11241
2 ej 13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA.
SUBSECRETARIA DE ASISTENCIA. EDUCACION MEDICA DE POSTGRADO
DIRECCION DE SALUD MENTAL.

TESINA QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA PRESENTE EL MEDICO CIRUJANO :

HECTOR ALEJANDRO ORTEGA SOTO

"ANTICOLINERGICOS EN PSIQUIATRIA"

MÉXICO, D. F., NOVIEMBRE 1982.

FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

CAPITULO I — Generalidades sobre acetilcolina.

CAPITULO II — Datos acerca de mecanismos colinérgicos en el Sistema Nervioso Central.

CAPITULO III — Anticolinérgicos muscarínicos.

CAPITULO IV — Situaciones psiquiátricas relacionadas con los anticolinérgicos.

CAPITULO V — Conclusiones.

CAPITULO I.

"GENERALIDADES ACERCA DE LA ACETILCOLINA EN EL SNC"

La actividad neurofuncional de la acetilcolina (Ach) ha sido conocida desde principios de siglo y su papel como neurotransmisor (NT) desde la mitad de los 1920s (Cooper 1977). Dixon en 1907 sugirió que el nervio vago liberaba una substancia parecida a la muscarina, Hunt en ese mismo año reportó algunos estudios sobre Ach. En 1914 Dale reinvestigó propiedades famacológicas de la Ach y propuso que la brevedad de sus efectos era debida a que existía una esterasa en los tejidos que la convertía rápidamente en ácido acético y colina. En 1921 --- Loewi demostró que el nervio vago de las ranas liberaba Ach y en 1933 Feldberg y Krayer encontraron que el nervio vago de los mamíferos también liberaba esa substancia. A partir de entonces surgieron múltiples evidencias de que el Ach era el mediador químico de la transmisión parasimpática. Dale y Feldberg en 1934 demostraron su papel como neurotransmisor en todas las fibras postganglionares parasimpáticas y unas pocas fibras postganglionares simpáticas como las de las glándulas sudoríparas. Uvñas en 1954 encontró que la Ach también actúa como NT en las fibras simpáticas vasodilatadoras. Feldberg y Gaddum en 1934 evidenciaron que también era el NT en las fibras preganglionares simpáticas, en 1953 Perry y Talesnik que así - mismo lo era en las fibras preganglionares parasimpáticas. Dale y colaboradores - en 1934 demostraron que transmitía la información de los nervios motores al músculo y Feldberg en 1945 lo cita como transmisor en ciertas neuronas del SNC. (Koelle 1975 i).

La acetilcolina probablemente es sintetizada en el citoplasma de los botones sinápticos neuronales de donde es capturada por las vesículas sináp

ticas. Es el resultado de la acetilación de la colina con acetilcoenzima A (Co A) con intervención de la colinacetiltransferasa o colinacetilasa (Koelle ibid).

En teoría, la acetilcoenzima A puede provenir de la glucosa a través de la glucólisis y del sistema pirúvico-oxidasa, a partir del citrato por reversión de la enzima condensante, por el desdoblamiento del citrato o a partir del acetato mediante la acción de la acetatotiocinasa. Estudios *in vitro* de rebanadas de tejido nervioso han mostrado que tanto el citrato como la glucosa son las fuentes más frecuentes para la síntesis de la acetil CoA en las mitocondrias. Hasta el momento no se ha podido demostrar como es que la acetil CoA es liberada al citoplasma (Cooper ibid).

La colina no puede ser sintetizada *de novo* en el tejido nervioso, es transportada por la sangre al sistema nervioso tanto en forma libre como unida a fosfolípidos (como fosfatidilcolina). Además, después de la hidrólisis de la Ach en la hendidura sináptica, del 35 al 50% de la colina resultante es transportada al interior de la terminal presináptica por un sistema de transporte activo de alta afinidad y que es sodio (Na) dependiente para ser reutilizada en la síntesis de nueva Ach (Cooper ibid). El factor limitante de la velocidad de síntesis de la Ach es la colina y la concentración del neurotransmisor. El estímulo eléctrico además de liberar el NT previa entrada de Calcio (Ca^{++}) al sinaptosoma, estimula la síntesis del NT.

Para que la Ach pueda servir como NT debe ser destruida casi inmediatamente después de su liberación, la acetilcolinesterasa se ocupa de esta labor. Esta enzima se encuentra principalmente en las neuronas y las placas neuromusculares (Koelle, 1975 ii), sin embargo no es ésta la única enzima que hidroliza al NT que nos ocupa, existe otra colinesterasa llamada inespecífica o butiril colinesterasa que se encuentra principalmente en los tejidos no nerviosos (Cooper, ibid) y en las

células gliales y satélites (Koelle, 1975 ii). Hasta el momento el papel de esta segunda enzima desde un punto de vista fisiológico es incierto. Ambas enzimas son inhibidas reversiblemente por la fisostigmina. La hidrólisis de la Ach produce - colina, agua y ácido acético, ya se mencionó que un porcentaje importante de la colina producida es captada por la terminal presináptica a través de un mecanismo activo.

Recordemos que el NT es liberado a la hendidura sináptica como consecuencia de la activación eléctrica de ionóforos permeables a Ca^{++} localizados en el sinaptosoma al llegar a éste el potencial de acción, hecho que de alguna manera provoca la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica con la consecuente exocitosis de la Ach (Stevens, 1979); probablemente el Ca^{++} neutralize las cargas negativas de la membrana de la vesícula y permita así su unión con la membrana presináptica (Koelle, 1975 i). La cantidad de NT liberado por impulso es aproximadamente de 100 *quanta* (*quantum* de NT Ach= cantidad de moléculas de Ach contenidas en una vesícula sináptica= 1000 a 50 000 moléculas de Ach). En la hendidura sináptica el NT se une a los receptores pre y postsinápticos localizados en las membranas respectivas.

Los efectos de la Ach en el receptor presináptico no han podido verificarse, Koelle (1975 iii) elaboró una teoría según la cual esta interacción produciría una despolarización persistente de la membrana presináptica prolongando la fase de liberación del NT y por tanto amplificando la cantidad de Ach disponible para interaccionar con el receptor postsináptico, sin embargo estos efectos sólo se han registrado ocasionalmente. También se ha supuesto que esta interacción podría activar la enzima adenilcilasa y producirse monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que pudiera de alguna manera regular la velocidad de síntesis del NT.

La estimulación de los receptores postsinápticos tiene como --

consecuencia efectos que revisaremos más adelante, antes mencionaremos que los receptores de Ach postsinápticos se han dividido arbitrariamente en nicotínicos y muscarínicos según sean estimulados por la nicotina o la muscarina. Se ha señalado en relación con las diferencias entre ambos tipos de receptores que tanto la Ach como otras drogas activadoras o bloqueadoras nicotínicas y muscarínicas poseen dos características en común, un grupo amonio cuaternario o su equivalente y un átomo capaz de formar un puente hidrógeno a una distancia determinada del grupo amonio. Con los agentes muscarínicos la distancia entre los dos átomos es de 4.3 a 4.4 Armstrongs, correspondiendo a aquella entre el N^+ y el ester-O de la Ach. Para los agentes nicotínicos la distancia correspondiente es de 5.9 Armstrong que es equivalente a aquella entre el N^+ y el carbonil-O de la Ach. Se propone que la presencia de grupos hidrófobos (vg los grupos metilo en el N^+ de la Ach) están involucrados tanto en la atracción de las drogas al receptor como en la transición de la activación al bloqueo. También se ha interpretado de otra manera que los lados opuestos de la Ach reaccionan con los receptores nicotínicos o muscarínicos (Koelle, 1975 ii). Esto significa que el receptor posee un grupo aniónico, un grupo nucleofílico y un área hidrófoba adyacente muy semejante a la imagen que se tiene de los sitios activos de la acetilcolinesterasa lo que ha llevada a muchos autores a considerar que el receptor y la acetilcolinesterasa podrían ser la misma molécula (Guyton, 1978), sin embargo la mayor parte de los autores las identifican como diferentes (Koelle, 1975 i; Cooper ibid).

Se ha mencionado que los receptores postsinápticos de la Ach pueden ser de dos tipos: los receptores postsinápticos de acción rápida que participan en la transmisión de la información controlando el estado de permeabilidad de los ionóforos y, los receptores de acción más duradera que inducen la formación de un segundo mensajero que a su vez provoca los efectos del transmisor en el interior de la neurona diana (Iversen, 1979).

...

En menos de 100 microsegundos la Ach liberada de las vesículas fusionadas a la membrana presináptica difunde a través de la hendidura sináptica y se une al receptor de Ach postsináptico, una proteina intrínseca de la membrana. El receptor es también una proteina de canal o ionófoto activado químicamente por la presencia de la Ach. Cuando se unen al canal dos moléculas de Ach disminuyen el estado energético de la conformación abierta de la proteina y con ello aumentan la probabilidad de que se abra el canal. El estado de abierto del canal es un -- acontecimiento al azar con un tiempo de vida promedio de aproximadamente 1 milisegundo. Cada *quantum* de Ach (aprox. diez mil moléculas) lleva a cabo la apertura de 2000 canales. Durante el breve período que un canal está abierto pasan a su - través unos 20 000 iones sodio (Na^+) y aproximadamente en número igual de iones potasio (K^+). Como resultado de este flujo iónico la diferencia de voltaje entre los dos lados de la membrana tiende a acercarse a cero. La Ach liberada por un - impulso nervioso típico produce un potencial postsináptico excitatorio que dura - aproximadamente 5 milisegundos. Esta es la acción del receptor de acción rápida (Stevens, ibid).

En el cerebro parece que la mayor parte de los efectos de la Ach se dan a través de un segundo mensajero, el fosfato de guanosina cíclico (GMPc). Este receptor de acción duradera parece estar asociado a una guanosinciclasa, sin embargo no existen muchos datos al respecto (Iversen, ibid).

En el sistema nervioso del ser humano se ha demostrado que - existen cuatro tipos de fibras que liberan acetilcolina:

1) Fibras postganglionares parasimpáticas, los receptores son de tipo mucarínico,
2) Fibras preganglionares autonómicas, los receptores son nicotínicos,
3) Fibras motoras somáticas, los receptores son nicotínicos,
4) Fibras del sistema nervioso central, los receptores son muscarínicos y nicotínicos.

En el sistema nervioso central los receptores muscarínicos se - encuentran en el encéfalo (Il'yuchenok, 1976) y los nicotínicos en las células de

Renshaw de la médula espinal (Koelle, 1975 iii, Guyton 1976 op. cit).

En el cerebro las neuronas colinérgicas se encuentran ampliamente distribuidas y se ha mencionado que a este nivel algunas neuronas que reciben información colinérgica pueden ser inhibidas por la Ach aunque la mayoría son excitadas (Koelle, 1975 i; Bradley, 1967).

Se sabe que el hipocampo recibe información colinérgica de fibras procedentes de la parte medial del septum y de la banda diagonal que terminan en su mayor parte en el estrato oriens donde hacen contacto con las dendritas basales de las células piramidales y en el giro dentado donde se realcionan con las -- dendritas apicales de las células granulosas (López Antunez, 1979).

Las células sensibles a Ach en la corteza se encuentran a una profundiad de 0.8 a 1.3 mm de la superficie y más profundamente, en las capas IV y V de la corteza, según Krnjevic, las terminales colinérgicas que llegan a estas -- células son parte de un sistema de fibras ascendente de las regiones subcorticales. En la corteza las fibras colinérgicas terminan principalmente en las capas profundas que contienen células piramidales grandes. Para este autor las fibras colinérgicas en la primera capa son colaterales de los axones de las células piramidales profundas, sin embargo puede pensarse que las fibras colinérgicas de la capa molecular -- son también axones de neuronas reticulares. Estos axones son también proyectados en la corteza desde estructuras subcorticales e irradiadas a lo largo de la primera capa de la corteza formando una gran cantidad de uniones sinápticas con las dendritas apicales de las células corticales (Il'yuchenok, ibid).

Por otro lado existen evidencias histoquímicas y farmacológicas de que la Ach juega un papel importante en la liberación de los productos endócrinos del tracto hipotalámico-neurohipofisiario, oxitocina y vasopresina (Koelle, -- 1975 ii).

Además de las acciones de la Ach ya mencionadas, se ha invocado que esta substancia podría intervenir en la propagación del potencial de acción a lo largo del axón, pues se han llegado a encontrar concentraciones sugerentes de Ach, colinacetiltransferasa y acetilcolinesterasa en sitios no sinápticos, sin embargo no han sido consistentes los hallazgos en este sentido (Koelle, 1975 ii).

CAPITULO II.

"DATOS ACERCA DE MECANISMO COLINERGICO EN EL SNC."

Puesto que el tema que nos ocupa es el papel que juegan los anticolinérgicos a nivel central, vale la pena hacer una revisión de los datos que existen acerca de las posibles funciones de la Ach en el SNC refiriéndonos principalmente a sus posibles implicaciones psicofisiológicas.

Il'yuchenok (1976) hace una extensa revisión de las investigaciones en el campo de la psicofisiología relacionadas con los mecanismos colinérgicos, salvo que se especifique otra cosa las citas que se utilicen están referidas en su obra.

Se han reportado efectos diversos con la inyección de Ach en los ventrículos cerebrales, algunos autores han encontrado que se produce somnolencia y estupor mientras que otros notaron un incremento en la excitabilidad y alteraciones de la coordinación motora. Kassil encontró en los animales que estudió, ansiedad, miedo, inquietud motora, incremento de la excitabilidad motora, fasciculación de los músculos, rascado y olfateo. Sin embargo, estos mismos hallazgos se han reportado con la inyección intraventricular de otras substancias como 5HT, epinefrina y NE por lo que se supone que las respuestas están relacionadas con la gran sensibilidad farmacológica de los quimiorreceptores de los espacios ventriculares.

Kalyuzhyy en 1962 encontró que la administración de carbaco (un agonista colinérgico) en el hipotálamo posterior del conejo producía mejoramiento en las respuestas condicionadas de alimentación y defensivas. La administración de carbamilcolina en el núcleo caudado de gatos produjo la pérdida de respuestas condicionadas defensivas sin alteración de las respuestas no condicionadas.

...

Estas mismas respuestas se obtuvieron cuando se innoculó carbacol en el núcleo - caudado, el núcleo ventrolateral del tálamo y estructuras adyacentes, además con dosis mayores los animales se tornaron agresivos.

