



# Universidad Autónoma del Estado de México

**Título:** Agonistas Colinérgicos

**Unidad de Aprendizaje:** Farmacología

**Programa Educativo:** Médico Cirujano

**Espacio Académico:** Facultad de Medicina

**Responsable de la Elaboración:** Dr. Javier Jaimes García.

**Fecha de Elaboración:** Junio de 2017

# JUSTIFICACIÓN ACADÉMICA

- ▶ El estudiante de la Licenciatura de Médico Cirujano en su quinto o sexto semestre, debe de cursar la asignatura de Farmacología, a fin de adquirir los conocimientos sobre los mecanismos de acción, efectos deseables, efectos secundarios, toxicidad y dosis apropiadas, de los grupos de medicamentos de aplicación en el ámbito de la medicina general. Con el fin de aplicar una terapéutica racional, partiendo de los aspectos clínicos de la enfermedad y las expectativas del paciente, a fin de seleccionar el fármaco/dosis adecuado para el paciente, teniendo como resultados clínicos la resolución del padecimiento o el alivio de los síntomas, con nulos o mínimos efectos secundarios y tóxicos. En este sentido es que se inserta el grupo de fármacos **Agonistas Colinérgicos**, representado una gama de aplicaciones clínicas de relevancia particular en la actualidad.



# OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- ▶ Al final de la exposición el alumno será capaz de:
- ▶ 1. Describir el mecanismo de acción de los fármacos Agonistas Colinérgicos
- ▶ 2. Clasificar los fármacos Agonistas Colinérgicos
- ▶ 3. Valorar las indicaciones terapéuticas de los fármacos Agonistas Colinérgicos
- ▶ 4. Identificar los principales efectos secundarios adversos y de toxicidad de los fármacos Agonistas Colinérgicos

# Fármacos Agonistas Colinérgicos (Parasimpaticomiméticos)

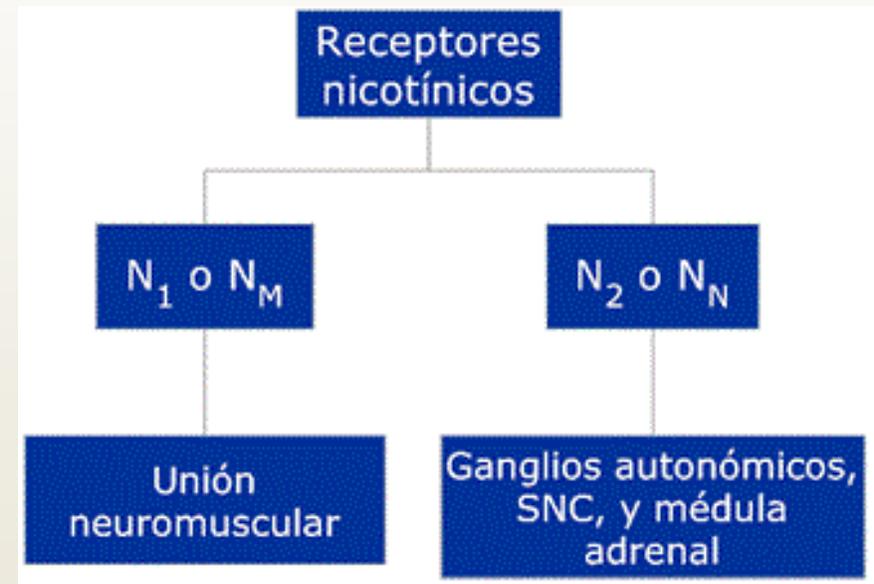
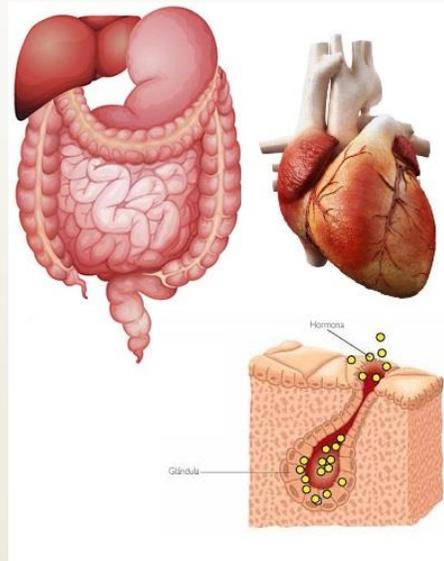
Agonistas  
Colinérgicos

