

COLINERGICOS Y BLOQUEADORES

DIVISION PARASIMPATICA O COLINÉRGICA

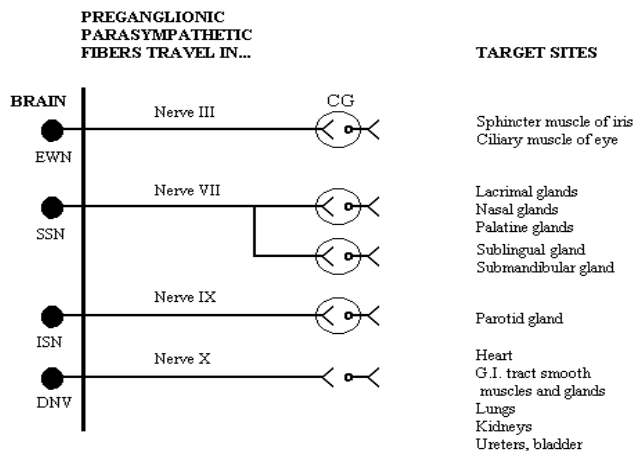
Esta división tiene su origen principalmente en :

- Cerebro medio o mesencéfalo (III par craneal o motor ocular común)
- médula oblonga (VII o facial, IX o glossofaríngeo, y X o neumogástrico o vago)
- Porción sacra de la médula espinal

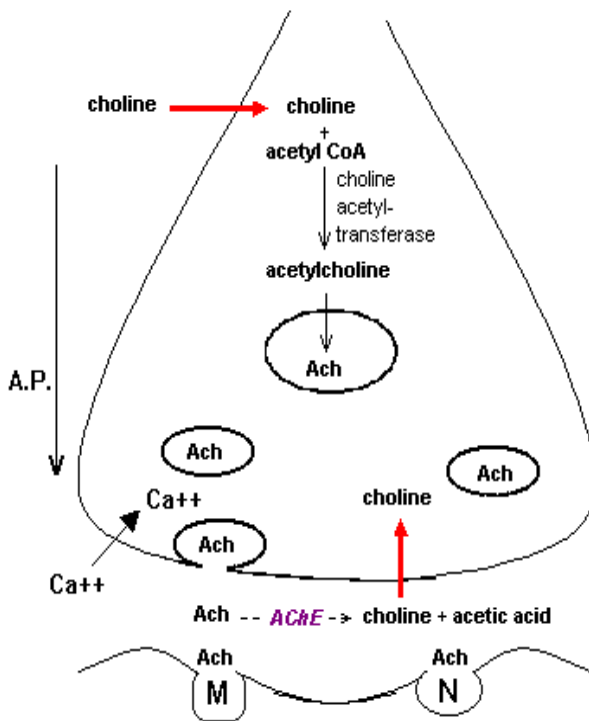
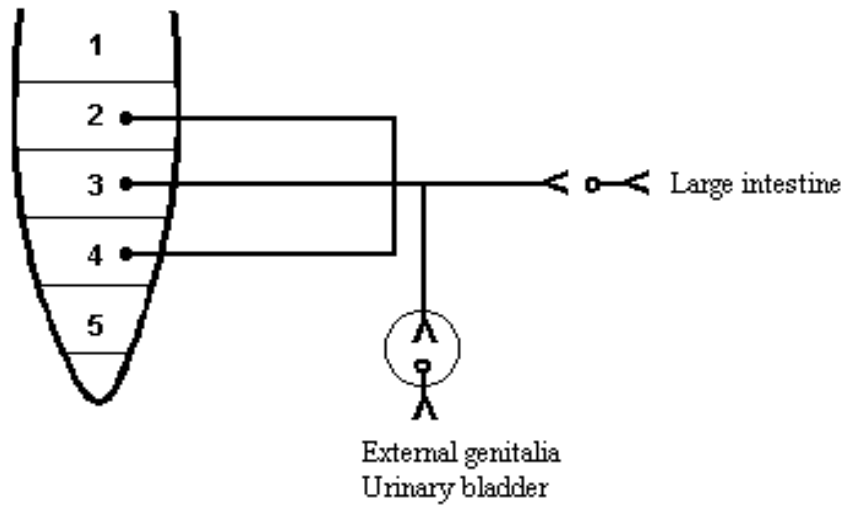
Los axones preganglionares del motor ocular común nacen en los cuerpos celulares del núcleo de Edinger–Westphal y hacen sinapsis en el ganglio ciliar de la órbita. Las fibras postganglionares inervan el músculo circular de la pupila y el músculo ciliar. Las neuronas del núcleo salival superior dan origen al VII par o facial cuyos axones forman la cuerda del tímpano que hacen sinapsis en ganglios de las glándulas submaxilares y sublinguales y el nervio petroso superficial mayor que contribuye a la sinapsis del ganglio esfenopalatino. Los axones preganglionares del IX par o glossofaríngeo se originan en el núcleo salival inferior y hacen sinapsis en el ganglio ótico. Las fibras postganglionares de los nervios facial y glossofaríngeos llevan las influencias parasimpáticas a glándulas salivales, lacrimales, mucosas de la nariz y faringe y vasos sanguíneos de las estructuras mencionadas del cráneo. El núcleo vagal motor dorsal del piso del cuarto ventrículo contiene las neuronas preganglionares del X par o nervio vago o neumogástrico.