Grossman encontró que la inyección de Ach en el lóbulo temporal provoca irritabilidad en el gato, la administración de ésta en el núcleo reticular y en el tálamo medio inhibe la instalación y expresión de todas las respuestas condicionadas de alimentación y defensa sin alterar las no condicionadas. Contrariamente su administración en las regiones más caudales de la formación reticular (FR) incrementa el nivel de reactividad, produce una disminución general del umbral para todas las formas de estimulación sensorial y aumenta la capacidad para la adquisición de respuestas condicionadas evitativas.

La administración de carbacol en el núcleo medial del tálamo provoca una disminución en la actividad exploratoria, en las respuestas condicionadas alimentarias y un deterioro en la adquisición de respuestas condicionadas defensivas pero no altera las respuestas ya adquiridas. La inyección en el núcleo - reticular del tálamo lleva a un importante deterioro tanto en la adquisición como en la expresión de respuestas defensivas condicionadas, las respuestas condicionadas alimentarias mejoran.

Probablemente los núcleos medial y lateral del tálamo tienen funciones diferentes. Los mecanismos colinérgicos en el núcleo dorsolateral posiblemente estén relacionados con la adquisición y retención de un trazo de memoria. Los núcleos de la línea media están más bien relacionados con una activación no específica y pueden tener un efecto inhibitorio.

La estimulación colinérgica de la formación reticular mesencefálica en ratas altera la adquisición y expresión de varias conductas condicionadas alimentarias y defensivas. Además, provoca una respuesta de miedo exagerado -

...

ante situaciones nuevas. Se ha encontrado tambien que la activación colinérgica de esta región apareada con estímulos dolorosos incrementa las respuestas emocionales negativas. Por otro lado Herz (1967) reportó que la inyección IV de fisostigmina en ratas suprime la respuesta al dolor.

En relación a la conducta motivada por la sed, se sabe que la estimulación colinérgica de varias estructuras del sistema límbico (hipotálamo lateral, hipocampo dorsal, septum, área preóptica, giro marginal y cuerpos mamilares) lleva a un incremento en el consumo de agua. La inyección simultánea de carbacol en los núcleos corticales de la amígdala incrementa el efecto de la estimulación - por carbacol del hipotálamo mientras que la Ach lo inhibe por completo, se sugiere que las estructuras del complejo amigdalino modulan las conductas controladas por el sistema hipotalámico.

Se supone que el sistema colinérgico reticular al recibir información del hipocampo produce desinconización en los registros electroencefalográficos del neocórtex, núcleo anterior del tálamo y núcleos intralaminares del mismo. La acetilcolina produce reacción de despertar EEG cuando se inyecta por vía endovenosa, sin embargo este efecto puede bloquearse con anticolinérgicos que no atraviesen la barrera hematoencefálica aunque por otro lado este tipo de anticolinérgicos bloquean la misma reacción de despertar desencadenada por agonistas colinérgicos que atraviesan esta barrera. La inyección intravenosa de nicotínicos provoca la aparición de ritmo *theta* hipocámpico el cual es bloqueado por atropina (Domino, 1967). La inyección IV de pilocarpina, muscarina y arecolina producen, en gatos, la misma reacción de despertar que es bloqueada por atropina (Koelle, 1975 iii; Il'yuchenok, op. cit.; Cuculic, 1967; Votava et al, 1967). Cordeau, Moreau, -- Beaulnes y Lavin observaron que la iyección de pequeñas cantidades de Ach en el tallo cerebral producían sincronización electroencefalográfica, somnolencia y sueño. Hernández-Peón y Chávez Ibarra obtuvieron alertamiento que llegaba a la hiper

...

actividad motora con la implantación de cristales de Ach en el tegmento mesencefálico pero si la implantación se hacía en la región preóptica y en la hipotálamo - posteromedial se producía sueño (López Antúnez, 1979). La inyección de acetilcolina en la vecindad del *locus coeruleus* dispara el sueño REM en gatos normales por lo que Jouvet (1969(piensa que probablemente la Ach actúa como un mecanismos disparador de los sistemas noradrenérgicos. La inyección o difusión pasiva de carbacol en microconcentraciones en la formación reticular pontina produce, comparado con controles, disminución en la latencia del sueño REM, un incremento en la duración del REM (episodios de una hora de duración en contraste con los 10-15 minutos normales), un marcado incremento en el porcentaje de REM (incrementos hasta de 75% vs aproximadamente 15% en animales control). Estos efectos en el REM son exclusivos de la maniupulación colinérgica pontina, la aplicación de carbacol en la FR mesencefálica o bulbar no producen estos cambios (Mccarley, 1982).

La naturaleza contradictoria de los datos obtenidos acerca de la influencia de la acetilcolina en la conducta se explica por características propias de la substancia lo que complica el estudio de los cambios conductuales y la explicación de los mecanismos subyacentes. La Ach como ya mencionamos es rápidamente destruída por la acetilcolinesterasa por lo que el estudio de la acción de los inhibidores de esta ezima pudieran aportarnos más datos, puesto que sus acciones serían secundarias a la acumulación del NT endógeno en el espacio sináptico.

La administración intraventricular de 0.5 mg de fisostigmina produce un incremento en la excitabilidad, transotrnos en la coordinación motora, movimientos pendulares de las extremidades, ptosis palpebral bilateral, incremen- en la secresión salival y lacrimal y estupor catatónico. En ratas con implantación crónica de electrodos en el hipotálamo lateral la aplicación de fisostigmina incrementó el umbral para la autoestimulación a través de los mismos electrodos.

...

Sin embargo los resultados de los efectos de los anticolinesterásicos en la conducta son también contradictorios y parecerían relacionarse con la dosis de la droga administrada o con las condiciones tipológicas y genéticas de los animales de experimentación. Por ejemplo, en un estudio comparativo de los efectos conductuales de la fisostigmina en 3 cepas genéticas de ratas que diferían en su nivel de actividad, se encontró que la droga incrementaba la actividad de las ratas con niveles de actividad baja y la disminuía en ratas que tenían un nivel alto de actividad. En otro estudio de condicionamiento activo de huída en ratas que tenían un nivel alto de actividad de respuesta condicionada, una respuesta firmemente adquirida se inhibió con 0.6 mg/kg de fisostigmina, mientras que en ratas con un nivel bajo de actividad, dosis de menos de 0.1 mg/kg disminuyó la respuesta defensiva condicionada y 0.2 mg/kg bloquearon por completo la respuesta. Esto sugiere que los animales con un nivel bajo de actividad de respuesta condicionada se caracterizan por una actividad colinérgica más pronunciada y por tanto son más sensibles a un incremento en las concentraciones de acetilcolina.

Algunos autores no han encontrado cambios en la actividad en el SNC bajo la influencia de anticolinesterásicos (Herz, 1967), para otros el efecto depende del grado de reforzamiento de las respuestas condicionadas y por tanto los efectos sólo pueden observarse en animales insuficientemente entrenados, sin embargo la mayor parte de los autores han experimentado con ratas lo que parecería indicar una sensibilidad aparentemente específica más que una característica general de las drogas.

La naturaleza de las alteraciones en la actividad del SNC bajo la influencia de dosis específicas de anticolinesterásicos posiblemente está determinada no sólo por un cambio en la amplitud de los impulsos sino también en sus fluctuaciones.

...

Los cambios en los procesos de inhibición interna juegan un papel importante en los desórdenes de la actividad del SNC bajo la influencia de anticolinesterásicos. La acción de las dosis no tóxicas está relacionada ampliamente con un incremento selectivo de la inhibición puesto que durante la acción de estas dosis, todos los tipos de respuesta condicionada que requieren inhibición interna son reforzadas. De hecho a nivel de la corteza las cadenas sinápticas a través de las cuales las neuronas reticulares inhiben a las neuronas corticales incluyen sinápsis colinérgicas. El efecto de las drogas en las estructuras colinérgicas puede estar ligado también a una influencia de retroalimentación inhibitoria asumiendo una participación en el proceso de inhibición interna. Puede ser que los elementos estructurales que se usan en la corteza para lograr la retroalimentación inhibitoria también se usen en la inhibición reticular de algunas neuronas corticales. Probablemente tanto la inhibición reticular como la retroalimentaria son llevadas a cabo por mecanismos colinérgicos. Herz, (1967, op. cit.) considera que la estimulación colinérgica resulta en una capacidad de respuesta disminuida en el sentido más amplio del término.

La severidad y naturaleza de los transotrnos en el CNS con el uso de anticolinesterásicos son regidos por el grado de inhibición de la enzima y la acumulación de Ach. El incremento de la Ach a un cierto nivel facilita la transmisión sináptica, después conforme su acumula más NT la transmisión se bloquea. Cuando la enzima se bloquea entre el 13 y 16% aparece el efecto excitario inicial, por arriba del 25% se presenta el decremento en las respuestas condicionadas y cuando es mayor del 50% existe una inhibición aguda de la actividad del CNS que lleva a la cesación de respuestas.

Aunque las drogas anticolinesterásicas terciarias (a través de la estabilización de la Ach) afectan tanto a los receptores muscarínicos como nico-

...

tínicos, los transtornos de la actividad de respuestas condicionadas y en la actividad bioeléctrica del cerebro son generalmente resultado de cambios en la actividad del receptor muscarínicos puesto que este efecto es eliminado por antimuscarínicos (Bures, 1967; Cuculic et al, 1967; White, 1967).

Los cambios en la actividad colinesterasa juegan un papel importante en la regulación de la conducta natural. Se sabe que la actividad de la enzima cambia cuando los animales son entrenados, durante el proceso de formación de las respuestas condicionadas y depende de las condiciones del medio en que se encuentren los animales. Las ratas que viven en medio "enriquecidos" poseen mayor capacidad para el aprendizaje que aquellos que viven en condiciones pobres. Esta habilidad corresponde a un mayor nivel de actividad colinesterásica tanto en la corteza cerebral como en las estructuras subcorticales, aproximadamente un 2.5% más. (Thompson, 1977; Il'yuchenok, op. cit.).

Se ha estudiado la relación entre el grado de entrenamiento inicial y los efectos de las anticolinesterasa en la memoria, Deutsch (citado por Thompson e Il'yuchenok) encontró que una dosis de DFP bloquea una respuesta condicionada fuertemente establecida, facilita la ejecución de una ligeramente desarrollada y no influye en la ejecución de una respuesta condicionada que se halla a - medio camino. Reportó también que el efecto de la fisostigmina y el DFP estaba en función del tiempo que había transcurrido desde el entrenamiento. Cuando se administraba el DFP directamente en el hipocampo 20 minutos después del entrenamiento se presentaba una amnesia parcial con recuperación total de la respuesta 5 días - después de la inyección. No se presentaban alteraciones de memoria si la preparación se administraba en los primeros 3 días después del entrenamiento, pero si se administraba el DFP 5 días después producía una amnesia parcial y cuando se administró 14 días después del entrenamiento provocó amnesia total. Los mismos resultados se obtuvieron con las inyecciones intraperitoneales de fisostigmina. El -

autor explica los datos obtenidos en base a la hipótesis de que, como resultado de la instrucción la sinápsis inicialmente no funcional cambia su forma y empieza a secretar NT. La cantidad de Ach liberada en tales sinápsis incrementa sólo una medida del desarrollo de la respuesta condicionada y para un tiempo breve hasta alcanza las cantidades que se encuentran en las sinápsis totalmente funcionales. Se sugiere que en los estados más tempranos del desarrollo de la respuesta tales sinápsis están menos sujetas a la acción de los agentes anticolinesterásicos. En estas sinápsis aún con un bloqueo importante de la colinesterasa no existe un exceso de Ach y consecuentemente no se establece el bloqueo sináptico (secundario a la abundancia de Ach) como en las sinápsis completamente funcionales en donde la cantidad de Ach es alta. De esta manera explica la vulnerabilidad de las respuestas desarrolladas 14 días antes de la inyección y la ausencia del efecto con respecto a aquellas desarrolladas 3 días antes de la administración del anticolinesterásico a la misma dosis. Por otro lado, en los estadios tempranos del desarorollo o establecimiento de las respuestas, los inhibidores de la colinesterasa que previenen la hidrólisis de la Ach facilitan la transmisión sináptica y el desarrollo de la respuesta condicionada. Si el olvido es también causado por una disminución del NT en la sinápsis se entiende porque existe una facilitación en la recuperación de la memoria si se utilizan los anticolinesterásicos después de 28 días cuando la respuesta condicionada ha desaparecido de los animales control.

El efecto de las anticolinesterasas es también una función de la complejidad de las respuestas condicionadas. Una sola dosis de la droga bloqueará la discriminación simple y facilitará considerablemente la discriminación compleja que se haya desarrollado en experimentos preliminares. Esto también es explicado por el mejoramiento en la transmisión sináptica en el curso del entrenamiento.

El cambio en la conducta del impulso nervioso a través de las sinápsis colinérgicas corticales contribuye a la formación del engrama de memoria posiblemente a través de cambios subsecuentes en la organización y reverberación de los circuitos neuronales.

La estimulación colinérgica del haz medial del cerebro anterior produce una intensificación de las respuestas de huida igual que la estimulación eléctrica del mismo, hecho que ha llevado a la conclusión de que el sistema de reforzamiento positivo es un mecanismo general para la facilitación de todas las conductas operantes positivas y negativas. Existen datos de que la inyección de carbacol en la amígdala y el septum impiden el desarrollo de la respuesta de defensa en ratas, lo que ha hecho pensar que el carbacol tiene un efecto directo en la inhibición producida por el miedo de la respuestas condicionada alimentaria.

La estimulación de las estructuras colinérgicas de las porciones caudales de la FR con Ach mejora el desarrollo de la respuesta de huida pero la estimulación de la FR mesencefálica con carbacol causa deterioro del desarrollo de la respuesta condiconada alimentaria y defensiva.

La infusión de 0,5 mg de fisostigmina en seres humanos 35 minutos antes de la instalación del sueño produce la aparición del primer período REM mucho más pronto que en situaciones placebo. Una dosis de 1 mg produce desincronización EEG sin despertamiento conductual en el 60% de las infusiones, La administración intravenosa continua durante 60 minutos de la droga reduce la duración del segundo período no-REM. Cuando se despertaba a los sujetos durante un período REM inducido por la droga reportaban ensoñaciones similares a las espontáneas. Estos mismos efectos pueden obtenerse con la inyección de arecolina y son bloqueados por la escopolamina. (Sitaram et al, 1982).

...

Los animales que reciben oxotremorina y arecolina (agonistas muscarínicos) se tornan más agresivos y menos sensibles al dolor.

En general los aognistas colinérgicos producen activación EEG en gatos y despertar conductual, en gatos dormidos la aplicación de arecolina y pilocarpina producen despertar EEG, se lavantan, miran a su alrrededor y caminan por el cuarto, después de unos minutos se tornan somnolientos y el EEG registra ondas lentas, estas respuestas son bloqueadas con atropina.