Estimulantes  
del receptor  
de acetilcolina

Inhibidores de  
la  
colinesterasa

# Espectro de Acción de Fármacos Agonistas Colinérgicos (Parasimpaticomiméticos) .

Receptores Muscarínicos

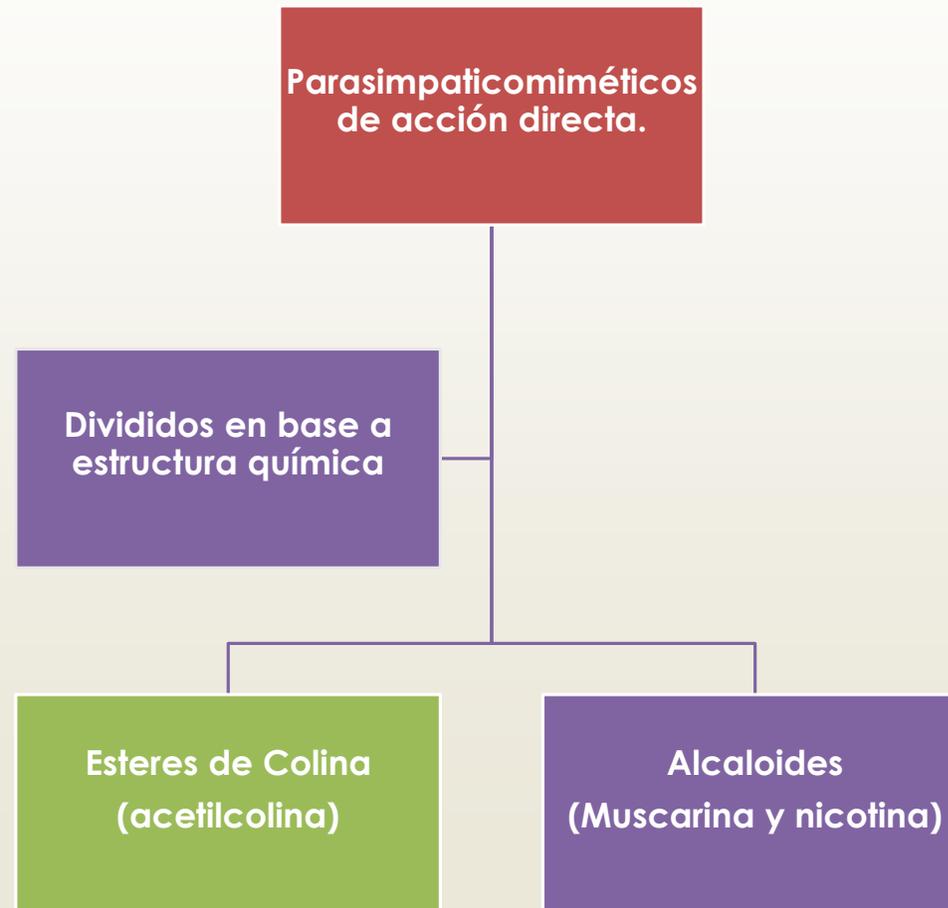


La selectividad de acción se basa en varios factores, ya que algunos fármacos estimulan los receptores muscarínicos o nicotínicos en forma selectiva.

# Mecanismo de Acción de los Fármaco Agonistas Colinérgicos (Parasimpaticomiméticos)



# Farmacología Básica de los Estimulantes de Colinorreceptores de Acción Directa



# Aspectos Químicos y Farmacocinéticos

## ▶ A. Estructura.

Se han identificado muchos parasimpaticomiméticos tanto naturales como sintéticos que no son esteres de colina:

- Acción predominantemente muscarínica: muscarina y pilocapina.
- Acción predominantemente nicotínica: Nicotina y lobelina.