Las fibras o axones preganglionares tienen un gran recorrido y hacen usualmente sinapsis en ganglios que se encuentran en contacto directo con células efectoras a inervar. Así por ejemplo en el corazón las neuronas postganglionares vagales están cerca

del nódulo sinusal y aurículo ventricular, en el pulmón en las proximidades del hilio pulmonar, etc. El nervio vago lleva la inervación parasimpática a los órganos del cuello, tronco y abdomen.



La sustancia gris lateral de los segmentos sacrales 2º, 3º y 4º de la médula espinal y las neuronas que asientan en ella, dan origen a las fibras preganglionares parasimpáticas de los nervios pélvicos, hacen sinapsis en ganglios yacentes en la vecindad de la vejiga, recto, órganos sexuales, estructuras pelvianas, de los vasos sanguíneos de los miembros inferiores, etc. Los axones postganglionares llevan las influencias parasimpáticas a los órganos mencionados.



ETAPAS DE LA TRANSMISIÓN NEURONAL

I. Conducción axonal

II. Síntesis, almacenamiento y liberación del neurotransmisor en la terminal presináptica.

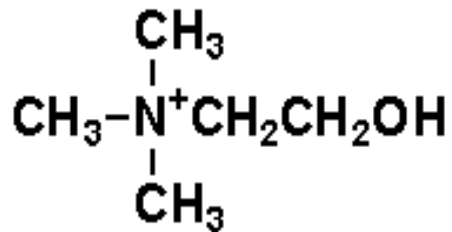
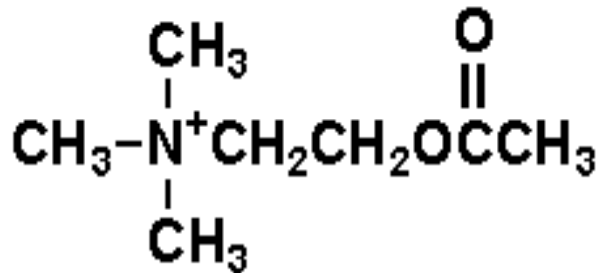
III. Interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico.

IV. Iniciación de la actividad y una conducción

axonal postsináptica.

V. Destrucción del neurotransmisor en la unión
neuroefectora.

ACETILCOLINA



COLINA ACIDO ACETICO

RECEPTORES COLINERGICOS

RECEPTORES MUSCARINICOS.

Pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G. Se caracteriza por estimularse lentamente y porque al ser activados pueden provocar respuestas de tipo excitatorio o inhibitorio.

Se han identificado hasta 5 subtipos de receptores muscarinicos moleculares y 3 tipos de receptores farmacológicos .