La arecolina a dosis bajas acelera la adquisición de respuestas condicionadas y a dosis altas la inhibe y llega a bloquear las respuestas defensivas incondicionadas.

La pilocarpina a dosis bajas acorta el período de latencia de las respuestas condicionadas y refuerza discretamente la inhibición interna en ratas. A dosis altas suprime todas las respuestas condicionadas una o dos horas después de la administración. Esta inhibición de las respuestas condicionadas se observa también con otros colinomiméticos como la tremorina.

En experimentos con gatos la inyección de tremorina u oxotremorina provocaba una reacción de miedo en la mayoría de los animales y unos cuantos presentaban conductas agresivas. Esta respuesta se eliminó con atropina o con la estimulación eléctrica del tracto mamilotalámico, cuerpos mamilares, hipocampo posterior, complejo amigdalino, septum y cápsula interna lo que hace pensar que el efecto del colinomimético está relacionado a su acción en las estructuras colinérgicas del sistema límbico. El análisis de la actividad bioeléctrica del sistema límbico demostró que los agentes colinomiméticos muscarínicos cambian la actividad eléctrica total del hipocampo, septum y complejo amigdalino así como la actividad individual neuronal en estas estructuras. La aceleración

...

de las descargas de las neuronas en el hipocampo y complejo amigdalino evocado por estas substancias es suprimida por la atropina. La acción de los colinomiméticos muscarínicos en el sistema límibco se conserva aún cuando se realiza una sección de la formación reticular a nivel prosencefálico. Esto significa que las substancias actúan en el mecanismo colinérgico intrínseco del sistema límbico.

Finalmente mencionaremos que en conejos con electrodos en la FR mesencefálica y el posencéfalo extirpado la inyección de fisostigmina suprimía los potenciales evocados producto de la estimulación eléctrica del ciático, esta respuesta es bloqueada por atropina. Esta misma respuestas se encontró al estimular eléctricamente la FR pontina (White & Rudolph, 1967).

Es evidente que el cuerpo de información existente con respecto a las posibles funciones de la Ach en la conducta y algunas otras situaciones psicofisiológicas es muy abundante y no podemos más que dar esta visión muy general.

CAPITULO III.

"ANTICOLINERGICOS MUSCARINICOS".

Los antimuscarínicos que se encuentran en la naturaleza son alcaloides de las plantas de la familia de *Solonaceae*, los más importantes son la atropina y la escopolamina. Existen referencias muy antiguas de las propiedades tóxicas de Datura, Atropa, Scopola, Solanum y Mandrágora, principalmente en escritos chinos y sánscritos, en la Iliadas y Odisea de Homero ya se hace referencia a estas plantas como origen de substancias tóxicas. También existen referencias del uso ceremonial de estas drogas en tribus de América desde tiempos remotos, principalmente entre los Incas, Chichabas y Alfoquius. (Shader y Greenbalt, 1972).

El uso médio de estas substancias probablemente se remonta a la Edad Media, sin embargo el estudio minucioso de las acciones de la belladona parte del aislamiento de la atropina en forma pura por Mein en 1831. En 1867 Bezold y Bloebaun demostraron que la atropina bloqueaba los efectos cardíacos de la estimulación del vago y t años después Heidenhain encontró que bloqueaba la secresión salival debido a la estimulación de la cuerda timpánica. Estas observaciones fundamentales fueron seguidas rápidamente por muchas otras y ahora existe un campo de información experimental y clínica amplio y seguro de las acciones farmacológicas de los alcaloides de la belladona (Innes y Nickerson, 1975).

Por otro lado estas drogas también han sido usadas como agentes asesinos, el uso de éstas en la Edad Media por la gente que envenenaba llevó a Linne a darle el nombre al arbusto de Atropa belladona puesto que Atropos, el más viejo de los magos es quien corta el hilo de la vida. A partir de entonces existen muchísimos reportes acerca de envenenamientos criminales, intoxicaciones accidentales y autointoxicaciones en todas partes del mundo.

Como ya mencionamos las drogas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza en la familia de los *Solonacea, Atropa belladona, Datura astramonium* (tolbache), *Hyoscyamus niger, Scopolia carniolica, Datura metaloides, Datura metel* (trompeta del diablo), *Datura suavolens* (trompeta del ángel). (Shader et al, op. cit.; Innes et al, op. cit.).

Estos alcaloides son ésteres orgánicos formados por la combinación de un ácido aromático, el ácido trópico y una base orgánica compleja, ya sea tropina (tropanol) o escopina.

Los agentes antimuscarínicos varían en su estructura química probablemente más que lo que varían los miembros de cualquier otra clase de agentes farmacológicamente activos. Incluyen varios isómeros o congéneres de la muscarina que van desde agonistas parciales a antagonistas competitivos puros, drogas tales como la dibutolina, un congénere del carbacol, los alcaloides de la belladona y sus derivados cuaternarios, muchos otros tropanos y una amplia variedad de drogas con estructuras químicas aparentemente alejadas de aquellas de los alcaloides antimuscarínicos clásicos.

Los grupos principales de los antimuscarínicos son, los derivados de la tropina y escopina, los compuestos aminocuaternarios, los no cuaternarios, los piperidínicos. De paso mencionaremos a reserva de tralarlo ampliamente en otro apartado que muchas otras drogas de grupos diferentes poseen actividad antimuscarínica tales como algunos antihistamínicos, las fenotiacinas y los antidepresivos tricíclicos (Johnson, Hollister y Berger, 1981; Shader et al op. cit.). En general los antimuscarínicos poseen las mismas acciones farmacológicas que la atropina y hioscina, excepto el grupo de drogas aminocuaternarias. Estas drogas se absorven pobre e irregularmente después de su administración oral (Innes et al op. cit.) y debido a su carga neta se piensa que es difícil que atraviesen la barrera hemato-

...

encefálica (Shader et al, op. cit.; Innes et al, op. cit.; Il'yuchenok, op. cit.). Aunque se recomienda tomarlas en consideración cuando se piense en intoxicación anticolonérgica (Shader et al, op. cit.; Johnson et al, op. cit.).

En cuanto a la farmacoquinesia en general de los antimuscarínicos, son absorvidos rápidamente en el tubo gastrointestinal (excepto los aminocuaternarios), también entran a la circulación cuando se aplican localmente en las superficies mucosas. Se absorven limitadamente posterior a su aplicación ocular o en la piel intacta. La absorción total de los derivados aminocuaternarios después de una dosis oral es aproximadamente del 25%.

La atropina desaparece rápidamente de la sangre y es distribuida en todo el organismo. La mayor parte es excretada por la orina en las primeras 12 hrs., del 13 al 50% se excreta sin cambio y el resto como un metabolito hasta el momento no bien identificado. Sólamente el 1% de una dosis oral de escopolamina se elimina por orina. Se encuentran restos de atropina en todas las secresiones incluyendo la leche.

La acción más importante de los agentes antimuscarínicos es un antagonismo competitivo con la Ach y otros agentes muscarínicos. El antagonismo por tanto puede vencerse incrementando suficientemente la concentración de Ach en el receptor del órgano efector por ejemplo con agentes anticolinesterásicos. Los receptores afectados son aquellas estructuras periféricas que son estimuladas o inhibidas por la muscarina, ésto es las glándulas exócrinas, el músculo liso y el cardíaco y lagunos circuitos del SNC. Las drogas pueden bloquear todas las acciones muscarínicas de la Ach y ésteres colinérgicos. La respuesta a la estimulación nerviosa colinérgica postganglionar también puede inhibirse pero menos de lo que son las respuestas periféricas a la inyección de ésteres colinérgicos, la diferencia puede deberse a que la liberación de Ach por las terminaciones nerviosas colinérgicas es tan cercana a los receptores que la difusión limita la concentración de

antagonistas que puedan localizarse en el muy estrecho espacio sináptico.

El bloqueo parasimpático inducido por atropina puede ser precedido de una fase transitoria de estimulación leve. Entonces, usualmente dosis pequeñas de atropina disminuyen la frecuencia cardíaca. Esto probablemente es debido a una estimulación vagal central por dosis de atropina muy pequeñas para bloquear los receptores muscarínicos periféricos. Esto es, algunos antimuscarínicos pueden tener una acción doble, agonista a dosis bajas y antagonistas a dosis altas.

En relación a sus acciones farmacológicas; (Shader et al, ibid; Innes et al, ibid) bloquean las respuestas del esfínter del iris y del músculo ciliar, por tanto dilatan la pupila y paralizan la acomodación, esto es, ocasionan midriasis y ciloplejía. Lo que resulta en fotofobia y la alteración de la fijación del cristalino para la visión de lejos y, consecuentemente visión cercana borrosa y micropsias. El efecto máximo de la droga produce la desaparición del reflejo fotomotor y de convergencia. Estos efectos pueden ocurrir después de la administración local o sistemática de la droga, de todo el grupo los efectos más patentes a este nivel los produce la escopolamina. La administración sistémica de la droga tiene poco efecto en la presión intraocular excepto en paciente con glaucoma de ángulo cerrado en quienes ocasionalmente la presión puede elevarse peligrosamente.

Tracto respiratorio: inhibe la secreción de la nariz, boca, faringe y bronquios secando por tanto las membranas del tracto,. Los músculos lisos de los bronquios y bronquiolos se relajan, con lo cual aumenta la luz del tubo y disminuye la resistencia de la vía aérea pero incrmenta el volumen de aire residual. Este incremente en el espacio muerto debido a la dilatación bronquiolar -- puede ser la base de la estimulación respiratoria producida por la atropina.

Sistema cardiovascular: La tropina afecta la frecuencia cardiaca en dosis clínicas promedio, 0.4 a 0.6 mg, disminuyéndola de 4 a 8 sístoles

por minuto y este efecto no se presenta en la administración IV rápida. Dosis más altas aumentan la frecuenciapor bloqueo de los efectos vagales a nivel del marcapaso S-A, con 2 mg IM en un hombre joven se aumenta de 35 a 40 sístoles por minuto. La influencia es más notable en individuos jóvenes sanos en los que el tono vagal esalto. En la infancia y la vejez aún dosis altas de atropina pueden no aumentar la frecuencia cardíaca. La atropina puede causar arritmias sin sintomatología cardiovascular importante. Ocurren arritmias auriculares y disociación atrioventricular. la primera es más común en los niños a los que se les administran dosis pequeñas, la segunda es más común en adultos con dosis pequeñas o grandes. La supresión de la influencia vagal en el corazón por la atropina puede causar también cambios en la conducción. El tiempo de conducción AV se disminuye aún cuando la frecuencia cardíaca permanezca constante por el marcapaso atrial y el PR se acorte. A dosis tóxicas puede ocasionar bloqueo AV.

La atropina en dosis clínicas contrarresta la vasodilatación y la brusca caída de la tensión arterial ocasionada por la inyección de ésteres de colina, también contrarresta la vasodilatación del antebrazo secundaria a stress emocional. Temporalmente disminuye la respuesta vasodilatadora del cuerpo al calor y no tiene efecto en la vasodilatación al frío. Dosis sitémicas, 2 a 5 mg, aumentan discretamente la presión sistólica y disminuyen, también levemente, la diastólica, aumentan ligeramente el gasto cardíaco y disminuyen la presión venosa central así como la presión en aurícula derecha y arteria pulmonar disminuyendo también el volumen pulmonar sanguíneo . Se desconoce el motivo de estas acciones. En dosis tóxicas produce hipotensión probablemente secundaria a depresión vasomotora central. También a dosis tóxicas y ocasionalmente en dosis terapéuticas produce dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos especialmente de la cara, tampoco se conoce el mecanismo de esta reacción, pudiera ser un mecanismo compensatorio que permitiera la radiación de calor para disminuir los aumentos de temperatura producidos por la

...

atropina. También se ha reportado que en el hombre aumenta el flujo coronario aunque es probable que ésto sea secundario al aumento de la FC.

Tracto gastrointestinal: a este nivel suprime la secreción salivar. En cuando a la secreción gástrica, en el perro y otros animales de laboratorio, a dosis altas reduce el volumen y el contenido ácido total de la secreción. Tanto en los períodos interdigestivos como en todas las fases de la respuesta secretoria a la comida, la respuesta a la histamina se inhibe parcialmente. En el hombre el efecto de la atropina en la secreción gástrica depende de muchos factores. En general las dosis convencionales de antimuscarínicos utlizados no altera significativamente la secreción gástrica (Shader et al, ibid; Innes et al, ibid). Para ser efectiva deberían administrarse dosis de más de 1 mg que procan taquicardia, disturbios oculares y otros efectos secundarios. La secreción gástrica en las dos fases de la respuesta a la comida, psíquica y gástrica, se reduce en volumen pero no es abolida, la fase intestinal se inhibe en menor proporción. Dosis altas de atropina pueden suprimir la secreción interdigestiva, esta acción es mucho menos intensa en pacientes ulceroso. La secreción inducida por histamina, cafeina o alcohol se reduce poco. También se reduce la producción de mucina y enzimas que están bajo un control vagal más importante que el ácido. Los antimuscarínicos tienen poco efecto en la secreción de jugo pancreático, bilis y *sucus entericus*. La antropina disminuye la motilidad del tubo digestivo por bloqueo de las terminales neuronales de los plexos intramurales, sin embargo puede ocurrir una recuperación pronta en los movimientos gastrointestinales. En el hombre sano ocon enfermedad gastrointestinal dosis suficientes de atropina producen efectos inhibitorios prolongados y definidos en el tono, frecuencia y amplitud de las contracciones peristálticas del estómago, yeyuno, íleon y colon, sin embargo, estas dosis producen inhibición de la salivación, transtornos cardíacos y oculares.

...

acto urinario: La atropina produce dilatación de las pélvices cálices, u ros y vejiga. Disminuyen el tono y amplitud de las contracciones del urete La contracción de la vejiga sólo se inhibe parcialmente.