El receptor muscarínico es altamente estereoselectivo: (S)- betanecol es 1000 veces mas selectivo que (R)-betanecol.

## ▶ B. Absorción

En el SNC es pequeña la absorción de los esteres de colina.

Son hidrolizados en el tubo digestivo. Se requiere goteo endovenoso en gran cantidad para efectos detectables

Metacolina, carbacol y betanecol son mas resistentes a la hidrolisis, efectos de mayor duración.

El grupo B metilo aminora la potencia en los receptores nicotínicos

Los alcaloides parasimpaticomiméticos terciarios se absorben satisfactoriamente en todos los sitios

# Farmacodinámica de los Agonistas Parasimpaticomiméticos.

La activación del sistema nervioso parasimpático modifica la acción de los órganos



La acetilcolina liberada activa los receptores muscarínicos e interactúa para inhibir la liberación de su neurotransmisor



La acetilcolina y los agonistas muscarínicos modifican indirectamente la función de los órganos.



La activación del receptor muscarínico en algunos tejidos inhibe la actividad de la adenilciclasa

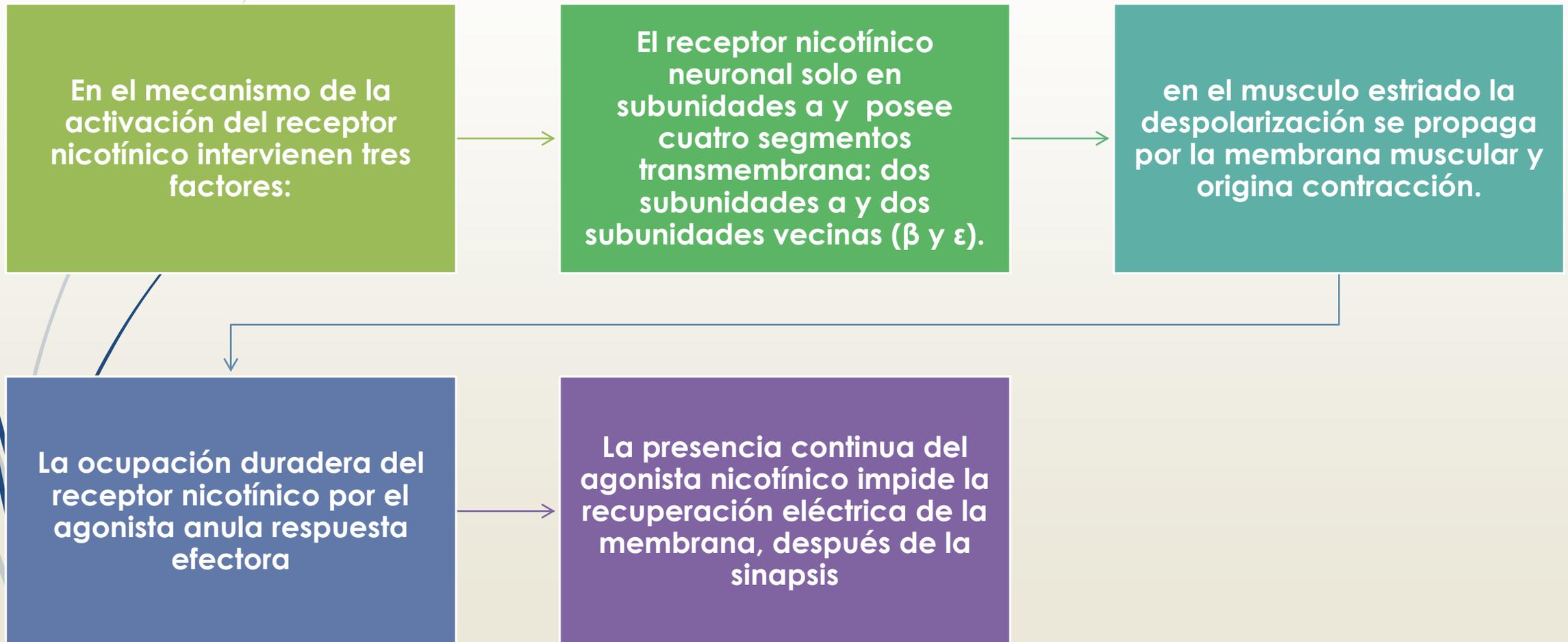


La activación de los receptores muscarínicos presenta modificaciones en el flujo de potasio.