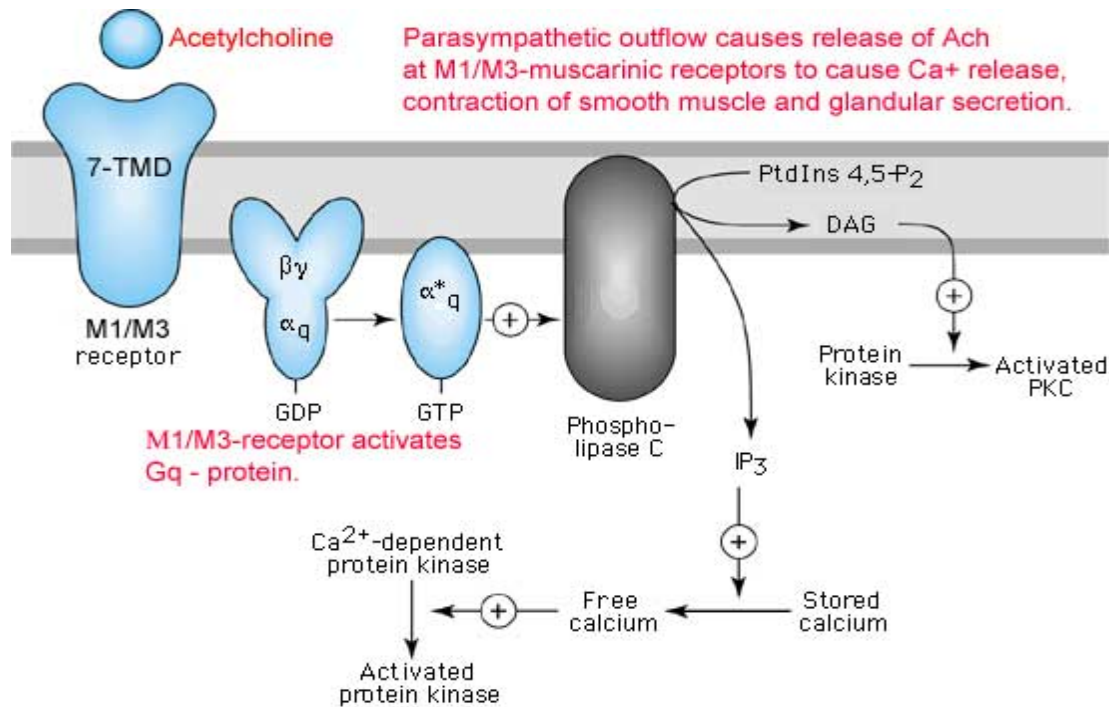
M1 : NEURAL – GANGLIOS AUTONOMICOS Y SNC

M2 : CARDIACO – MIOCARDIO

M3 : GLANDULAR – MÚSCULO LISO Y GLANDULAS SECRETORIAS

MECANISMO DE ACCION

RECEPTORES M1 Y M3



RECEPTORES M2 Y M4

RECEPTORES NICOTINICOS

Son de tipo canal ionico y estan constituidos por cuatro subunidades diferentes, dispuestas de manera que circunscriben un canal entre el extracelular y el intracelular.

Estos receptores se caracterizan por activarse en forma rápida y porque siempre originan respuestas de tipo excitatorio. Se han identificado dos tipos :

- NICOTINICOS NEURALES-TIPO I o NN

GANGLIOS AUTONOMICOS, MÉDULA SUPRARENAL y SNC.

- BICOTINICOS NEUROMUSCULARES- TIPO I o NM

UNION NEUROMUSCULAR.

CLASIFICACION DE DROGAS PARASIMPATICOMIMETICAS O COLINERGICAS

I. ESTERES DE LA COLINA:

Colinérgicos de acción directa sobre los receptores de células efectoras.

- ACETILCOLINA
- METACOLINA
- CARBACOL

- BETANECOL

II. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA O AGENTES ANTICOLINESTERASAS

Colinérgicos de acción indirecta, potencian la acetilcolina endógena

A. DE ACCIÓN REVERSIBLE

- NEOSTIGMIA
- FISOSTIGMINA
- PIRIDOSTIGMINA
- EDROFONIO
- AMBENOMIUM

B. DE ACCIÓN IRREVERSIBLE (COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS)

- ECOTIOFATO
- DIISOPROPILFLUOROFOSFATO
- TETRAETILPIROFOSFATO
- TABUN, SARIN, SOMAN
- MALATHION
- PARATHION
- PARAOXON

III. ALCALOIDES COLINOMIMETICOS

De acción directa en receptores colinérgicos de células efectoras)

- PILOCARPINA
- MUSCARINA
- ARECOLINA

PRINCIPALES EFECTOS

TRACTO GASTROINTESTINAL:

- Incremento de la actividad muscular lisa de todo el tracto gastrointestinal.
- Incremento del tono y del peristaltismo gastrointestinal.
- Incremento de las secreciones de todos los jugos intestinales.

ACCIONES SOBRE EL TRACTO URINARIO:

- Efectos similares sobre el músculo liso del árbol urinario
- Mayor potencia por parte del carbacol y el betanecol que en forma selectiva estimulan la actividad muscular lisa de uréteres y vejiga (peristaltismo ureteral y del detrusor de la vejiga).
- El trigono y el esfínter externo vesical se relajan y la presión miccional voluntaria aumenta, disminuyendo la capacidad de la vejiga.