En el tracto bil humano la atropina ejerce una acción antiespasmódica discreta, no tiene un ión consistente en el esfínter del colédoco, en ocasiones lo relaja y en ocas s aumenta el tono. Tambien retrasa el vaciamiento de la vesícula en respu a una comida grasosa.

s antimuscarínicos no tienen ningún efecto sobre el músculo uterino por lo q u empleo en el tratamiento de la dismenorrea no tiene ninguna base. La a ina aún a dosis bajas inhibe la actividad de las glándulas sudoríparas y la ales. A dosis altas aumenta la temperatura corporal, se ha explicado es ción como resultado de la inhibición en la secreción de sudor pues los animale e no sudan presentan hipertermia a dosis tóxicas. También puede ocasionar diuresis incrementando la reabsorción tubular renal de agua, este efecto prob mente sea mediado por la liberación de hormona antidiurética de la neurohipó , asimismo reduce la liberación de algunas hormonas neurohiposiarias.

a atropina eleva el umbral para el alertamiento en el electrocorticograma si evar el umbral para el alertamiento conductual y estos efectos persisten despu la transección mesencefálica (Bradley, 1967).

o existen diferencias cualitativas entre las alteraciones electroencefalo icas provocadas por los anticolinérgicos con acción central. Estos bloquean l eacción del despertar cuando se estimula eléctricamente la formación reticular ongo y de Carolis, 1967). La atropina bloquea la activación EEG inducida por h, arecolina, pilocarpina y fisostigmina, así como el ritmo theta hipocámpi nducido por nicotina (Domino, 1967).

En dosis bajas, 0,04 a 0.25 mg/kg, produce un ritmo theta de bajo voltaje y pequeños incrementos en la actividad sobrepuesta beta, estos cambios son similares al estado B del sueño, los correlatos clínicos de estos cambios EEG son inquietud, agitación, disminución de la coordinación transotrnos autonómicos como taquicardia, resequedad de la boca, midriasis y sonrojo que además se acompañaron de mareo, náusea, ataxia, ansiedad, miedo, depresión o euforia. Después de la administración de dosis mayores de atropina, 0,25 a 0.5 mg/kg se presentan ondas lentas de alto voltaje y husos de sueño diferentes de la actividad del sueño normal por la frecuencia de complejos K y las diferencias en la respuesta a los estímulos auditivos. A esta dosis clínicamente se presentan alteraciones de conciencia, déficits en la ejecución de pruebas psicológicas, transtornos de memoria y alteraciones perceptuales como alucinaciones (Itil, 1967). Cuando la actividad alfa es reemplazada por ondas lentas de 2 a 5 cps y una actividad rápida superpuesta de 30 a 50 cps se presenta un estado confusional con discretas alteraciones a la conciencia y una marcada hiperactividad motora; la aparición de ondas lentas de 1-4 cps con actividad rápida sobrepuesta de 12 a 18 cps se asocia con cambios marcados de conciencia y sólo discretas alteraciones motoras. Cuando los cambios EEG son principalmente desincronización con disminución de las ondas alfa y la aparición de ritmo theta con actividad beta superpuesta se evidencia ansiedad, miedo y dificultad en la concentración (Fink et al, 1967).

En ratas, la atropina potencia el estupor producido por opiáceos, inhibe la respuesta condiconada evitativa en los estudios tempranos de entrenamiento y, cuando la conducta ya está bien establecida y se aplica la droga, facilita la respuesta pero inhibe el aprendizaje de una nueva tarea (Herz, 1967).

La atropina y la escopolamina aplicadas tópicamente en el córtex de conejos, bloquean la reacción de despertar provocada por la fisostigmina, producen sincronización EEG cuando el alertamiento se produce por estimulación

...

periférica o estimulación eléctrica del mesencéfalo y bloquean la respuesta de alertamiento provocada por inyección IV de anfetamina (Cuculic y asoc. 1967).

La escopolemina intraperitoneal en ratones, altera el aprendizaje en laberinto (Oliveiro et al, 1967).

Los anticolinérgicos tienen poco o ningún efecto en las respuestas evitativas bien aprendidas y una influencia disruptiva en situaciones en las que se utiliza reforzamiento con agua y alimento. El condicionamiento instrumental de recompensa puede ser afectado masivamente por dosis pequeñas de las drogas anticolinérgicas. Por otro lado algunos investigadores han demostrado que las fases tempranas de condicionamiento evitativo y respuestas evitativas recientes, pueden ser afectadas noscivamente por éstas. La evitación pasiva está sumamente afectada por los anticolinérgicos cuando involucra supresión de la locomoción pero no cuando implica supresión de oprimir la palanca, lo que indica que el tipo de supresión motora involucrada es crucial en la determinación de los efectos de la droga.

Por otro lado los anticolinérgicos producen la reaparición de respuestas que ya habían sido suprimidas, las respuestas al estímulo negativo en el paradigma ir-no ir también son incrementados por estas drogas, desinhiben la respuesta al estímulo diferencia (negativo) sin ejercer efecto importante en la respuesta al estímulo condicionado (positivo); se observa con la droga, perseverancia en las pruebas para conducta alternada espontánea e instrumental lo que no se debe a que se desarrollen fijaciones sino a una "difusión de la respuesta".

Al igual que mencionamos para los colinomiméticos, para los anticolinérgicos existen diferentes tipos de respuesta a la drogra dependiendo de la cepa del animal, algunos llegando a presentar respuestas paradójicas. Sin

...

embargo, no se ha podido establecer la relación mencionada en estos casos aunque bien pudieran tener la misma causa, esto es, el nivel de actividad o estimulación lo que determine la concentración de Ach en la sinápsis y por tanto el grado y tipo de respuesta a las drogas.

Se ha mencionado tambien un efecto de "desensiblización" a los efectos de las drogas anticolinérgicas, por lo menos en las ratas. Carlton hipotetizó que los efectos en el condicionamiento operante pueden explicarse por un mecanismo colinérgico que gradualmente suprimiera las respuestas a estímulos sin significado biológico y que éstas reaparecieran después de la administración de la droga (Bignami, 1967).

La administración de atropina IV a pacientes esquizofrénicos catatónicos reduce la dosis necesaria de amital sódico para suprimir el estupor catatónico y prolonga la duración de ésta 1 a 2 hrs., los registros EEG y EMG tienden a la normalización (Morozov, 1967).

En cuanto a los efectos de los antimuscarínicos en la memora y aprendizaje Il'yuchenok (op. cit.) refiere los siguientes datos. La administración de atropina (0.5 - 16 mg/Kg) veinte a 60 minutos antes a la instrucción deterioran completa o considerablemente el desarrollo de la respuesta de huida en ratas. El efecto de las demás drogas anticolinérgicas que atraviesan la barrera hematoencefálica son similares a el de la atropina. Se han reportado, además, alteraciones en las respuestas condicionadas pasiva y activa en ratas cuando se administra 0.1 a 1 mg/kg de escopolamina 30 minutos antes del experimento, sin embargo otros autores han encontrado facilitación de la respuesta condicionada pasiva de huida en ratas con dosis de escopolamina de6 mg/kg. Muchos autores explican los efectos de los anticolinérgicos administrados con antelación al desarrollo de las respuestas condicionadas por una disrrupción en la memoria de corto tiempo, se ha sugerido que estos transtornos son dèbidos a su acción directamente en los mecanismos asociativos, los mecanismos de consolidación en las

...

ligas entre el sistema límbico y otras áreas del cerebro. De cualquier manera existe un punto de vista que sostiene que durante el período de desarrollo de una respuesta condicionada frente a un fondo de acción anticolinérgica las alteraciones se presentan en la ejecución. Los efectos amnésicos de estos agentes también se han explicado por un deterioro en los procesos de inhibición, en particular de los procesos de adaptación y extinción lo que hace que los estímulos aparezcan como nuevos y aparecen externamente como amnesia. Algunos otros autores se atribuyen las alteraciones en las respuestas condicionadas de huida pasiva a un incremento en la actividad motora. Oliveiro piensa que la inhibición, así como el fenómeno de disociación del aprendizaje (diferencias en el estado del organismo al tiempo de desarrollo de una respuesta a un fondo de efectos de substancias y durante la prueba sin substancia), podrían explicar los efectos amnésicos de los anticolinérgicos. La instalación de una respuesta condiconada de huida pasiva sólo es prevenida si se administra el anticolinérgico antes del experimento. Sin embarbo, muchos autores han descrito amnesia cuando la droga se administra subsecuente a la instrucción. Se ha reportado en clínica la pérdida de la memoria para eventos recientes en ciertos pacientes cuando reciben atropina entre 0.5 y 10 mg y escopolamina. Las mayores alteraciones en la memoria de los seres humanos son provocados por la escopolamina. La existencia del efecto amnésico consecuente a la administración de anticolinérgico previa a la instrucción y la atenuación o ausencia de los efectos amnésicos con la administración directa después de la instrucción parece indicar que el efecto amnésico es debido a su influencia en el estado de fijación. Sin embargo es imposible sacar cualquier conclusión definitiva en base a los datos obtenidos en la mayor parte de los experimentos. Debe mantenerse en mente que el efecto de los anticolinérgicos usados se establece lentamente.

Con la administración de IV de ditrán los efectos EEG pronunciados se registran 2-4 minutos después, en el caso de la administración de escopolamina éstos se presentan 1-1/2 a 2 minutos después, con el mismo grado de la-

...

existe una más lenta frecuencia de descargas de las neuronas corticales, hipocámpicas, del complejo amigdaloide así como un bloqueo en los potenciales evocados retículo-corticales.

La atenuación del efecto amnésico bajo la influencia anticolinérgica subsecuente a la instrucción probablemente es debida al hecho de que no solo el registro sino la fase inicial de consolidación ocurre en presencia de receptores libres. El bloqueo de los receptores colinérgicos se establece gradualmente y durante un corto período de tiempo los receptores no están bloqueados completamente, por tanto es probable que la consolidación sea posible durante este período. Cuando los anticolinérgicos se administran antes de la instrucción, el registro y todo el período de consolidación toma lugar contra un fondo de máximo bloqueo de las estructuras colinérgicas. Los datos obtenidos en estudios con eliminación del bloqueo colinérgico después de la instrucción muestran que, sin importar que el estado de registro se realice en un fondo de bloqueo anticolinérgico, una eliminación aunque incompleta de bloqueo colinérgico durante la etapa de consolidación hace posible el desarrollo de la respuesta condiconada. Esto parece ser ina indicación de que los anticolinérgicos no ejercen sus efectos en la memoria por influencia en los estados de registro. El bloqueo de los receptores colinérgicos del cerebro inhibe varios tipos de influencias reguladoras que involucran al sistema límbico y al sistema reticular activador pero no previene el paso de señales del medio a través de vías específicas a los analizadores corticales y por tanto, no altera la posibilidad de registro de la información aferente. Zhivotikov demostró que la benactizina bloquea la transmisión de impulsos de las estructuras límbicas a las neuronas corticales. En otros experimentos acerca de potenciales evocados, se demostró que los antimuscarínicos bloquean la respuesta retículo-cortical sin inhibir y en ocasiones facilitando discretamente la respuesta específica. Por tanto parece que el efecto amnésico de los anticolinérgicos -

ocurre durante el período de consolidación temprana del engrama de memoria.

El factor crítico en el desarrollo de respuestas condicionadas contra un fondo de actividad anticolinérgica es la fuerza del estímulo y la duración del entrenamiento. En opinión de Il'yuchenok, el factor crítico en la posibilidad de establecer una respuesta bajo la influencia de anticolinérgicos es el resultado de la competencia por el receptor entre la droga y la Ach endógena liberada en el curso de la respuesta. Si ésta es ganada por la Ach la respuesta tendrá lugar aunque esté debilitada. Cuando el estímulo se intensifica o el entrenamiento se intensifica, el bloqueo colinérgico bajo el cual se realizó el experimento será contrarrestado por la gran cantidad de Ach que es liberada y como resultado es posible la consolidación y para contrarrestarla se requieren dosis mayores de anticolinérgico.

En el caso de instrucción durante el bloqueo colinérgico la presencia o ausencia de la respuesta en el momento de la instrucción y su desarrollo son subsecuentemente determinados por las interrelaciones concurrentes a nivel de los receptores colinérgicos.

En dosis pequeñas, terapéuticas, los antimuscarínicos en el hombre tienen un efecto inhibitorio sobre el CNS, los períodos de latencia se hacen más largos, las magnitudes de las respuestas condicionadas disminuyen, la inhibición subsecuente se fortalece así como la inducción negativa. Las respuestas condicionadas producidas por el método motor con reforzamiento alimentario y en experimentos verbales son inhibidos en forma prolongada y pronunciada. En pruebas de recuerdo activo de palabras sin sentido la escopolamina ocasiona una disminución en la frecuencia de respuestas y en el número de respuestas correctas. Longo ha registrado una disminución de la energía, un deterioro en el movimiento y discurso espontáneo así como en la memoria y atención con un aumento en la somno-

lencia. El inicio, duración y terminación de los efectos conductuales es paralelo a el curso de actividad lenta EEG. La administración de mg de atropina a sujetos sanos mejora la calidad de ejecución de pruebas que requieren un grado de atención considerable y causa deterioro de aquellas que requieren concentración mental.

Muchos investigadores que han administrado anticolinérgicos en experimentos de discriminación han observado una reducción en la inhibición discriminativa. La administración de atropina 15 min. antes del experimento altera la inhibición de las respuestas no reforzadas a todas las formas de reacción, ésto es, debilitó el proceso de inhibición interna.

Bajo la influencia de anticolinérgicos el tiempo de extinción de respuestas condicionadas alimentarias y defensivas se prolonga. Se sugiere que los mecanismos neurales responsables del proceso de extinción son colinérgicos y que el bloqueo de las estructuras colinérgicas reduce la inhibición de las reacciones no reforzadas. Los mecanismos de inhibición interna probablemente incluyen un sistema de retorno de la inhibición cortical. Un posible mecanismo de acción de los agentes anticolinérgicos en el proceso de inhibición interna es el bloqueo del retorno y de la inhibición retículo-corical la cual tiene una naturaleza colinérgica.

Se sugiere que los antimuscarínicos alteran la conducta influenciando las funciones hipocámpicas o actuando en las conecciones septohipocámpicas.

La inyección de atropina en el núcleo talámico reticular inhibe discretamente el desarrollo de respuestas alimentarias e importantemente las defensivas. La administración de atropina en el núcleo medio del tálamo en el primer día inhibe las respuestas defensivas, aún las incondicionadas, pero en el -- 2o. y 3er día facilita considerablemente el establecimiento y ejecución de las respuestas condicionadas alimentarias y defensivas. Cuando se aplican 12 microgr.

...

de atropina en la formación reticular mesencefálica las ratas aparecen quietas, calmadas pero no faltas de respuestas. Se mueven menos en las situaciones de prueba y no muestran signos de emotividad que usualmente se desencadenan en estas situaciones.

El bloqueo de las estrucutas colinérgicas del área septal por la atropina altera el establecimiento de respuestas condiconadas de huida pasiva pero no afecta las respuestas condicionadas alimentarias y las respuestas de huida activa, asi mismo se presenta un enlentecimiento en la extinción de las respuestas defensivas. Los efectos de la atropina son semejantes a la alteraciones de conducta ocasionadas por la sección del septum.

