

5.1 Introducción Sistema Nervioso

- El sistema nervioso se divide:

SNC

- Cerebro
- Médula Espinal

SNP

- SNC—> músculos y órganos

Porción sensorial (aférente)

- Órganos—> SNC

Porción motora (eferente)

- SNC—> órganos
- **Sistema Somático (Consciente)**
 - Movimientos voluntarios de músculos esqueléticos
- **Sistema Autónomo (Inconsciente)**
 - Acciones Involuntarias de músculos lisos y glándulas de los órganos
 - Dividido en
 - Sistema Simpático
 - “Lucha o huída”
 - Sistema Parasimpático
 - “Reposo y digestión”
 - Sistema Entérico
 - Vínculo entre el SNC y los órganos periféricos

Anatomía

- Neuronas de las vías autónomas
 - Preganglionar
 - Postganglionar
 - Sinapsis en los ganglios autonómicos

Simpático

- Emergen de T1-L2
- Fibras **preganglionares cortas**—> fibras **postganglionares largas** (CGS).

Parasimpático

- N.C. III, VII, IX y X y de S2-S3-S4

- Fibras **preganglionares largas**—> fibras **postganglionares cortas** (ganglios dispersos)

5.2 Sistema Parasimpático

Acetilcolina (ACh)

- Fibras **preganglionares**
 - Estimula **receptores nicotínicos** de ganglios parasimpáticos
 - También ubicadas en Placa NM
- Fibras **postganglionares**
 - Estimula receptores **muscarínicos** en los órganos

Funciones

- Digestión
- Conservación de energía
- Mantenimiento de funciones de órganos

Síntesis Acetilcolina

Biosíntesis

1. Colina + AcetilCoEnzima A —> ACh + CoEnzima A
 - **Colina acetil transferasa**
2. ACh es transportada a vesículas
3. Acumulada y liberada por un potencial de acción a través de un mecanismo de exocitosis dependiente de calcio
4. **Acetilcolinesterasa**
 - Degrada la ACh para reciclar la colina

Receptores colinérgicos

- 2 tipos
 - Nicotínicos
 - Muscarínicos
 - Actividad parasimpática

Receptores Nicotínicos

- Activados por *Nicotina*
- **Canales iónicos**
 - Dos subtipos:
 - Ng: Ganglios autonómicos y médula adrenal
 - Nm: “*Neuromuscular junction*” de la placa neuromuscular
 - Potencial de acción —> contracción de la célula muscular.

Receptores Muscarínicos

- Activados por *Muscarina*
- Son asociados a proteínas G
 - **Gq**
 - M1 y M3
 - **Estimulatorios**
 - **Gi**
 - M2
 - **Inhibitorios**
- 5 subtipos
 - M1-M5

M1

- "*Cabeza*"
- Gq
- SNC, Neuronas periféricas y células parietales gástricas
- Funciones cognitivas superiores
- Estimula el SNE

M2

- "*Corazón*"
- Gi
- Disminuye FC y contractilidad de la aurícula
 - **Bradycardia**

M3

"Resto del Cuerpo"

Glándulas

- Aumenta **secreciones** de glándulas exócrinas

Digestivo

- **Digestión y defecación**

Vejiga

- **Facilita la micción**

Pulmones

- **Broncoconstricción**

Ojo

- **Miosis**
- **Acomodación**
 - **Cicloespasmo**
 - Facilita el **drenaje** de H.A

5.3 Farmacología colinérgica y anticolinérgica

Clasificación

Agonistas

- Directos
- Indirectos

Antagonistas

Misceláneos

- Toxinas presinápticas
 - **Toxina Botulínica**
 - Inhiben exocitosis de vesículas de Ach
- **Hemicolinio**
 - Inhibe transportador de colina
- **Vesamicol**
 - Inhibe transportador de Ach hacia vesículas