La unión agonista muscarínico activa la cascada del trifosfato de inositol y del diacilglicerol

# Farmacodinámica de los Agonistas Parasimpaticomiméticos.



# Efectos En Órganos y Sistemas de Los Agonistas Parasimpaticomiméticos.

Los efectos de agonistas nicotínicos se conocen por lo que se sabe de la fisiología de los ganglios del sistema autónomo y de la lámina terminal motora de musculo estriado

Efectos en el Ojo:

- Miosis
- Acomodacion
- Facilita Salida del humor acuoso

# Efectos En Órganos y Sistemas de los Agonistas Colinérgicos.

- ▶ **1. Aparato cardiovascular.** Los efectos abarcan desde la disminución de la resistencia vascular periférica y cambios en la frecuencia cardiaca. Dosis mínimas de acetilcolina producen vasodilatación y mayores bradicardia, hipotensión.

Las acciones muscarínicas en el corazón incluyen:

1. Incremento en la corriente de potasio en las células

Disminución de la corriente lenta de calcio al interior de la célula

3. Disminución de la corriente activada por hiperpolarización

Los agonistas muscarínicos liberan factor relajante derivado de endotelio, que se ha identificado como óxido nítrico (NO).

La acetilcolina liberada de los nervios parasimpáticos posganglionares relaja el musculo liso de tales arteriolas

# Efectos En Órganos y Sistemas de Los Agonistas Colinérgicos

## ➤ 2. Aparato Respiratorio.

Contraen el árbol bronquial.  
Estimulan secreciones de las glándulas de la mucosa traqueobronquial (síntomas asmáticos).

## ➤ 3. Vías Gastrointestinales.

Incrementa la actividad secretora y motora de los intestinos.

Estimula intensamente las glándulas salivales y gástricas.

Aumenta la actividad peristáltica  
relajación de muchos esfínteres

El receptor M  
activación directa de la contracción de musculo liso

# Efectos En Órganos y Sistemas de Los Agonistas Colinérgicos.

## ► 5. Vías Genitourinarias.

Estimulan el musculo detrusor

Relajan el trígono y los músculos esfinterianos de vejiga.

Estimula micción

## ► 6. Glándulas secretoras diversas.

Estimulan la secreción de glándulas sudoríparas, termorreguladoras, lagrimales y nasofaríngeas.

# Efectos en Órganos y Sistemas de Los Agonistas Colinérgicos.

## ➔ 7. Unión neuromuscular.

Los receptores nicotínicos en el aparato de la lamina terminal neuromuscular

Reaccionan a la acetilcolina y a la nicotina

hay diferencias necesarias en las estructuras de los receptores para que actúen los fármacos que producen bloqueo nicotínico

Si se aplica de manera directa un agonista nicotínico surge despolarización inmediata de la lámina terminal

La respuesta contráctil varía desde fasciculaciones , hasta la contracción potente de todo el musculo.

La última fase del bloqueo se manifiesta por parálisis flácida en el caso de musculo estriado

# Farmacología Básica de los Parasimpaticomiméticos de acción indirecta

## ➤ Aspectos Bioquímicos y Farmacocinéticos

A. **Estructura.** Existen tres grupos químicos de los inhibidores de colinesterasa:

1. Alcoholes: Edrofonio, uso en miastenia grave, íleo adinámico, arritmias, duración 5-15 min

2. Carbamatos y agentes similares:

- Neostigmina: miastenia grave e íleo adinámico, 0.5 a 2 horas
- Piridostigmina: miastenia grave, 3-6 horas

2. Carbamatos...

- Fisostigmina: Glaucoma, 0.5-2 horas
- Ambenonio: Miastenia grave, 4-8 horas
- Demecario: Glaucoma 4-6 horas

3. Organofosfatos.

- Ecotiofato: glaucoma, 100 horas

# Farmacología Básica de los Parasimpaticomiméticos de acción indirecta

- ▶ **B. Absorción, distribución y metabolismo.** es pequeña la absorción de los carbamatos cuaternarios en las conjuntivas, piel y pulmones porque su carga permanente relativamente lipoinsoles.
- ❖ Los carbamatos estables en solución acuosa metabolizados por esterasas 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.