Los cambios conductuales durante el bloqueo colinérgico sistémico son causados por la influencia de los anticolinérgicos en muchas regiones de sistema límbico y otras estructuras subcorticales entre las cuales es posible que las estructuras colinérgicas del septum jueguen un papel predominante. La inyección de atropina en el hipotálamo lateral de ratas suprime la reacción agresiva de matar ratones.

Se ha reportado también por muchos autores que los anticolinérgicos bloquean la reacción emocional de miedo en diferentes especies. Por lo que se supone que la base neuroquímica de la respuesta de miedo probablemente descansa en los mecanismos colinérgicos del sistema límbico. La aplicación de benactizina sistémica en perros bloqueó por completo la respuesta de miedo durante todo el experimento en tanto que la administración de clorpromazina únicamente la suprimía durante el tiempo en que era evidente la sedación reapareciendo inmediatamente.

El bloqueo breve de los receptores muscarínicos del cerebro produce una desaparición temporal de la respuesta emocional de miedo y una alte-

ración, también temporal, de la respuesta condicionada defensiva. El bloqueo - más profundo y prolongado de estas estructuras lleva a la desaparición total de la respuesta de miedo y a una disminución importante en las respuestas condicionadas defensivas lo que promueve una extinción más fácil de la respuesta. El sistema funcional subyacente al componente motor de la respuesta condicionada no es bloqueado por los anticolinérgicos y participa en la conducta de los animales todavía un tiempo después que la respuesta emocional de miedo ha desaparecido. La dificultad de desarrollar una respuesta condicionada durante el bloqueo colinérgico probablemente tiene que ver con el hecho de que el desarrollo coincide con una inhibición de la respuesta emocional de miedo.

El mecanismo de la memoria de miedo probablemente está representado por un sistema funcional que tiene neuronas colinérgicas. Esto evidentemente es el mecanismo muscarínico del sistema límbico. La existencia de neuronas sensibles a Ach está indicada por la frecuencia de descargas de las neuronas hipocámpicas durante la aplicación iontroforética de Ach, el aumento de las descargas del hipocampo con la administración de arecolina y galantamina, además los antimuscarínicos eliminan los cambios EEG causados por anticolinesterásicos y los muscarinomiméticos, así como un incremento en la frecuencia de descargas - funcionales en el hipocampo y complejo amigdalino. El efecto de los agentes anticolinérgicos es más claro y pronunciado en aquellos animales en que la respuesta ha sido insufientemente desarrollada, que es en aquellos casos cuando las respuestas emocionales y las influencias reituclares son más evidentes. Cuando estas influencias son artificialmente afectadas por los anticolinérgicos existe probablemente un deterioro en la consolidación de la memoria. Los animales entrenados - bien poseen información suficiente para ejecutar la respuesta necesaria, bajo - estas circusntancias la reacción puede ser lograda sin emociones y la administración de anticolinérgicos no tienen ningún efecto. Los mecanismos de la memoria -

...

emocional difieren de los mecanismos de otras clases de memoria, el borramiento de los trazos de largo plazo en la memoria emocional por los anticolinérgicos es diferente en términos de las ateraciones de memoria temprana. Es posible que después de completar la consolidación del trazo, el bloqueo de los colinorreceptores centrales, pudiera ocurrir sólo una alteración de la memoria emocional a la respuesta cuya base está formada por mecanismos colinérgicos. Los efectos de los anticolinérgicos en el sistema reticular activador son la consecuencia de la exclusión de la influencia de la FR del tallo en que tanto la aferentación reticular facilitante como inhibitoria de la corteza son reducidas. La sincronización del ritmo EEG, el incremento de la amplitud de las ondas lentas superficiales y el agrupamiento de descargas de neuronas corticales individuales son explicadas por el bloqueo de la inhibición reticular. Los antimuscarínicos eliminan la inhibición reticular de la corteza cuando se inyectan en la vena y en caso de la aplicación local en la corteza o en la inyección intracarotidea. Es posible que la inhibición sea desarrollada por cadenas neuronales que contengan sinápsis colinérgicas a nivel de la corteza. Tal sinápsis podría ser una axodendrítica de las fibras tangenciales inespecíficas o una de dos sinápsis en una conección a través de una neurona intercalar.

En el efecto amnésico de los anticolinérgicos el factor principal es evidentemente la exclusión de los mecanismos colinérgicos del sistema límbico que gobierna el estado emocional del animal. La existencia de receptores colinérgicos en el hipocampo, septum y complejo amigdalino ha sido bien demostrada, también es importante que las estructuras colinérgicas del sistema límbico - puedan estar incluídas sin importar la estructura de la FR. Son las estructuras colinérgicas del sistema límbico las que evidentemente participan en la regulación de la formación de la memoria a largo plazo. Son factores adicionales la complicación de la conducción de los impulsos nerviosos a través de las sinápsis coli-

nérgicas en las cadenas neuronales corticales así como la disminución en los flujos ascendentes de los impulsos reticulares que ocurren durante el bloqueo de la respuesta retículo cortical y el bloqueo de la inclusión del aparato retículo cortical para la inhibición. Estos efectos pueden ser intensificados más por el hecho de que la inhibición contratante sensorial que se realiza a través de las mismas neuronas intercalres así como los efectos reticulares son también bloqueados por los anticolinérgicos. La eliminación de las influencias limitantes de las células inhibidoras lleva a una expansión de la zona de neuronas corticales involucradas en la respuesta y una disminución en el contraste de la figura de las constelaciones neuronales. Se podría imaginar a una disminución de la consolidación de un trozo de memoria bajo la influencia de los anticolinérgicos como el resultado de la alteración de los mecanismos reverberantes causado por un aumento en el número de cadenas reverberantes con disminución simultánea de la actividad dentro de los límites de los cilos individuales. También es posible que el deterioror de la memoria durante el bloqueo de las estructuras centrales colinérgicas ocurra por una alteración de los mecanismos de la consolidación temprana. Sin embargo, es sumamente difícil separar estos dos mecanismos experimentalmente.

CAPITULO IV

"SITUACIONES PSIQUIATRICAS RELACIONADAS CON EL USO DE ANTICOLINERGICOS"

Son varías las situaciones que guardan alguna relación con la Psiquiatría en las que el manejo de las drogas anticolinérgicas juegan un papel importante. Su uso como correctores en el síndrome parkinsónico medicamentoso, en la enfermedad de Parkinson, el abuso de estos medicamentos por sujetos sin perscripción y el abuso por los pacientes psiquiátricos son las situaciones más frecuentes que se le presentan al psiquiatra en relación con estas drogas. Sin embargo existen otras menos conocidas como son el síndrome de intoxicación colinérgica y otros usos terapéuticos de estas drogas como el, ya en desuso, como atropínico y en algunos cuadros depresivos. Intentaremos proporcionar una visión sino muy amplia, por lo menos suficiente para tener un concepto aceptable de estas situaciones.

Hablaremos en primer término del como atropínico. El primer reporte del uso del sulfato de atropina como angente inductor de como en el tratamiento de las psicosis fue de Forrer en 1950, sus datos estadísticos sugerían que el tratamiento era efectivo. Posteriormente, otros autores modificaron su técnica, Goldner administraba escopolamina, Schwarz reportó que el coma inducido por 212 mg de atropina IM produjo una importante mejoría en 74% de pacientes psicóticos agitados, tensos y ansiosos y solamente en el 32% de pacientes deprimidos o con aplaneamiento afectivo (Forrer 1958, Shader et al., op. cit.).

Forrer describe el coma atropínico de la siguiente manera:

Después de la inyección de IM de atropina en dosis de 32 a 212 mg existe un período de inducción de 15 a 20 minutos caracterizado por in-

quietud, excitación leve, confusión en ocasiones náuseas y raramente vómito - presentándose después incoordinación motora, ataxia, debilidad, vértigo y desartría, síntomas que desembocan en un delirium con transtornos de memoria, desorientación, alteraciones de conciencia, ilusiones y con mucha fecuencia alucinaciones visuales, situación que rápidamente da lugar al coma. Usualmente se presenta -- sequedad de mucosas muy importante, y ocasionalmente se observa una respuesta - paradójica de salivación exagerada. La piel se torna claiente y seca con un rash macular evanecente. Existe taquiesfigmia durante el período de inducción que retorna a los límites normas o cifras discretamente por debajo de las cifras pre-tratamiento y que se mantienen estables a loslargo de todo el coma. La respiración también se hace más frecuente en el período de inducción y posteriormente se estabilizan en rangos normales, igual evolución sigue la presión arterial. El nivel del coma producido corresponde al estadio 4 del coma insulínico y dura de 4 a 6 hrs. La recuperación es pontánea con un paso por las etapas descritas en sentido inverso. El período de recuperación dura de 30 a 60 min. El autor recomendaba la aplicación de cold cream en los labios, unguento oftálmico de eserina antes y después del tratamiento y ocasionalmente la administración de dimenhidrinato como premedicación para prevenir los vómitos. Consideraba que el único signo clínico debería ser cuidadosamente vigilado era la temperatura corporal. El autor recomendaba un promedio de 20 comas, 4-6/semana para obtener resultados satisfactorios. Refería que sus cifras de motalidad eran muy bajas y sugería la aplicación de fisostigmina en caso de que fuera necesario revertir el coma, 4 mg IV independientmente de la dosis de atropina administrada lo que producía un tiempo de recuperación de 15 a 20 minutos por lo que debía administrarse subsecuentemente dosis orales de 2 mg cada hora durante 4 hrs. con lo cual la recuperación era total. El autor consideraba que este tipo de tratamiento suepraba con mucho al coma insulínico pues ofrecía mayor seguridad, mayor sencillez en la - administración, una uniformidad en las respuestas fisiológicas, no requería de mucho personal, su costo era muy inferior y sus indicaciones eran más amplias que -

...

que las del coma insulínico.

Sin embargo este tratamiento nunca fue utilizados ampliamente (Shader et al, op. cit.). No encontramos más referencias al métodoque las de Il'yuchenok (1976) que cita a dos autores rusos que todavía en 1969 lo preconizaban como de utilidad en el manejo de psicosis agitadas.

Comentarios personales con psiquiatras mexicanos que trabajaron en el Manicominio General nos refirieron que este tratamiento nunca se efectuó en ese hospital.

Estrechamente relacionado con el apartado anterior está el tema que nos ocupará en las líneas siguientes, el Síndrome de Intoxicación Anticolinérgica. Comoa ya mencionados en otro sitio los anticolinérgicos muscarínicos fueron utilizados desde tiempos muy antiguos con el fin de lograr estados de intoxicación con sitomatología mental principalmente para uso ritual o criminal. Desde hace ya bastante tiempo los reportes de cuadros de intoxicación con estas drogas han acaparado la atención de los médicos en general y en las últimas décadas de los psiquiatras en particular.

Existen varias condiciones en las que el síndrome de intoxicación anticolinérgica puede presentarse, el abuso prepositivo de las drogas en pacientes psiquiátricos con fines no suicidas, el abuso con fines suicidas, el abuso de sujetos que no se encuentran bajo tratamiento psiquiátricos, los casos consecuentes a manipulaciones farmacológicas médicas (iatrogenia) y los casos de intoxicación por automedicación de preparados anticolinérgicos que se adquieren sin receta.

Jellinek (1977) llama la atención acerca de la resistencia de los pacientes esquizofrénicos bajo tratamiento neuroléptico a dejar la medica-

ción antiparkinsónica señalando un efecto elevador del talante del biperidén y trihexifenidil. Mac Vicar (1977) hace referencia a un documento en el que algunas clínicas de USA reportan que la frecuencia de psicosis tóxicas por benzotropina es muy alta, en particular en pacientes esquizofrénicos. Menciona también dos casos de intoxicación anticolinérgica reportados por otros autores en los que pacientes psiquiátricos abusaron de la medicación antiparkinsónica prescrita por el especialista propositivamente con el fin de "sentirse bien". Ella misma reporta otro caso de un paciente esquizofrénico hebefrénico que abusó del trihexifenidil prescrito porque éste disminuía los sentimientos de soledad del paciente y que terminó en un síndrome de intoxicación anticolinérgica. La autora recomienda tener mucho cuidado en la prescripción de anticolinérgicos aún a los pacientes que los necesitan para contrarrestar los síntomas extrapiramidales ante la posibilidad de que el paciente pueda abusar de éstos pues el psiquiatra, si no cuenta con la información adecuada, podría catalogar el síndrome de intoxicación como una exacervación dela psicosis y adoptar medidas inadecuadas para el control de la situación.

Como cualquier otro medicamento, los anticolinérgicos pueden ser utilizados por los pacientes con ideas suicidas para lograr sus fines. Existen pocos reportes de ingestión masiva de antiparkinsónicos con estos fines. Estos son más frecuentes en los pacientes esquizofrénicos que reciben tratamiento conjunto neuroléptico/antiparkinsónico. Morgenstren (1962) reporta el caso de un paciente esquizofrénico hebefrénico con 12 años de estar recibiendo el tratamiento conjunto que, en respuesta al intento de su familia de reinternarlo, ingirió 180 mg de trihexifenidil lo que produjo un Sx de intoxicación anticolinérgica que fue confundido con una exacervación psicótica de la propia enfermedad. No debemos olivdar que otros tipos de psicotropos como las fenotiacinas (Arieti ed. 1978) y los antidepresivos tricíclicos (Berger, 1977; Preskorn 1982) poseen efectos antimuscarínicos marcados y que la ingestión masiva de estos pueden dar lugar a un Sx de intoxicación anticolinérgica.

