecíficas colinesterasa.

La duración de su efecto depende en gran medida de la estabilidad del complejo inhibidor/enzima y no por metabolismo ni excreción.

Los inhibidores de colinesterasa organofosforados (excepto el ecotiofato) en forma adecuada desde la piel, pulmones, intestinos y conjuntiva, son muy peligrosos para los seres humanos como insecticidas.

El ecotiofato es muy polar y más estables que muchos otros organofosforados. Insecticidas tiofosforados (malation y compuestos similares) liposolubles y se absorben con rapidez por todas las vías.

Diapositiva 18

Farmacodinámica de los parasimpaticomiméticos de acción indirecta.

A. Mecanismo de acción

La acetilcolinesterasa es la sustancia a la que se dirige en forma primaria la acción de tales fármacos, y también se presenta inhibición de la butilcolinesterasa.

En fase catalítica inicial, la acetilcolina se liga al sitio activo de la enzima y se hidroliza, con lo que se genera colina libre y enzima acetilada.

La segunda etapa se rompe el enlace covalente de acetilo/enzima, con la adición de agua.

Todos los inhibidores de colinesterasa incrementan la concentración de acetilcolina endógena al nivel de los colinorreceptores, al inhibir la acetilcolinesterasa.

En el primer grupo, el edrofonio, en alcoholes cuaternarios. Se unen de manera reversible por mecanismos electrostáticos y por enlace de hidrogeno al sitio activo, y ello evita el exceso de acetilcolina. El complejo enzima/inhibidor no incluye un enlace covalente, y como consecuencia dura (2 a 10 min).

El segundo grupo consiste en ester de carbomato, como neostigmina y la fisostigmina. Estos muestran hidrolisis en dos fases, análoga a la descrita en el caso de la acetilcolina. En el segundo proceso (hidratación), y esta fase, es duradera (30 min a 6 h).

El tercer grupo comprende los organofosforados. Estos pasan inicialmente por la unión y la hidrolisis surge un sitio activo fosforilado. Se unen por un enlace covalente fosforo-enzima es muy estable y muestra hidrolisis en un lapso de cientos de horas. Después de la fase inicial la enzima fosforilada puede pasar por una etapa llamada envejecimiento. La rotura de una de las uniones de oxígeno/fosforo del inhibidor y refuerzo de la unión de fosforo/enzima.

Diapositiva 19

Farmacodinámica de los parasimpaticomiméticos de acción indirecta

B. Efectos en órganos y sistemas

Los efectos farmacológicos más notables se localizan en el aparato cardiovascular y tubo digestivo, los ojos y las uniones neuromusculares.

Su acción primaria es amplificar las actividades de la acetilcolina endógena los efectos son similares parasimpaticomiméticos de acción directa.

- 1. Sistema nervioso central.** En bajas concentraciones, la activación difusa en los trazos electroencefalográficos respuesta subjetiva de "alerta". Puede ocasionar convulsiones generalizadas coma y paro respiratorio.
- 2. Ojos, vías respiratorias y urinarios, tubo digestivo.** Tiene efectos de los inhibidores de colinesterasa todos inervados en forma satisfactoria son muy semejantes a los efectos de los parasimpaticomiméticos de acción directa.

Diapositiva 20

3. Aparato cardiovascular

Los inhibidores de colinesterasa intensifican la actividad en los ganglios simpáticos y parasimpáticos y predominan los efectos en el componente parasimpático.

Los inhibidores de colinesterasa, edrofonio, la fisostigmina o la neostigmina remedan los efectos de la activación vagal en el corazón.

Se observan efectos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos y disminuye el gasto cardiaco; se atribuye la bradicardia, contractilidad de aurículas.

Como consecuencia de la inhibición de la liberación de noradrenalina por inhibición de los efectos simpáticos celulares al nivel posunional. Incrementan la resistencia vascular sistemática y la presión arterial, que se inicia en los ganglios simpáticos en el caso compuesto de nitrógeno cuaternarios.

La atropina, que actúa en los sistemas nerviosos central y periférico impide el incremento de la presión arterial y el aumento de la concentración plasmáticas de noradrenalina.

Diapositiva 21

4. Unión neuromuscular. Los inhibidores de colinesterasa terapéuticos y tóxicos importantes en la unión neuromuscular de musculo estriado. Prolongan e intensifican en forma moderada las acciones de la acetilcolina liberada ello intensifica la potencia de la concentración

Diapositiva 22

Farmacología clínica de los Agonistas Colinérgicos.

Los principales usos terapéuticos se encuentran en enfermedades de los ojos como glaucoma y esotropía por acomodación, en el tubo digestivo y vías urinarias (posoperatoria, vejiga neurógena) y neuromuscular (miastenia grave, parálisis neuromuscular inducida por curare) algunas arritmias auriculares.