5.4 Agonistas Directos

- Unión no es equitativa
 - Algunos son más selectivos que otros

Acetilcolina

- Vida media corta
- No se usa terapéuticamente

Esteres de Colina

- NH_4^+
 - Pobre pasaje a SNC

Metacolina

- Selectivo de receptores muscarínicos
- Vida media corta
 - **Degradado** por acetilcolinesterasas
- **Pruebas Funcionales Respiratorias para ASMA**
 - Broncoconstricción empeora los síntomas
 - Dx de hiperreactividad bronquial

Carbecol

- Agonista muscarínico y nicotínico
- **Resistente** a acetilcolinesterasa
- Mayor potencia
 - Menos usado por mayor incidencia de EA
- Indicaciones
 - Disminuye la presión intraocular en glaucoma de ángulo abierto

Betanecol

- Selectivo de receptores muscarínicos
- Contracción músculo liso vesical
 - Micción
 - Tratamiento de retención urinaria
- Estimula la motilidad intestinal
 - Tratamiento de íleo
- Limitada distribución al SNC

Alcaloides y Análogos Sintéticos

- NH₃
 - Ingresa a SNC (Cruza BHE)
 - Buena absorción gastrointestinal

Pilocarpina

- Resistente a acetilcolinesterasas
- Estimula contracción de músculo ciliar
 - Disminuyendo la presión intraocular
 - Glaucoma ángulo abierto
 - Administración tópica (Gotas)
- Estimula la secreción de glándulas salivales y lacrimales
 - **Síndrome de Sjogren**
 - Administración V.O.

- Estimula sudoración
 - Toma de muestra en pacientes con FQ

Efectos Adversos

- Nauseas y vómitos
- Diarrea
- Sudoración
- Salivación
- Broncoconstricción
- Hipotensión arterial
- Efectos revertidos por atropina

Contraindicaciones

- No existen contraindicaciones absolutas
- Evitar en pacientes con EPOC y Asma
- Aumentan la secreción de ácido gástrico
 - Evitar en pacientes con úlceras peptídicas.

5.5 Acción Indirecta

Mecanismo de Acción

- Inhibidores Acetilcolinesterasa
 - Aumento de vida media de Ach
 - Efectos muscarínicos mayores y prolongados

Inhibidores Irreversibles

Organofosforados

- Altamente liposolubles
- **Pesticidas**
 - Malatión (NH₃)
 - Paratión (NH₃)
- **Gases Terroristas**
 - Sarin
 - Tabun
- No son utilizados como agentes terapéuticos

Agricultura o armas terroristas

Ecotiofato

- Agente oftalmológico aprobado para el tratamiento de la presión intraocular

Inhibidores Reversibles

- Inhibición es transitoria
 - Dejan de inhibir luego de 48 hs

Aminas Cuaternarias (NH₄⁺)

- **Edrofonio**
 - Acción corta
 - Dx de MG
- **Piridostigmina**
 - Pobre absorción por V.O
 - No cruza BHE
 - Tratamiento de MG
 - Mayor vida media y duración de acción
- **Neostigmina**
 - Pobre absorción por vía oral
 - **NeO=NO cruza BHE**
 - Tratamiento de MG
 - Revertir bloqueo muscular en anestesia

Aminas Terciarias (NH₃)

- **Donepezil, Rivastigmina y Galantamina**
 - Aumentan concentración acetilcolina en SNC
 - Alzheimer
 - NO prolongan sobrevida
 - Si mejoran calidad de vida

Fisostigmina

- Buena absorción por V.O
- Cruza BHE
- Antídoto para el tratamiento de sobredosis/intoxicación de Atropina
 - Ver más adelante

Intoxicación por organofosforados

Efectos Adversos

- **Receptores Muscarínicos**
 - Diarrea (defecación)
 - Incontinencia de orina
 - Miosis

- Bradicardia
- Broncoconstricción/broncoespasmo
- Emesis
- Lacrimación
- Letargia
- Sudoración
- Salivación y secreciones gástricas
- SNC
 - Convulsiones
 - Coma
- **Receptores nicotínicos**
 - Fasciculaciones
 - Debilidad muscular
 - Parálisis

Tratamiento

- **Bloqueante muscarínico**
 - **Atropina**
 - Medicación de elección para **emergencia**
- O₂ al 100%
 - Intubación endotraqueal
- **Reactivadores de Colinesterasas**
 - **Pralidoxina**
 - Siempre y cuando no pasen más de 18 hs.