En relación a el abuso de los antimuscarínicos por sujetos que no se encuentran bajo tratamiento psiquiátrico, en otras palabras "farmacodependientes", Muller en 1967 llama la atención acerca de lo que él llama "alucinógenos sin publicidad" refiriéndose a los alcaloides de la belladona como drogas potencialmente susceptibles de ser utilizadas por el sujeto que abusa de tóxicos. Reporta el caso de 3 jóvenes que abusaban de una mezcla de atramonium y belladona expendido comercialmente como Asthmador, con fines euforiogénicos y alucinógenos que fueron recibidos en un hospital psiquiátrico con un Sx de intoxicación anticolinérgica. Mohan et al (1982) citan que la British National Press reportó en 1964 que los jóvenes ingleses abusaban de las drogas antiparkinsónicas por su efecto eufórico y alucinógeno, refiere también un estudio de Lowry en 1971 acerca del abuso del trihexifenidil en la prisión de San Quintín con los mismos fines, asimismo reporta 2 casos de abuso de esta droga en la India. Es interesante señalar que en uno de los casos encontró síntomas importantes cuando el paciente suspendía la droga tales como ansiedad, miedo, depresión y falta de iniciativa y dolores corporales lo que catalogó como un síndrome de supresión. Este dato está en contraposición con las aseveraciones de Innes y col (1975) que refieren que los anticolinérgicos no producen tolerancia ni dependencia y que ocasionalmente con la suspensión de la droga se llega a presentar náusea y vómitos. Mac Vicar (op. cit.) y Moham (ibid) citan un reporte polaco de 20 casos de intoxicación anticolinérgica secundarios al abuso de antiparkinsónicos por jóvenes en busca de efectos alucinógenos. La primera autora llama la atención acerca de la escases de reportes referentes al abuso de estas drogas en la población general en USA y sopone que probablemente sea secundario al control para su venta que se sigue en este país. En nuestro país no existen reportes acerca de la presentación de este tipo de cuadros. En dos trabajos que se refieren a el abuso de tóxicos en la población joven de México no se mencionan a los anticolinérgicos (Sariñana, 1980; Medina 1980). Sin embargo en la impresión del que esto escribe que el abuso del

trihesifenidil en nuestra población joven es frecuente y merita ser investigada.

Nos referiremos ahora a los casos de intoxicación anticolinérgica secundarios a la utilización de antimuscarínicos de prescripción. Shader y Greenblat (1972) hace una extensa e interesante revisión de las situaciones médicas en las que usualmente se utilizan las drogas antimuscarínicas y llaman la atención hacia la posibilidad de la presentación de un Sx de intoxicación anticolinérgica aún con los antimuscarínicos cuaternarios que difícilmente atraviesan la barrera hematoencefálica pero que se ha reportado pueden producir SOC agudos coincidentes con su administración y que no aceptan otra explicación. Brevemente señalaremos los puntos más importantes de su trabajo. En cuanto a la mediación preanestésica, es común que se administre 0.3 a 0.6 mg de atropina aproximadamente una hora antes de la anestesia general para prevenir el exceso de secreciones bronquiales así como para bloquear la bradicardia secundaria a la estimulación vagal. Tampoco es raro que se administre escopolamina por su mayor capacidad sedantes y amnésicas, así como por su efecto antiemético. Los autores refieren reportes abundantes de cuadros de excitación y delirium en los períodos pre y postanestésicos cuyo agente etiológico son los anticolinérgicos. Refiere que en pacientes obstétricas esta incidencia llega al 10%. Le parece a los autores que este cuadro no tiene relación sintomatología psiquiátrica previa lo cual es lógico si es puramente tóxico.

Hablan después del uso extendido de los anticolinérgicos en las enfermedades gastrointestinales. Refieren numerosos estudios que dudan acerca del beneficio que reportan los anticolinérgicos en la enfermedad ácido péptica y sugieren proscribir terminantemente el uso de estas drogas en la pancreatitis. Hacen mención también a el uso de antiespasmódicos y antidiarreicos. Refieren que aunque pocos, existen reportes de intoxicaciones a nivel del SNC con antiespasmódicos cuaternarios y llaman la atención acerca de los preparados que contienen alcaloides de balladona y barbitúricos como posibles productores de -

cuadros mentales tóxicos y consideran que el médico debe estar siempre atento a los antiespasmódicos como causas de intoxicación anticolinérgica.

Posteriormente se refieren a las enfermedades vestibulares y enfermedad de translación y señalan que en estas la utilización de escopolamina y algún antihistamínico piperazínico que poseen actividad anticolinérgica. Refieren 2 casos de intoxicación anticolinérgica. Refieren 2 casos de intoxicación anticolinérgica con estos preparados.

En cuanto a los preparados de utilización oftalmológica señalan que a pesar de que supuestamente los anticolinérgicos no se absorven después de la administración ocular, existen muchos reportes de delirium secundario a la aplicación de gotas conteniendo anticolinérgicos (ver también Brizer y Maning 1982); sugieren que probablemente el medicamento es ingerido con las lágrimas - que atraviesan el conducto nasolacrimal. Refieren que las soluciones de uso oftálmico con anticolinérgico son muy potentes y que la ingestión accidental de estos preparados cson causa frecuente de SOC. Mencionan que los grupos etarios más afectados con los niños y los viejos, principalmente los que presentan datos de organicidad.

Refieren que también era común la prescripción de anticolinérgicos en el asma como agentes broncodilatadores, actualmente desplazados por las xantinas y los estimulantes adrenérgicos beta 2, pero que sin embargo existe todavía en el mercado algunos preparados que los contienen y que no necesitan receta para ser vendidos, entre ellos el Asthmador que contine una mezcla de alcaloides de balladona, consideran que en la actualidad el uso de este inhalante se limita a abusadores jóvenes (ver también Muller, 1967 y asoc. op. cit.).

En cuanto al uso de los anticolinérgicos en las enfermedades cardíacas, principalmente de la atropina en la bradicardia sinusal y en la fibrilación auricular con res puesta ventricular lenta secundaria a intoxicación di-

gitálica, mencionan que no es rara la presentación de cuadros psicotóxicos manifestados por confusión, somnolencia, transtornos de la atención, agitación o delirium secundarios a la aplicación de la droga por vía IV para el control de las arritmias. Consideran que el hecho de que la mayor parte de los pacientes que requieren este tratamiento son ancianos con probables alteraciones cerebrovasculares favorece la presentación de las intoxicaciones.

Se refieren también al uso de los anticolinérgicos en la enfermedad ee Parkinson y mendionan que no es rata la intoxicación con estas drogas a dosis terapéuticas encuentran una incidencia de intoxicación anticolinérgica hasta en el 20% de los pacientes que reciben trihexifenidil a dosis entre 12 y 15 mg., rango terapéutico, siendo los pacientes ancianos los más afectados. - Llaman la atención acerca de que otras drogas utilizadas en este desorden, especialmente los antihistamínicos como la difenhidramina, ordenadrina y la benzotropina poseen un potencial anticolinérgico muy importante y por tanto pueden provocar también cuadros de delirium.

En cuanto al parkinsonismo medicamentoso, de particular importancia para el psiquiatra puesto que las drogas comúnmente utilizadas en el tratamiento de los cuadros piscóticos producen estos síntomas secundarios y para cuyo control se utilizan los antiparkinsónicos anticolinérgicos, plantean el dilema de si la sintomatología que presenta el paciente es secundaria al padecimiento - m ismo o pudiera deberse al empleo de los anticolinérgicos para contrarrestar los efectos colaterales del principal agente terapéutico. Esto es, la exacervación de los síntomas psicóticos en un paciente que recibe NLP y anticolinérgico ¿son debidos a los transtornos propios de la enfermedad o están manifestando - toxicidad anticolinérgica? Los autores recomiendan utilizar los anticolinérgicos de manera cautelosa y ante cualquier sospecha de que la exacervación de la sintomatología psicótica sea secundaria al anticolinérgico suspenderlo de inme-

diato. Si esta fuese la causa los síntomas seguirán la historia natural de la intoxicación, al suspenderse la droga los síntomas desaparecerán en un máximo de 72 hrs.

Por otro lado debemos recordar que en un grupo importante de NLP, principalmente las fenotiacinas, poseen efectos anticolinérgicos en sí mismos y algunos autores (Arieti ed. 1978; Johnson et al, 1981; Hollister, 1977) consideran que los efectos anticolinérgicos de ambas drogas pueden ser los responsables de la presentación del Sx de intoxicación. Alguno considera que los casos de exacervación de los cuadros psicóticos por las fenotiacinas no son más que la expresión de la toxicidad anticolinérgica de la droga. Shader et al (op. cit.) - mencionan que, por otro lado, se ha demostrado que los antiparkinsónicos anticolinérgicos poseen la capacidad de bloquear la recpatura de dopamina en el sinaptosoma y sugieren que esta propiedad pudiera ser la responsable tanto de los -- efectos antiparkinsónicos como de las exacervaciones psicóticas más que el bloqueo colinérgico. Este mismo efecto de los anticolinérgicos es referido por Innes et al (op. cit.).

Los autores mencionados, Shader y Greenbalt (op. cit.) así como otros, Brizer et al (1982), Johnson y aosc. (1981) consideran que las preparaciones que se expenden sin prescripción tales como remedios para el insomnio (que por lo general contienen escopolamina_ y para el resfriado o malestares - generales (que contienen antihistamínicos) son una fuente potencial muy importante de agentes causales de intoxicación anticolinérgicas.

Pasemos ahora a la descrpición del Sx de intoxicación anticolinérgica. Este Sx tiene componentes fisiológicos y psicológicos. Los síntomas - fisiológicos incluyen: midriasis con pobre o nula respuesta a la luz, visión borrosa, cara sonrojada, piel seca y caliente, boca y garganta seca, disfagia, -- respiración dificultosa, ruidos peristálticos disminuidos o ausentes, retención urinaria, taquicardia, hipertensión, frecuencia respiratoria aumentada, fiebre,

disartria, alteraciones de la marcha y ataxia. Los síntomas psicológicos pueden incluir, desorientación, incoherencia, alucinaciones, ideas delirantes conductas motoras bizarras, niveles de alertamiento fluctuantes hasta el delirium grave y el coma. El paciente comatoso además de los datos fisiológicos descritos puede tener también, movimientos clónicos, hiperrflexia, nistagum espontáneo y babinski (Johnson y asoc., op. cit.; Innes et al, op. cit, Shader et al, op. cit; Singh, 1961). Ocasionalmente se presentan cuadros maniatiformes y convulsiones (Shader et al, op, cit) Las complicaciones cardíacas del Sx pueden ser complejas, además de la taquicardia existe una supresión directa del miocardio, los cambios electrocardiográficos son similares a aquellos producidos por la intoxicación con quindina y resultan de una facilitación en la excitación de reentrada secundarios a una velocidad de conducción disminuida, se observan ensanchamiento del complejo QRS, intervalo QT alargado y depresión del segmento ST (Johnoson et al, op. cit.)

El diagnósitico se realiza en base a la sintomatología descrita y los antecedentes. En aproximadamente el 10% de los pacientes se presenta piuria, leucocitosis o anormalidades inespecíficas del LCR (Shader et al. op. cit.) Se pueden realizar dos pruebas, la inyección de 10 a 30 mg de metacolina (Shader et al, op, cit.) o la inyección de 1 mg de fisostigmina IV o subcutánea (Shader et al op. cit; Innes et al, 1975; Brizer et al, 1982), si como consecuencia de estas maniobras no se presentan salivación, rinorrea, bradicardia, dolor abdominal deberá establecerse el diagnóstico de intoxicación anticolinérgica. Las pruebas tosicológicas en orina pueden ser diagnósticas pero deberán solicitarse expresamente, pues no se buscan estos compuestos de rutina (Brizer et al., 1982).

El tratamiento debe iniciarse con la suspenisión de toda droga con efectos anticolinérgicos potenciales. El paciente comatoso re-

quiere el cuidado rutinario de una unidad de cuidados intensivos, monitorización de constantes vitales, sonda de Foley y en ocasiones intubación y asistencia ventilatoria. Las principales medidas de sosten serán líquidos por vía endovenosa, control térmico por medios físicos o aspirina, lubricación de la piel , pilocarpina oftálmica, etc. (Shader et. al, op. cit.). El paciente agitado no debe recibir fenotiacínicos por el peligro de agravar el cuadro debido al potencial anticolinérgico de estas substancias, se recomienda el uso de diazepam o cloridazepóxido (Shader, et al, op. cit.; Innes et al op. cit.; Brizer et al, op. cit.; johnson et al op. cit) El paciente comatoso puede ser tratado con fisostigmina IV, 1 a 2 mg, la dosis deberá repetirse a los 15 minutos y después cada hr. Deberán monitorizarse todas las funciones vitales, la disminución de la frecuencia cardíaca marcará la conducta a seguir (Johnson et al, 1981). cuando la substancia responsable del cuadro es la atropina puede recurrirse a forzar la diuresis puesto que el 50% de la droga se elimina por orina, se recomiendan líquidos abundantes y diuréticos osmóticos (Shader et al, op. cit.). Las arritmias cardíacas se manejan con fisostigmina si son supraventriculares, si son transtornos de conducción o taquirritmias ventriculares se recomienda la alcalinización con bicarbonato o lactato de sodio y si no responden a esta medida se utilizará fenitoina, lidocaina o propanolol (Johnson et al op. cit.).

Nos referimos ahora al paciente con enfermedad de Parkinson que ocasionalmente será visto por el psiquiatra pues usualmente es manejado por el neurólogo. Ya hemos mencionado en párrafos precedentes que la utilización de anticolinérgicos en esta entidad nosológica puede complicarse con un síndrome de intoxicación colinérgica en hasta el 20% de los sujetos que sufren esta enfermedad siendo más suceptibles los los viejos y con evidencia de transtornos cerebrovasculares. Mencionaremos que los cuadros psiquiátricos más frecuentes en estos enfermos son la depresión, demencia y psicosis tóxicas

(Caso 1979; Calesia et al, 1972). Calesia y Wanamaker (1972). refieren que de los 153 casos que estudiaron el 50% presentaba datos de demencia, encontrando una relación positiva con la duración de la enfermedad y la edad de los pacientes, a mayor edad mayor número de pacientes deteriorados. Refieren que de éstos el 75% recibían anticolinérgicos y el 2% ninún medicamento, la supresión de la droga en 2 pacientes no modificó la sintomatología menta. En general el deterioro es descreto y permite al paciente continual con su vida rutinaria (Caso, op. cit.). Los mismos autores citados refieren que de los 153 pacientes el 37% presentó datos depresivos, no encontraron correlación en la duración de la enfermedad, las incapacidades motoras y la edad del paciente. De este 37% ningúno había tomado L-dopa y cuando se les administró este medicamento el 71% volvió a presentar un cuadro depresivo, no se encontró ninguna relcaión con la administración del anticolinérgico. De estos pacientes 20, 13% presentó sintomatología psicótica aguda; se encontró que los pacientes más severamente efectados presentaban estas psicosis con mayor frecuencia, en 17 de estos 20 pacientes la sintomatología psicótica estuvo relacionada con la administración de drogas, 8 casos relacionados con L-dopa, 4 con anticolinérgicos y el resto con ambas drogas. (Goetz et al, (1982) refieren que es frecuente un estado alucinatorio crónico en pacientes que reciben agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos. De una muestra de 78 pacientes 20 lo presentaron; se caracteriza principalmente por alucinaciones visuales, en especial animales y personas usualmente familiares al paciente, parientes o amigos muertos o bien imágese de situaciones angustiantes previamenten vividas. Encontraron que cualquier manipulación farmacológica que ejecutaron, ya que aumentaran o disminuyeran las dosis de cualquiera de los medicamentos modificaba el cuadro alucinatorio, el aumento de cualquiera de las dos drogas lo exacervaba y la disminución de la dosis de cualquiera disminuía la intensidad del cuadro por lo que sugieren que probablemente la corteza mesolímbica funcione de la misma manera que el sistema

estriado con un antagonismo recíproco de los sistemas dopaminérgico y colinérgico.