# Farmacodinámica de los Parasimpaticomiméticos de Acción Indirecta.

La acetilcolinesterasa es la sustancia a la que se dirige en forma primaria la acción

En fase catalítica inicial, la acetilcolina se liga al sitio activo de la enzima y se hidroliza

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

3. Organofosforados: pasan inicialmente por la unión y la hidrolisis surge un sitio activo fosforilado. Se unen por un enlace covalente, muy estable y muestra hidrolisis en un lapso de cientos de horas.

2. En esteres de carbomato: muestran hidrolisis en dos fases, análoga en el caso de la acetilcolina. En el segundo proceso (hidratación), y esta fase, es duradera (30 min a 6 h).

1. 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

# Farmacodinámica de los Parasimpaticomiméticos de Acción Indirecta.

- ▶ **B. Efectos en órganos y sistemas.** Los efectos farmacológicos más notables se dan en aparato cardiovascular y tubo digestivo, los ojos y las uniones neuromusculares. La acción primaria es amplificar las actividades de la acetilcolina endógena.

## 1. Sistema nervioso central.

Presenta la activación difusa en los trazos electroencefalográficos respuesta subjetiva de “alerta”.

## 2. Ojos, vías respiratorias y urinarios, tubo digestivo

Tiene efectos de los inhibidores de colinesterasa todos innervados en forma satisfactoria.

# Farmacodinámica de los Parasimpaticomiméticos de Acción Indirecta.

**3. Aparato cardiovascular.** Los inhibidores de colinesterasa, endrofonio, la fisostigmina o la neostigmina remedian los efectos de la activación vagal en el corazón.

Efectos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos negativos y disminuye el gasto cardíaco

Incrementan la resistencia vascular sistemática y la presión arterial como consecuencia de la inhibición de la liberación de noradrenalina

La atropina, que actúa en los sistemas nerviosos central y periférico impide el incremento de la presión arterial

# Farmacodinámica de los Parasimpaticomiméticos de Acción Indirecta.

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

# Farmacología clínica de los parasimpaticomiméticos.

Los principales usos terapéuticos, son principalmente en:

- **Ojos:** Tratamiento de glaucoma, y esotropía por acomodación.
- **Tubo digestivo y Vías Urinarias.** Postquirúrgica y vejiga neurogénica.
- **Afecciones neuromusculares como son:** miastenia grave, parálisis neuromuscular inducida por curare.
- **Aparato cardiovascular:** en algunas arritmias auriculares.

# Usos Clínicos de los Parasimpaticomiméticos.

## ► A. OJOS.

Se trataba el glaucoma por medio de agonistas directos (pilocarpina, metacolina o carbacol) o inhibidores de colinesterasa (fisostigmina, demecario, ecotiofato e isoflorofato).

El Glaucoma de ángulo agudo. El manejo farmacológico inicial suele incluir una combinación de pilocarpina y fisostigmina.

La esotropía por acomodación se trata con agonistas parasimpaticomiméticos con los mismos fármacos del glaucoma.