EFFECTOS SOBRE GLÁNDULAS EXOCRINAS

- Las secreciones de las glándulas salivales, sudoríparas, traqueobronquiales, lagrimales y digestivas en

general. Dichos efectos pueden ser muy evidentes en caso de sobredosis o de intoxicación con parasimpaticomiméticos.

EFFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO:

- El músculo liso del árbol bronquial posee receptores muscarínicos que cuando se activan por la estimulación colinérgica producen broncoconstricción.
- Estímulo de la secreción traqueobronquial, estos efectos pueden ser peligrosos en intoxicaciones colinérgicas (sobre todo con organofosforados) y en pacientes con asma bronquial.

Existe una modulación de la actividad bronquial con la participación de los receptores beta adrenérgicos, broncodilatadores, y muscarínicos colinérgicos, broncoconstrictores.

ACCIONES SOBRE OJOS:

- Instilados como colirios en la conjuntiva producen contracción del músculo circular o

esfínter del iris y consecuentemente Miosis.

- Estimulan la contracción del músculo ciliar produciendo acomodación para la visión cercana.
- Estos efectos pueden ser útiles para el tratamiento del glaucoma (incremento de la presión intraocular), ya que la miosis produce una apertura del canal de Schlemm y de la base trabecular del músculo ciliar facilitando el drenaje del humor acuoso.

DROGAS PARASIMPATICOLITICAS O ANTICOLINERGICAS

Las drogas anticolinérgicas pueden ser divididas de acuerdo con el tipo de receptor que bloquean, en dos grandes grupos:

I.BLOQUEADORES MUSCARÍNICOS:

ANTICOLINÉRGICOS POSTAGANGLIONARES O VERDADEROS PARASIMPATICOLÍTICOS.

II.BLOQUEADORES NICOTÍNICOS:

A) ANTICOLINÉRGICOS GANGLIONARES O GANGLIOPLÉJICOS.

B) ANTICOLINÉRGICOS NEUROMUSCULARES O BLOQUEADORES

NEUROMUSCULARES.

Las acciones específicas del parasimpático (PS) son aquellas que surgen de la estimulación de los receptores muscarínicos ubicados en la terminalpostganglionar neuroefectora. Por eso los agentes antimuscarínicos, bloqueadores postganglionares, son los verdaderos agentes parasimpaticolíticos. El prototipo es la ATROPINA, droga antagonista competitiva de la acetilcolina que es capaz de desencadenar todas las acciones parasimpaticolíticas, a través del bloqueo de los receptores muscarínicos del parasimpático.

ATROPINA

La atropina es la D-L-HIOSCIAMINA, forma racémica, pero la actividad antimuscarínica se debe principalmente a la forma levógira natural (lhosciamina) que es 50-100 veces más potente que el d-isómero. La SCOPOLAMINA es la L-HIOSCINA

La sustitución del ácido trópico por otros ácidos aromáticos, para la preparación de compuestos sintéticos o semisintéticos modifican pero no anulan, la actividad antimuscarínica. La presencia del grupo OH libre en la porción ácida de la molécula es necesaria para la acción antimuscarínica. El anillo bencénico de la atropina o scopolamina determina la pérdida de la actividad específica o eficacia de la molécula, conservando la afinidad, base de su acción antagonista competitiva.

MECANISMO DE ACCION

La atropina ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos. Con dosis terapéuticas (1 mg de atropina) y aún mayores, se bloquean todos los receptores muscarínicos. Los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular son respetados con dicha dosis. La estructura no polar de la atropina permite su paso a través de la barrera hematoencefálica, desencadenando algunas acciones a ese nivel. El antagonismo como es de tipo competitivo, puede ser superado si se incrementa la concentración de acetilcolina en los sitios receptores (inhibición de la acetilcolinesterasa por ejemplo).

La atropina no distingue los receptores muscarínicos selectivos M1, M2 o M3, los bloquea a todos por igual. En cambio la pirenzepina, a dosis terapéuticas, antagoniza selectivamente los receptores M1 y la metroctamina los M2.

CLASIFICACION DE AGENTES ANTICOLINERGICOS O PARASIMPATICOLITICOS.