Brevemente mencionaremos que los anticolinérgicos se indica en la enfermaedad de Parkinson durante la primera etapa de la enfermedad y cuando el temblor es el síntoma más importante, se pueden utitilzar en combinación ya sea con un agonista dopaminérgico (L-dopa, bromocriptina, etc.) o amantadina para aumentar los efectos terapéuticos, principalmente mejorar el temblor (Helme, 1978; Poeck, 1977). Caso (op.cit) recomienda iniciar con 4 mg al día en 4 tomas de trihexifendil y la mayor parte de los autores recomiendan aumentarla progresivamente hasta la instalación de efectos secundarios (Helme, op. cit). Se recomiendan las siguientes dosis:

Ethoprazina (Parsidol) 10-20 mg x 3.

Benxotropina (Cogentin) 0.5-4 mg x 2.

Biperiden (Akineton) 1-2 mg x 3.

Trihexifenidil (artane) 1-5 mg x 3.

(Helme, op. cit.; Poeck, ibid; Franz, 1975).

En cuanto a las situaciones de abuso de los medicamentos antiparkinsónicos antimuscarínicos ya hemos tocado el tema en el apartado de intoxicación anticolinérgica por lo que no volveremos a él.

Nos referimos a uno de los puntos más controvertidos en el manejo de los pacientes psicóticos que es la utilización de los anticolinérgicos conjuntamente con la medicación neuroléptica.

Es bien conocido que la mayoría de los antipsicóticos producen síntomas extrapiramidales secundarios (Byck, 1975; Hollister 1977) y algunos autores han considerado que es una característica necesaria aunque

no suficiente de estas drogas (Alpert, 1977). Existen 4 síndromes extrapiramidales asociados en el uso de las drogas antipsicóticas, tres de ellos aparecen concomitantes con la administración del neuroléptico y uno es de aparición tardía que ocurre durante la administración prolongada o la supresión de la droga. Los primeros son, el síndrome parkinsónico, la acatisia y las racciones destónicas agudas; el último es la disquinesia tardía (Byck, op. cit.; Hollister, op. cit.; Tune et al 1980).

Obviaremos la descripsión de los síntomas extrapiramidales y se refier a Byck (1975) para una descripción detallada de ellos.

Las bases fisiológicas de los síntomas extrapiramidales agudos pueden entenderse en términos de los efectos de los neurolépticos en el circuito nigroestriado. Las neuronas dopminérgicas con sus cuerpos celulares situados en la substancia nigra en la pars compacta, proyectan sus fibras al cuerpo estriado en donde ejercen una influencia inhibitoria sobre la actividad de las neuronas colinérgicas intrínsecas del estriado. Los efectos postsinápticos de la Ach en el estriado son medidas por receptores muscarínicos excitatorios postsináptica de los receptores muscarínicos producen las manifestaciones de los efectos extrapiramidales agudos. Esta desinhibición de las neuronas colinérgicas causadas por el neuroléptico pueden ser contrarrestadas por las drogas que bloquean a los receptores muscarínicos exitarorios postsinápticos (Tune & Coyle, 1980). Se han reportado prevalencias de los síntomas extrapiramidales agudos que oscilan entre el 88 y el 23% (Zavodnick, 1980; Johnson, 1978. Los clínicos usualmente prescriben drogas anticolinérgicas de presencia de estos síntomas secundarios (Johnosn, ibid). Existe desde hace mucho tiempo un debate entre los psiquiátras acerca de si la medicación antiparkinsónica debe ser administrada profilácticamente a todos los pacientes en tratamiento neuroléptico o sólo aquellos que exhiben algún

efecto colateral dado (Arieti ed,m 1978). Además algunos autores consideran contraproducente la administración del anticolinérgico aún en casos en que se presenten síntomas extrapiramidales agudos, otros que se pueden administrar durante 2-4 meses pero no más y finalmente algunos otros que argumentan que es antiterapéutico suspender el anticolinérgico. Revisaremos algunos de estos puntos de vista.

Los médicos que se oponen a la administración rutinaria del anticolinérgico arguyen que los síntomas extrapirmaidales no ocurren en todos los pacientes, que las dosis altas de antiparkinsónico pueden producir efectos colaterales anticolinérgicos como visión borrosa, boca seca y reramente retención urinaria e íleo paralítico, que el costo del tratamiento aumenta, que no existen evidencias concluyentes de que los antiparkinsónicos prevengan los síntomas extrapiramidales y que los pacientes pueden desarrollar una psicósis atropínica. Aquellos en favor de la administración rutinaria de la medicación antiparkinsónica señalan que los síntomas extrapiramidales agudos son angustiantes y molesotos para los apcientes, familia y personal paramédico, algunos síntomas extrapiramidales como la aquinesia o la acatisia pueden ser tomados como exacervaciones o agravamiento del cuadro psicótico (Arieti ed op. cit.).

Marriot y Hiep (1978) en un estudio acerca de flufenacina de depósito encontraron que, contrario a lo que usualmente recomendado el 57.49% de los pacientes continuaba recibiendo medicación antiparkinsónica a pesar de haber estado recibiéndo el NLP por tiempo prolongado y que tres años después a pesar de haberse insistido en el hospital en que se realizó el estudio en la disminución del antiparkinsónico, todavía seguían recibiendo estas drogas el 45.8% del total de la muestra.

Rifkin et al (1978) hace una revisión de la literatura en relación a la suspensión de antiparkinsónicos en contrando la primera en 1960, de un total de 12 estudios, en 8 sus autores encuentran que no es necesaria la administración de antiparkinsónicos de manera sostencida, en dos los resultados son dudosos y en dos se demuestra 1 menor incidencia y severidad de los síntomas extrapiramentales agudos en los pacientes bajo tratamiento neuroléptico con antiparkinsónico continuo. El autor llama la atención a que en la mayoría de estos estudios no se definieron adecuadamente los síntomas extrapirmaentales y que por lo menos en dos de ellos el tratamiento esadístico de los resultados apoya la hipótesis contraria a las conclusiones de los autores, esto es, que el antiparkinsónico administrado de manera prolongada reporta beneficios al paciente. El y su grupo a su vez realizan un estudio acerca de los beneficios de la administración conjunta de procicilidina y NLP ne relación a la presentación de síntomas estrapiramidales agudos definidos en términos de la escala de Simpson-Agnus a la cual agregaron 4 puntos, espontaneidad del discurso, espontaneidad mimica, ditonía acatisia y además valoraron la presencia de aquinesia. Sus resultados muestran que la mitad de los pacientes que recibieron plancebo en lugar de antiparknsónico, en un 27% presentó aquinesia y el 19% presentó como único síntoma extrapiramidal aquinesia. El autor señala que en muchas ocasiones la aquinesia se confunde con depresión o esquizofrenia residual y que por lo menos la mitad de los pacientes que presentan este síntoma responden al menejo con antocolinérgico. Así mismo menciona que la acatisia en ocasiones que presentan este síntoma responden al manejo con anticolinérgico. Así mismo ,enciona que la acatisia en ocaxiones se confunde con agitación psicomotora secundaria a la propia enfermedad y en la gran mayoría de los casos también este síntoma responde al anticolinérgico. En cuanto a la posiblilidad de que el anticolinérgico agrave los síntomas parasimpaticolíticos, el autor ha encontrado que disminuir la dosis de antiparkinsónico beneficia menos al paciente disminución del antipsi-

cótico. En síntesis el autor concluye que el uso sostencido de los antiparkinsónicos en los pacientes tratados con NLP está favorecido con el balance riesgo, en la reducción del riesgo de mal diagnositar los sínomas entrapirmaidales agudos que simulan psicopatología y el menor margen de posiblilidad de que el paciente poco motivado a tomar el medicamento lo suspenda por la presentación de síntomas extrapiramentales. Considera pues que la eliminación o reducción de los síntomas extrapiramidales es muy importante no sólo por el alivio inmediato de los síntomas sino por el propiciar una actitud positiva del paciente hacia su tratamiento.

Shen (1981) elabora consideraciones semejantes a las que hace Rifkin en relación a la aquinesia para la acatisia y ofrece como muestra del problema diagnóstico que este síntoma representa la gran cantidad de reportes en la literatura acerca de casos de acatisia. El autor menciona que el síntoma se representa en aproximadamente el 45% de los pacientes en tratamiento neuroléptico y considera como la medida más sencilla y mesno riesgosa el empleo adecuado de los atiparkisónicos y en raros casos del diazqpam.

Van Putten (1978) se ha encargado de estudiar las razones por las que los esquizofrénicos rechazan el tratamiento mediamentoso, consicera que las principales razones para el rechazo incluyen la presentación de síntomas extrapriamidales, principalmente actaisisa y aquinesia, una probre relación médito paciente o la preferencia del paciente a continuar su existencia esquizofrénia. En relación a los síntomas extrapiramidales dice, "aún los síntomas extrapiramidales más sutiles son difíciles de soportar y si el médico no los detecta y los trata el paciente actúa por su cuenta y deja de tomar las drogas. Esta paciente indudablemente se sentirá mejor pocas semanas después de la suspensión y probablemente concluya que está mejor sin éstas. Al igual que otros autores ya mencionados llaman la atención acerca de los pro-

blemas diagnósticos entre la acatisia y aquinesia y los síntomas psicóticos, hace énfasis en la subjetividad del paciente en estos síntomas psicóticos, hace énfasis en la subjetividad del paciente en estos síntomas. En la acatisia menciona que el paciente la vive más como un estado emocional, una sensación subjetiva de deseo o necesidad de moverse acompañada de un malestar emocional que casi siempre se experimenta como ego alienante, considera que una vez que el paciente ha probado el alivio con antiparkinsónicos buscará conciente ha probado el alivio con antiparksónicos buscará conseguirlo cada vez que reaparezca el síntoma. En relación a la aquinesia refiere que el paciente la vive como una falta de interés, impulso o ambición, frecuentemente se preocupa excesivamente por molestias somáticas y solicita exámenes físicos y análisis clínicos. Al igual que Rifkin (op. cit.) ha encontrado rumidiación suicida que desaparece con un adecuado manejo anticolinérgico. También menciona que no es raro que el paciente interprete los síntomas y los incluya en sus sistema delirante. Dice que las aquinesias sutiles son principalmente subjetivas y solamente una prueba con anticolinérgicos, a veces en dosis altas o la completa suspensión del NLP pueden demostrarla. Es incierto todavía si estos hallazgos tienen relación con la observación de Jellinek (1977) acerca de la resistecnia del esquizofrenico a suspender el anticolinérgico y más que nada el supuesto efecto eufórico o elevador del talante que le adjudica a el biperiden y trihexifenidil.

Chouinard y asociados (1982) en otro estudio con pacientes esquizofrénicos crónicos bajo tratamiento prolongado con flufenacina de depósito, encontró que el 69% de su muestra de 50 requirió antiparkinsónico en forma regualr a lo largo de 7 meses que duró el estudio después de haberlo suspendido a todos en la semana. Menciona que algunos de estos pacientes tenían tal necesidad del antiparkinsónico que él y sus enfermeras se engaron a cooperar si no se le reinstalaba el medicamento. Encontró además que en

el exámen neurológico sin la administración del antiparkinsónico el 79% de los pacinetes presentaba síntomas parkinsónicos y que a pesar de que se había reinstalado la medicación antiparkinsónica, al final del estudio el 69% de los pacientes continuaba con estos síntomas. El 94% de los pacientes presentaba por lo menos el síntoma extrapiramidal en las medicaciones basales porcentaje que disminuyó al 75% en la semana 28 cuanto ya se administraba la procilicina. Encontró que el síntoma extrapiramidal con mayor prevalencia y mejor respuesta al tratamiento anticolinérgico era la rigidez que disminuyó del 71% a 29% con la reinstalación del antiparkinsónico, ésta era seguida por el temblor y los movimientos expresivos automáticos. La aquinesia la registró en el 44% de los pacientes sin anticolinérgico, cifra que disminuyó a 21% cuando se reinstalaba éste.

Manos y col. (1981 i, 1981 ii) en un estudio doble ciego de deprivación anticolinérgica en 100 esquizofrénicos, encuentra que el 96% de los pacientes en el grupo placebo presentaba síntomas extrapiramidales agudos el 68% de tal severidad que ameritaban la terminación del estudio en contraste con solo el 4.35% del grupo con substancia activa. Además registraba la evolución de la sintomatología mental y encuentra que el 66.6% de los sujetos en el grupo placebo contra solo 8.7% de los que recibían trihexifenidil presentaron síntomas psicóticos o síntomas físicos relacionados con la supresión del antiparkinsónico que recibían antes del estudio. Menciona que la sintomatología psicótica incluye ideas delirantes de referencia y persecusión, nihilistas, sensaciones de cambios corporales, voces críticas y hasta alucinaciones visuales, en cuanto a las quejas somáticas la mayor parte se relacionan con síntomas extrapiramidales como la aquinesia y la acatisia pero existen otras que no guardan esta relación como sentir que se quema el cuerpo por dentro.

Van Kansmen (1980) menciona que el tratamiento neuroléptico provoca síntomas como pérdida de la auto estima, disminución de la emotividad, apatía, inactividad, disminución de la espontaneidad que pueden diagnosticarse como esquizofrenia residual, depresión o aquinesia y que la utilización de anticolinérgicos podría ayudar a diferenciarlos, asevera que el beneficio que reciben muchos de estos pacientes con la utilización de antidepresivos tricíclicos podría deberse a su potencial anticolinérgico.

Jellinek, Gardos y Cole (1981) en un estudio similar al de Manos obtienen resultados muy similares. Ellos estudiaron en un procedimiento doble ciego los efectos de la supresión de antiparkinsónicos en 32 pacientes externos esquizofrénicos. El 62% de los pacientes en el grupo placebo - mostraron efectos adversos de la supresión anticolinérgica. Encontraron que dentro de las primeras dos semanas subsecuentes a la suspensión de la droga los síntomas más frecuentes eran la inquietud, los movimientos involuntarios de los miembros inferiores, la ansiedad, las alucinaciones y las quejas físicas. Durante las siguientes dos semanas los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia fueron la hipomotilidad y la depresión (evaluada con el perfil de estados de ánimo). Por otro lado reportan que los pacientes que tomaban trihexifenidil y biperiden mostraban una instalación más temprana de los efectos adversos de la supresión que aquellos que tomaban benzotropina.