# Usos Clínicos de los Parasimpaticomiméticos

## B. Tubo digestivo y vías urinarias.

En padecimientos como: íleo paralítico, megacolon congénito, en el postquirúrgico o postparto puede presentarse vejiga neurogénica

Intensificar el tono del esfínter esofágico inferior en individuos con esofagitis por reflujo

**Betanecol:**  
Gastrointestinales 10-25 mg cada 6-8 horas.  
Retención urinaria 5 mg SC cada 30 min.

Íleo paralítico y atonía vesical. Neostigmina 0.5-1 mg SC o 15 mg VO

Pilocarpina, cevimelina: se utilizan para la xerostomía en Sx de Sjögren

# Usos Clínicos de los Parasimpaticomiméticos

## ► C. Unión Neuromuscular

Inhibidores de colinesterasa son bastante útiles para tratar la miastenia. La miastenia grave autoinmunitaria que afecta las uniones neuromusculares de musculo estriado.

1) al establecer enlace con los receptores, estimula su internalización y degradación

2) origina lisis de la membrana postsináptica

3) Se une al receptor nicotínico e inhibe su función

Los signos que se encuentra más frecuentemente son: apoptosis, diplopía, y dificultad para hablar y deglutir, etc.

# Usos Clínicos de los Parasimpaticomiméticos

## ► C. Unión neuromuscular:

El edrofonio, inhibidor de la colinesterasa, se utiliza en una prueba diagnóstica de miastenia. Esta prueba requiere la administración intravenosa de cloruro de edrofonio, un medicamento que bloquea la degradación de la acetilcolina e incrementa temporalmente los niveles de acetilcolina en las uniones neuromusculares.

# Usos Clínicos de los Parasimpaticomiméticos

## ➤ D. Corazón

Edrofonio, inhibidor de colinesterasa se utiliza para manejo de taquiarritmias supraventriculares.

## ➤ E. Intoxicación por Fármacos antimuscarínicos.

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

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

# Usos Clínicos de los Parasimpaticomiméticos

- ▶ **F. Sistema nervioso central.** La tacrina es un medicamento con acciones anticolinesterásicas y colinomiméticas, usada en manifestaciones moderadas a graves de Alzheimer, se limita su uso por su efecto hepatotóxico.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezil, galantamina y rivastigmina, brindan el mismo beneficio clínico que la tacrina para la disfunción cognitiva en sujetos con esta enfermedad.

# EFECTOS TOXICOS DE LOS PARASIMPATICOMIMETICOS.

La capacidad tóxica de los estimulantes colinorreceptores esta dada en base a su absorción central y metabolismo.

## A. Estimulantes muscarínicos de acción directa

La pilocarpina y los esteres de colina causan signos predecibles de exceso muscarínico si se administran en dosis excesivas; efectos náuseas, vómitos, diarrea, urgencia para la micción. Sialorrea, hiperhidrosis, vasodilatación cutánea y contricción bronquial.

*Algunos hongos, producen síntomas de exceso muscarínico, se revierten con Atropina.*

# EFECTOS TOXICOS DE LOS PARASIMPATICOMIMETICOS.

## 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.

**1. Efectos Tóxicos agudos.** La ingesta de una gota de líquido puro de nicotina puede ser fatal. Los síntomas de sobredosis inician con náuseas, salivación, calambres estomacales y sudoración. Los síntomas pueden aumentar su severidad hasta llegar al vómito, debilidad, dificultad respiratoria y desvanecimiento. Síntomas agudos de sobredosis de nicotina pueden ser palpitaciones cardiacas, convulsiones e incluso coma, pudiendo derivar en la muerte.

# EFECTOS TOXICOS DE LOS PARASIMPATICOMIMETICOS.

## B. Estimulantes nicotínicos de acción directa.

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. Puede llegar a requerir ventilación mecánica.

# EFECTOS TOXICOS DE LOS PARASIMPATICOMIMETICOS.

## 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 pérdidas socioeconómicas para el público en general. La capacidad de adicción que generan los cigarrillos guarda relación directa con su contenido de nicotina. No se ha precisado el grado en que esta contribuye a otros efectos adversos y probados del tabaquismo a largo plazo.

# EFECTOS TOXICOS DE LOS PARASIMPATICOMIMETICOS.

## 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

Los 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, descontaminación para evitar la absorción ulterior, aplicación parental de atropina en grandes dosis

# Bibliografía

- Katzung BG, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica; 13ª Edición, Mc Graw 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.



**MUCHAS GRACIAS!!!!**