I-NATURALES

ATROPINA (D-L-HIOSCIAMINA)

SCOPOLAMINA (HIOSCINA)

II-SINTETICOS O SEMISINTETICOS

A. ANTICOLINÉRGICOS GENERALES

METILNITRATO DE ATROPINA

TANATO DE ATROPINA (ATATRANICA)

METILBROMURO DE SCOPOLAMINA

BUTILSCOPOLAMINA (BUSCAPINA)

METILBROMURO DE HOMATROPINA (PARATROPINA)

DIFENAMIL (PRANTAL)

PROPINOXATO (SERTAL)

METESCOPOLAMINA (MESCOPILO)

B. DE USO OFTALMOLÓGICO

EUCATROPINA

CICLOPENTOLATO

TROPICAMIDA

C. ANTISECRETORES GÁSTRICOS (ANTIULCEROSOS)

PIRENZEPINA

TELENZEPINA

D. ANTIASMÁTICO (BRONCODILATADOR)

IPRATROPIO, BROMURO (ATROVENT)

FENOTEROL(BERODUAL)

E. ESPASMOLÍTICOS URINARIOS

PRIFINIO (RIABAL)

FLAVOXATO (BLADURIL)

F. ANTICOLINÉRGICOS ANTIPARKINSONIANOS CENTRALES:

TRIEXIFENIDILO (ARTANE)

BIPERIDENO (AKINETON)

ORFENADRINA (DISTALENE)

USOS TERAPEUTICOS DE LOS ANTICOLINERGICOS

1-SNC:

- Enfermedad de Parkinson (Triexifenidilo, Biperideno), cinetosis (Scopolamina).

2-APARATO CARDIOVASCULAR:

- Crisis vaso-vagales
- Hipertonía vagal por dolor intenso (infarto de miocardio)
- Hipotensión y bradicardia por sobredosis de ésteres

de la colina o anticolinesterasa.

3. TRACTO GASTROINTESTINAL:

- Síndrome ulceroso, gastritis (pirenzepina).
- Cólico intestinal (antiespasmódico)
- Colon irritable con constipación espástica.

4. APARATO RESPIRATORIO:

- Asma bronquial (Broncodilatación: Ipratropio)

5.USO OFTALMOLÓGICO:

- Midriasis
- Estudios de fondo de ojo (retina)
- Para prevención de sinequias de uveítis ó iridociditis.
- Abscesos de córnea

MATERIAL Y METODO.

MATERIAL :

- Animal : perro de 8 a 12 kg.
- Fármacos : Pentobarbital Sol. 2 %

Acetilcolina Sol. 0.01; 0.1; y 1 mg/ml

Neostigmina Sol 0.5 mg/ml

Atropina Sol 10mg/ml

Suero fisiológico

METODO :

Se utiliza un perro preparado de manera semejante a la práctica anterior(anestesia, canulación de carótidas y vagos). Para el registro de la motilidad intestinal, abrir el abdomen con una incisión en la línea media, que comienza a 2 cm del esternón y se extiende distalmente unos 10 a 12 cm. Después, penetrar en la cavidad peritoneal, llevar hacia el lado izquierdo el epiploon, hasta que aparezca el duodeno una vez localizado éste, se hace una incisión en su pared interior. Se liga el duodeno hacia el borde distal de la incisión y se introduce un balón en forma de dedo de guante de luz, donde se fija con ligaduras y se conecta a un tubo de vidrio lleno de agua tibia y conectado a un tambor de Marey. La cavidad abdominal debe cerrarse para evitar el enfriamiento. En el momento indicado, exponer ambos vagos a nivel cervical.

PROCEDIMIENTO

Administrar por vía E.V. los fármacos según la secuencia. Dejar un tiempo prudencial entre cada administración, anotar los datos basales de presión y motilidad intestinal y máximo cambio producido al administrar el fármaco.

- Efectos colinérgicos

Acetilcolina (1) 0.0001 mg/Kg. Sol 0.01 %

Acetilcolina (2) 0.001 mg/Kg Sol 0.1 %

Acetilcolina (3) 0.002 mg/Kg Sol 1 %

- Efectos potenciales de la Neostigmina

Neostigmina 0.03 mg/Kg Esperar 5 minutos.

Acetilcolina 0.0001 mg/Kg Sol 0.01 mg/ml

- Efecto colinérgico fisiológico

Seccionar ambos vagos

Estimular al cabo distal derecho. Mantener el nervio húmedo

- Control del efecto colinérgico farmacológico

Acetilcolina 0.0001 mg/Kg Sol 0.01 mg/ml

- Bloqueo del receptor muscarínico

Atropina 2 mg/Kg . Diluir el volumen hallado 5 veces, administrar lentamente

Estimulación del cabo distal del vago.