5.6 Antagonistas Muscarínicos

Clasificación

Alcaloides Naturales

- Bloqueantes competitivos receptores muscarínicos
- **Atropina** (NH₃)
- Escopolamina (NH₃)

Derivados Semisintéticos de Alcaloides Naturales

- Homatropina (NH₃)
- Bromuro de butilscopolamina (NH₄⁺)
- Bromuro de Metilhomatropina (NH₄⁺)

Bloqueantes Muscarínicos Sintéticos

- NH₃

- Tropicamida
- Ciclopentolato
- Tolterodina
- NH₄⁺
 - Metanelina y Propantelina
 - Ipratropio y Tiotropio
 - Oxibutinina
 - Vejiga hiperactiva
 - Tolterodina
 - Vejiga hiperactiva

Atropina (Derivados Naturales)

Ojo

- Relajación del músculo ciliar
 - Ciclopejía
- Inhibe al músculo ciliar del iris
 - Midriasis
 - Dificulta drenaje de H.A.
 - Contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho

Cardiovascular

- 0.5 mg
 - Bradicardia leve por estimulo vagal
- >0.5 mg
 - Taquicardia moderada

Glándulas sudoríparas

- "Fiebre atropínica"

Gastrointestinal

- **Glándulas salivales**
 - Disminuyen la salivación
- Disminuyen peristalsis
- Reducen la secreción de ácido gástrico

Urinario

- Disminución micción

SNC

- Dosis altas
 - Excitatorios
- Dosis bajas
 - Depresores

Indicaciones

- Bradicardia sinusal y bloqueo nodal AV
- Enuresis nocturna
- Midriático
 - Efecto dura 72 hs
- Antídoto de inhibidores de acetilcolinesterasas
 - Organofosforados presentes en pesticidas

Intoxicación por Atropina (Efectos Adversos)

- Taquicardia
- Constipación
- Retención urinaria
- Boca, piel y ojo seco
- Visión borrosa
- Hipertermia
 - "Fiebre Atropínica"
- Delirio y alucinaciones

Derivados Semisintéticos

NH3

- Homatropina
 - Fondo de ojo (duración de efecto por 24 hs)

NH4+

- Bromuro de metilhomatropina
- Bromuro de metilescopolamina
- Butilescopolamina
- Desordenes espasmódicos del GIT

Derivados Sintéticos

Indicaciones

Oftalmológicas

- **Tropicamida**
 - Fondo de ojo
 - 0.5 a 4hs
- **Ciclopentolato**
 - Fondo de ojo
 - 2-12 hs

Respiratorias

- **Ipratropio y Tiotropio**
 - Broncodilatadores
 - Inhaladores
 - Asma y EPOC
- **Ipratropio**
 - Pocos efectos antimuscarínicos sistémicos
 - Rápido comienzo de acción
- **Tiotropio (análogo del ipratropio)**
 - Comienzo lento pero mayor duración de acción
- **Aclidinio y Umeclidinio**
 - Son drogas antimuscarínicas nuevas
 - Broncodilatadores

SNC

- **Escopalamina**
 - Activo en el centro del vómito
 - Útil para prevención
 - Mareos
 - Náuseas y vómitos postquirúrgicos
 - Administración transcutánea a través de parches transdérmicos
- **Benzotropina, trihexifenidilo y biperideno.**
 - Terapia para Parkinson
 - Útiles cuando la levodopa comienza a fallar
 - Levodopa es la primera línea de tratamiento
 - E.A.
 - Sedación y confusión mental

Gastrointestinal

Butilescopolamina (NH₄⁺)

- Antiespasmódico