En sujetos con Alzheimer se han utilizado algunos inhibidores nuevos.

Diapositiva 23

Usos clínicos de los parasimpaticomiméticos.

A. los ojos

Como ya se conoce, el glaucoma es una enfermedad caracterizada por mayor tención dentro del ojo. Con anterioridad se trataba el glaucoma por medio de agonistas directos (pilocarpina, metacolina o carbacol) o inhibidores de colinesterasa (fisostigmina, demecario, ecotiofato e isoflorofato). En los casos de glaucoma crónico estos han sido sustituidos mayormente por bloqueadores β tópicos y derivados de las prostaglandinas.

En el caso de glaucoma de ángulo agudo. El manejo farmacológico inicial suele incluir una combinación de un agonista muscarínico directo y un inhibidor de colinesterasa (pilocarpina y fisostigmina).

Cuando se diagnostican y tratan con agonistas parasimpaticomiméticos casos de esotropía por acomodación (estrabismo causado por error de acomodación hipermetrope), los fármacos y sus dosis utilizados son semejantes a las empleadas en el glaucoma.

Diapositiva 24

Usos clínicos de los parasimpaticomiméticos.

B. Tubo digestivo y vías urinarias.

En trastornos clínicos con depresión de la actividad del musculo liso sin obstrucción son útiles los fármacos muscarínicos directos o indirectos, específicamente en casos de íleo posoperatorio y en megacolon congénito.

Luego de la cirugía o del parto, puede surgir retención de orina, o de daño o enfermedad de la médula espinal (vejiga neurógena).

También resulta de utilidad para intensificar el tono del esfínter esofágico inferior en individuos con esofagitis por reflujo.

El betanecol es el más útil en estos trastornos ya mencionados. Para problemas gastrointestinales se administra 10 a 25 mg tres a cuatro veces al día; retención urinaria se puede aplicar por vía subcutánea en una dosis de 5 mg y repetirlas a los 30 min.

Entre los inhibidores de colinesterasa, se encuentra la neostigmina que tiene mayor utilidad en dichos padecimientos. Para íleo paralítico, atonía de la vejiga se puede administrar fármacos en una dosis de 0.5 a 1 mg vía subcutánea, o vía oral 15 mg.

La pilocarpina para acrecentar la secreción de saliva. La cevimelina, agonista muscarínico de acción directa utilizando para tratar la xerostomía que es parte del síndrome de Sjögren.

Diapositiva 25

C. Unión neuromuscular

La miastenia grave autoinmunitaria que afecta las uniones neuromusculares de músculo estriado. Se producen anticuerpos contra la principal región inmunógena subunidades α . Se encuentran anticuerpos en el 80% de los sujetos, dichos anticuerpos disminuyen la función del receptor nicotínico: 1) al establecer enlace con los receptores, 2) origina lisis de la membrana postsináptica, 3. Se une al receptor nicotínico e inhibe su función.

Los signos que se encuentran más frecuentemente son: apoptosis, diplopía, y dificultad para hablar y deglutir, etc. Este trastorno se asemeja a la parálisis neuromuscular que produce la d-tubocurarina y despolarizantes similares.

Además en sujetos que tienen debilidad muscular mucho más extensa también pueden recibir inmunosupresores (corticoesteroides, ciclosporina y azatioprina), algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración de inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Diapositiva 26

Unión Neuromuscular

El edrofonio se utiliza en una prueba diagnóstica de miastenia.

Se inyecta una dosis de 2 mg inicialmente, si después de 45 seg no surge reacción se deben inyectar otros 8 mg.

Se utiliza para valorar la adecuación del tratamiento con inhibidores de colinesterasa de acción más prolongada en individuos con miastemia. Las dosis se ajustan hasta niveles óptimos, con base en los cambios de la potencia muscular. Los fármacos mencionados se administran con una frecuencia de cada

6 horas en el caso de piridostigmina y ambenonio y cada 4 h en caso de neostigmina.

El bloqueo neuromuscular suele producirse como complemento de la anestesia quirúrgica utilizando relajantes neuromusculares no despolarizantes, como el pancuronio y algunos fármacos de acción inmediata, revierten la parálisis farmacológica como es la neostigmina.

Diapositiva 27

D. Corazón

Edrofonio, inhibidor de colinesterasa, de acción corta, se utiliza para manejo de taquiarritmias supraventriculares, en particular la taquicardia supraventricular paroxística.

E. intoxicación por fármacos antimuscarínicos.

La intoxicación en niños, por atropina es letal, en adultos causa perturbaciones conductuales graves y duraderas, como arritmias.

El bloqueo de receptores muscarínicos producido por todos los agentes en cuestión tiene naturaleza competitiva, es superado si se incrementa la cantidad de acetilcolina endógena en uniones neuroefectoras.