Acetilcolina (1) 0.0001 mg/Kg Sol 0.01 %

Acetilcolina (3) 0.002 mg/Kg Sol 1 %

RESULTADOS

	PRESION ARTERIAL (mmHg)		INTESTINO (MOTILIDAD)	FRECUENCIA RESPIRATORIA	FRECUENCIA CARDIACA	
		CAMBIO	GRAFICA			GRAFICA
CONTROL BASAL	80/40			14	72	
ACETILCOLINA (1)	60/30			12	72	
ACETILCOLINA (2)	50/10			14	120--54	
ACETILCOLINA (3)	40/10			10	78	
NEOSTIGMINA	70/30			18	Baja	
ACETILCOLINA (1)	45/5			18	54	
VAGOTOMIA	75/45			--	--	
ACETILCOLINA (1)	45/10			4	36	
ATROPINA	65/30			2	54	
ESTIMULACIÓN DEL VAGO	65/10			---	---	
ACETILCOLINA (1)	70/30			2	72	

CONCLUSIONES

- La Acetilcolina posee una acción fugaz , pues es rápidamente hidrolizada, además actúa sobre ambos tipos de receptor (muscarínico y nicotínico), de modo que su acción es bastante difusa y produce muchos efectos colaterales.
- La acetilcolina deprime la Presión Arterial basal , mediante los mecanismos de CRONOTROPISMO NEGATIVO e INOTROPISMO NEGATIVO, es decir deprime la presión arterial gracias a su acción CARDIODEPRESORA , además se debe de considerar como causa adicional la VASODILATACION GENERALIZADA .
- La aplicación de Acetilcolina a diferentes concentraciones en solución , sirve para verificarla intensidad de los efectos producidos según la concentración administrada (EFECTOS CUANTITATIVOS) . Por tanto a mayor concentración en solución mayor efecto Depresor.
- El efecto gastrointestinal apreciado , es el correspondiente al AUMENTO DE LA MOTILIDAD (PERISTALTISMO), registrado gráficamente.
- La acetilcolina tiende a AUMENTAR LA FRECUENCIA RESPIRATORIA , debido a que a nivel del aparato respiratorio provoca BRONCOESPASMO y AUMENTO DE LAS SECRECIONES , que conllevan a la dificultad para respirar y por tanto a ventilar mucho mas rápido y con mayor intensidad.
- El colinérgico de acción indirecta: Neostigmina , posee efectos farmacológicos similares al de la acetilcolina , pero con la diferencia de que son relativamente de MAYOR INTENSIDAD, puesto que al ser un Anticolinesterásico , la acetilcolina endógena se acumula en el lugar de acción para actuar por más tiempo y con mayor intensidad sobre sus receptores.
- La acetilcolina aplicada inmediatamente después de la Neostigmina , potencia los efectos de esta última , observándose una mayor cardiodepresión , marcado aumento de la motilidad intestinal .
- La Vagotomía , nos permite observar la eliminación casi total del estímulo Parasimpático , y por tanto la anulación de la motilidad intestinal , del efecto cardiodepresor, y el efecto en la frecuencia cardíaca, pero recalando que este procedimiento no tiene efecto intrínseco, es decir efecto simpático .
- La estimulación del vago seccionado , nos permite retornar a los efectos Parasimpáticos observados, puesto que se provoca la despolarización del nervio vago y por consiguiente la generación de un impulso excitatorio , que estimulara los órganos inervados y por consiguiente los efectos parasimpáticos ya observados.
- La atropina , bloqueador colinérgico por excelencia , nos permitirá observar efectos contrarios al de la acetilcolina , pero sin tener una actividad simpática intrínseca

Site

PKA

Protein Kinase A

(PKA)

Protein-P

Protein

C

C

C

C

Reg

Reg

ATP-Mg⁺⁺

cAMP

AMP

PDE

GDP

GTP

GDP

GTP

Ai

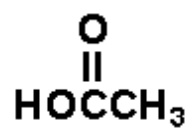
Gi

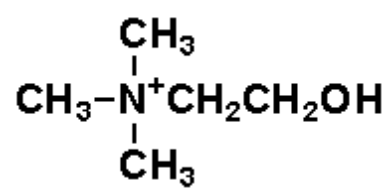
Gs

As

R2

R1





•