Se ha utilizado la fisostigmina, porque penetra en el sistema nervioso y revierte los signos centrales y periféricos del bloqueo muscarínico.

Puede ocasionar efectos graves en el sistema nervioso central, se restringe solo a pacientes con incremento de la temperatura corporal, o en caso de taquicardia supraventricular muy rápida.

Diapositiva 28

F. sistema nervioso central

La tacrina es un medicamento con acciones anticolinesterásicas y colinomiméticas, se ha utilizado para tratar formas leves o moderadas de la enfermedad de Alzheimer. Tiene efecto tóxico en el hígado.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son el donepezil, galantamina y rivastigmina, brindan el mismo beneficio clínico que la tacrina para la disfunción cognitiva en sujetos con la enfermedad mencionada. El donepezil una vez al día, tiene efecto prolongado y no muestra los efectos hepatotóxicos.

Diapositiva 29

Efectos tóxicos de los parasimpaticomiméticos.

La capacidad tóxica de los estimulantes colinérgicos es enorme y tiene base en su absorción central y metabolismo.

A. Estimulantes muscarínicos de acción directa.

Como la pilocarpina y los ésteres de colina causan signos predecibles de exceso muscarínico si se administran en dosis excesivas; sus efectos pueden incluir

náuseas, vómito, diarrea, urgencia para la micción. Otros son sialorrea, hiperhidrosis, vasodilatación cutánea y constricción bronquial.

Algunos hongos, cuya ingestión produce datos de exceso muscarínico, con duración de 15 a 30 min, rara vez son mortales. El tratamiento es de 1 a 2 mg de atropina vía parenteral.

Diapositiva 30

B. Estimulantes nicotínicos de acción directa.

La nicotina constituye la única causa más común de este tipo de intoxicación. Los efectos tóxicos agudos son perfectamente definidos, pero menos importantes que los efectos a largo plazo propios del tabaquismo.

Cabe destacar que es una sustancia que también se ha utilizado en insecticidas, por lo que constituía un factor en intoxicación por esta.

- 1. Efectos tóxicos agudos.** Una gota de líquido puro de nicotina puede ser letal. Parte de ella en los cigarrillos se destruye al quemarse o “escapa” con el humo “lateral”. Sus efectos tóxicos pueden llevar a la persona a estado de coma y muerte.

Diapositiva 31

Los efectos tóxicos de una dosis de nicotina se producen por acción de estimulación central que origina convulsiones y pueden evolucionar al coma y paro respiratorio; despolarización de la placa terminal motora de musculo estriado que puede ocasionar bloqueo por despolarización y parálisis respiratoria e hipertensión y arritmias cardiacas.

El tratamiento del nicotismo es sintomático. Como estimulación del sistema nervioso central suele tratarse con anticonvulsivos parenterales como el diazepam. Puede llegar obligar a la ventilación mecánica.

Diapositiva 32

2. Efectos tóxicos de la nicotina a largo plazo

No se conocen en detalle los costos de tabaquismo en la salud de los fumadores y las perdidas socioeconómicas para el público en general. La capacidad de adicción que generan los cigarrillos guarda relación directa con su contenido de nicotina. El grado en que esta contribuye a otros efectos adversos y probados del tabaquismo a largo plazo.

La nicotina probablemente contribuye a la elevada incidencia de recidivas de ulcera en fumadores con ulcera péptica. Se conocen algunas estrategias para auxiliar al individuo a interrumpir el tabaquismo.

Diapositiva 33

C. Inhibidores de la colinesterasa

Los efectos tóxicos agudos de los inhibidores de la colinesterasa como los de agentes de acción directa, son extensiones directas de sus acciones farmacológicas. Pueden originar síntomas de aparición lenta o rápida que persisten durante días. Inducen rápidamente sus efectos por sus grandes concentraciones presentes.

Es importante que el clínico identifique y trate en forma inmediata los signos de intoxicación aguda si la persona tuvo exposición. Signos iniciales predominantes son los muscarínicos: miosis, sialorrea, hiperhidrosis, constricción bronquial, vómito y diarrea. La afección del sistema nervioso central (perturbaciones de la esfera cognitiva, convulsiones y coma).

El tratamiento siempre incluye: conservación de los signos vitales; puede haber deterioro, en particular, de la respiración; descontaminación para evitar la absorción ulterior, eliminación de todas las ropas y lavar la piel en caso de exposición a polvos; aplicación parental de atropina en grandes dosis, con la frecuencia necesaria para controlar los síntomas del exceso muscarínico.

Diapositiva 34

Bibliografía

Katzung BG, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 13ª Edición, McGraw Hill, 2016.

Florez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología humana. 6ª Edición, Elsevier Masson, 2014.

Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacología. 5ª Edición, Wolters Kluwer Health, 2012.

Diapositiva 35

¡Muchas Gracias!