Por otro lado, Tune Y Coyle (1980) reportan que un nivel sérico de anticolinérgico menor de 0.7 pmol de equivalentes de atropina no proporcionan mejoría en los síntomas extrapiramidales agudos y que en un estudio de niveles séricos de pacientes que recibían una misma dosis de la droga se encontraron variaciones hasta de 100 veces el valor, desde cantidades no de-

...

tectables a concentraciones micromolares lo que sugiere que una dosis arbitrariamente preestablecida puede no tener los mismos efectos en diferentes sujetos y que será necesario ajustar las dosis de antiparkinsónicos individualmente. En su estudio encontraron que sujetos que recibían las dosis máximas recomendadas de benzotropina y que a pesar de ésto presentaban síntomas extrapiramidales mostraban niveles séricos de anticolinérgico menores de 0.7 pmol de equivalentes de atropina y que aumentando la dosis hasta superar estas concentraciones los síntomas extrapiramidales disminuían.

Una de las razones que con mayor frecuencia se arguyen para recomendar evitar administrar el antiparkinsónico de rutina es que disminuyen los niveles séricos de neuroléptico, en especial la clorpromazina (Rivera-Calimlin, 1976) y algunos autores han llegado a pensar que este podría ser el mecanismo por el cual alivian los síntomas extrapiramidales a pesar del evidente efecto benéfico en la enfermedad de Parkinson de estos medicamentos anticolinérgicos y de que algunos autores tampoco han encontrado relación entre el nivel sérico de CPZ y la presentación de los efectos extrapiramidales --- (kolakowska, 1976). Recientemente Simpson, Cooper et al (1980) han reportado resultados opuestos. Estos autores midieron los niveles séricos de CPZ en 21 pacientes esquizofrénicos hospitalizados que recibían CPZ-placebo. No encontraron cambios significativos en los niveles séricos del neuroléptico en las dos fases del estudio. Los autores critican los estudios anteriores referentes a las influencias de los antiparkinsónicos en los niveles séricos de antipsicóticos y encuentran en la mayoría defectos en el diseño experimental tales como la falta de controles, el uso concomitante de otras drogas, las grandes variaciones en las dosis, el tamaño de las muestras y otros, deficiencias que tratan de superar en su estudio.

En el otro extremo de la balanza están autores como Singh (1979) que consideran que el empleo de antiparkinsónicos en pacientes bajo tratamiento neuroléptico puede detener o revertir los logros terapéuticos. Este autor, en un diseño ABA' con período intermedio recibiendo antiparkinsónico y en procedimiento doble ciego encontró cambios significativos en la cooperatividad, desorganización del pensamiento, dificultad en el pensamiento abstracto, contenidos del pensamiento bizarros, interpretabilidad, ideas paranoides, delirios, desorientación e insomnio. Refiere que los efectos contraterapéuticos del antiparkinsóico cuando se introducía en las etapas tempranas del régimen farmacológico fueron principalmente en el área de los parámetros sociales, mientras que la introducción tardía influía principalmente en los parámetros congnitivos. Dice que en general las intervenciones antiparkisóncias se caracterizaban por un incremento en el aislamiento social, el pensamiento esquizofrénico, el pensamiento bizarro y la ideaión paranoide y al mismo tiempo una disminución de la tendencia a la exitación, elación y una aumento en la ansiedad y aplanamiento afectivo. También encontró que el insomnio aumentaba y el pulso disminuía. El autor administró benzotropina a un grupo de pacientes psicoticos no tratados y encontró que su condición se empeoraba, este agravamiento fue más ostensible en los parámetros sociales, en el pensamietno estereotipado, en la tensión y en el aplanamientto afectivo con una disminución en la elación, el pulso, alucinaciones y en el afecto inapropiado. En otro trabajo, (Singh y Kay 1978) los autores encuentran que los efector contraterapéuticos de los antiparkinsónicos son más evidentes en los casos de psicosis esquizoferinforme con buen pronóstico, principalmente en los pacientes catatónicos. Estos pacientes se caracterizan por los siguientes síntomas clínicos, oscilación en las sintomatología, alucinaciones, iluisiones y delirios cambiantes, ensoñaciones, excitación transitoria o general, confusión y un tinte afectivo marcado o

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

variable.

Por otro lado, Burnet y col (1980) encontraron que ni la instalación ni la supresión de antiparkisónicos en pacientes esquizofrénicos crónico bajo tratamiento neuroléptico producía modificaciones significativas en la severidad de las psicosis medida en una escala psiquiátrica (BPRS).

La mayor parte de los autores están de acuerdo en que los anticolinérgidos pueden agravar la sintomatología de la disquinesia tardía por alguno de estos tres mecanismos:

1) la disminución de los niveles séricos del neuroléptico,
2) el bloqueo de la recaptura de la dopamina por el sinaptosoma, y
3) el agravamiento del desbalance Depamina/acetilcolina en el cuerpo estraido a raíz del bloqueo de los receptores muscarínicos. (Klawans et al, 1980; Gerlach, 1977; Tamminga et al, 1977).

Algunos de estos autores piensan que puede utilizarse el antiparkinsónico para detectar casos de disquinesia tardía que aún no se han manifestado.

Finalmente mancionaremos que algunos autores han considerado que el balance monoaminas/acetilocolina está involucrado en las enfermedades afectivas (Davis y Janowsky, 1975 Mccarley, op. cit.; Sitaram et al, 1982) arguyéndose como evidencia el control de algunos cuadros maniacos con fisostigmina (Davis y Janowsky op, cit.) y recientemente la similitud de los patrones del sueño REM en la depresión con aquellos provocados por la fisostigmina (Macarley op. cit. y Sitaram et al, op. cit.) En cuanto al manejo de la depresión la única referencia que encontramos acerca del uso de anticolinérgicos es de Kasper (1981) que reporta buenos resultados en pacientes severamente deprimidos que fueron manejados con biperiden.

CAPITULO V.

CONCLUSIONES.

Es evidente que el cuerpo de conocimientos de que hoy día se puede valer el psiguiátra para establecer terapias más racionales es muy amplio. En este trabajo hemos visto que el manejo de los anticolinérgicos no es tan sencillo innocuo y fácil de entender y son éstas unas de las drogas a las que se didican menos tiempo en los cursos de psicofarmacología, menos espacio en las obras del mismo tenor y porque no decirlo que despiertan menos interés en los psiquiátras en cuanto a conocer ampliamente su farmacología, sus indicaciones, sus peligros, etc.. Drogas que, por otro lado, como ya hemos mencionado antes, se utilizan con una frecuencia mucho mayor de la recomendada usualmente.

Considero que, a pesar de ser la acetilcolina el primer neurtotransmisor conocido y sus antagonistas una de las drogas más antiguas, persisten todavía muchas incógnitas por resolver, tanto en la psicofisiología normal, como en el de la psicofarmacología en relación a los efectos de las drogas. Por ejemplo, mencionamos que los anticolinérgicos tienen efectos importantes en la formación de los engramas de memoria, en la adquisición de respuestas condicionadas y en los procesos emocionales vinculados a éstas, a mi saber no se ha abordado en el terreno de la investigación psicofarmacológica los efectos que a este nivel ocasionan en los pacientes esquizofrénicos que los reciben o la importancia que tienen en el manejo de los pacientes deprimidos con antidepresivos con potencial anticolinérgico importante. Existe alguna investigación acerca de la acción de los precursores de la acetilcolina en especial de la fosfatidilcolina (componente de la lectina en los trastornos de memoria en cuanto a mejorarla (Wurtman, 1982) pero no en el sentido inverso, las acciones de los anticolinérgicos en pacientes psiquiátricos que presentan deterioro de

ésta, o en aquellos que reciben TEC. No estaremos agravando un transtorno de la memoria en un paciente con un proceso demencial al manejarlo con una fenotiacina de alto poder anticolinérgico como la tiridazina?

Otro punto que escasamente se ha abordado es el manejo de las depresiones con anticolinérgicos, al parecer los intentos de manejar los cuadros maniacos con fisostigmina han tenido éxito y empiezan a reproducirse los resultados. Se han encontrado evidencias de que las alteraciones en el sueño del paciente deprimido podrían ser secundarias a una hipersensibilidad de los receptores muscarínicos a nivel central, por lo menos de la formación reticular y se invoca una probable similitud en los mecanismos neuronales regulatorios entre el sueño y los estados afectivos, ¿no se antoja apremiante investigar la acción de los anticolinérgicos como antidepresivos para apoyar o destruir esta nueva teoría?

Aún en el campo que parecía ya suficientemente investigado, el de la terapia conjunta NLP/ antiparkinsónico ahora vuelve a colocarse en un plano importante, en verdad es tan innocuo o tan benéfico para el paciente privarle de los anticolinérgicos, los hallazgos recientes parecen apuntar en dirección contraria, hecho que por lo demás no hace más que explicar la conducta real del psiquíatra, pues aún en los USA en donde se tiene mucho más cuidado en la prescripción por las implicaciones legales que esto tiene, los psiquiátras continúan recetando el antiparkinsónico aun cuando teóricamente no estaba justificado. ¿No será de tomarse en consideración, menos cuanto nos llama la atención acerca de la reisistencia del paciente a abandonar esta medicación probablemente nos está tratando de mostrar algo muy importante? Si como dice Van Putten aún los más sutiles síntomas extra piramidales son difíciles de soportar, ¿no merecen los pacientes el acceso a una droga que los mitigue? Si por otro lado nuestros tatamientos pueden provocar efectos cola-

terales tales que los podemos cunfundir con exacervaciones del proceso psicótico, ¿no podríamos porporcionarnos más tranquilidad al evitarlos con el uso de los anticolinérgicos? Claro que no todo es tan sencillo, para poder hacerlo necesitamos conocer adecuadamente las drogas que manejamos, estar siempre pendientes de una posible intoxicación anticolinérgica, siempre pendientes de las drogas que prescribimos a nuestros pacientes. Nunca olvidad, por ejemplo, que las fenoticinas tienen una alto poder anticolinérgico, que los antihistamíncios de uso común los soluciones oftálmicas, los antidiarreicos contien poder antropínico y que deben usarse juiciosamente. Me gustaría referir aquí el caso que se me presentó recientemente, un paciente de 60 años con más de 20 años de hospitalización, con Dx de esquizofrenia paranoide, manejado habitualmentecon 60 mg de tipoproperiacina, 15 mg de trihexifendidil, 50 mg de levo mepromazina que presenta una virosis respiratoria para la cual se le prescribe clorferinamina y como presentara además una conjuntivitis, de motu propio se aplicaba unas gotas que por desgracia en esa ocación contenían atropínicos, el paciente sufre una exacervación en su cuadro psicótico, se decide aumentar el NLP potente, el paciente presenta con esto un estado miniatiforme, con alucinaciones e ilusiones visuales exacervación de sus ideas delirantes. Afortunadamense terminó la clorferinamina en el hospital y el paciente mejora discretamente, sospechamos entonces una intoxicación anticolinergica, suspendemos el tratamiento establecido y le mantenemos con diazepam 3 días después el paciente había retornado a su estado psicótico previo, curiosamente el paciente al mejorar nos insiste en que le administremos trihexifendidil pues de lo contrario se siente mal, una semana después lo vemos triste con unas ideas excesivas de culpa, con múltiples quejas somáticas, sumamente angustiado, decidimos reinstalar el trihexifendil y al día siguiente el paciente nos lo agradece observándole con buen taleante y sin más quejas somáticas, de cualquier manera decidimos administrarle haloperidol con lo que ha evolucionado satisfactoriamente. Probablemente no tenga ningún valor esta anécdota desde una perspectiva heurística, sin embargo fue el que motivó mi interés en este tema y creo que en algún momento de su vida

profesional el psiquíatra se enfrenta a casos similares y que pueden pasar inadvertidos, que se resulven las más de las veces fortuitamente, a mi manera de ver las cosas, por la escasa información que recibimos acerca de estas drogas. Así, espero que este trabajo pueda servir a alguién más en la planeación de un esquema terapéutico más racional y benéfico para sus pacientes.

BIBLIOGRAFIA

COOPER JR. BLOOM FE, ROTH RH (1977). Acetilcolina en "Las bases bioquímicas de la neurofarmacología, Trad. de la 2a. Edición. Ed. El Manual Moderno, México. pp 55-76.

KOELLE GB (1975 I). Neurohumoral transmission and the autonomic nervous --- system en The Pharmacological basis of Therapeutics, Goodman -- and Guillman ed., Fifth edition, Mcmillan publishing Co., New -- York, pp 404-444.

KOELLE GB (1975 II). Anticholinesterase agents in "The Pharmacologial basis ..." Goodman and Guillman ed., Fifth edition Mcmillan Publishing Co, New York, pp 445-466.

KOELLE GB (1975 III). Parasympathomimetic agents in "The pharmacologial -- basis....". Goodman and Guillman, ed. Fifth ed. Mcmillan Publishing Co, New York, pp 467-476.

STEVENS CF (1979). La neurona. Investigación y Ciencia 38; Nov. pp 22-35.

GUYTON CA (1978). Sistema Nervioso Autónomo; médula suprarrenal en Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. Trad. 2a. Ed., Nueva Editorial Interamericana, México, pp 209-221.

IVERSEN IL (1979). Química del cerebro. Investigación y Ciencia 38; Nov.

IL'YUCHENOK RY (1976). Pharmacology of behaivor and memory Hemisphere --- Publishing Corporation, Washington DC, pp 7-34, 95-152.

BRADLEY PB (1967). Effects of atropine and related drugs on the EEG and -- behaivor in Neuropsychopharmacology, International Congress Series No. 129, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam pp 376.

LÓPEZ ANTÚNEZ (1979). El sistema olfatorio en Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. Ed. Limusa, México, pp 563-587.

HERZ A (1967). Some actions of cholinergic and anticholinergic drugs on - reactive behaivor in Neuropsychopharmacology, International Congress Series No. 129. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam --- pp 384-385.

DOMINO EF (1967). Role of cholinergic mechanisms in states of wakefulness and sleep in Neuropsychopharmacology, International Congress -- Series No. 129, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, pp 378-9.

CUCULIC Z., ET AL (1967). And examination of a posible cortical cholinergic link in the EEG arousal reaction in Neurosychopharmacology, ---- International Congress Series No. 129. Excerpta Medica Foundation Amsterdam, pp 387.

VOTAVA Z, BESENOVA O, ET AL (1967). Influence of atropine, acopolamine and benactyzine on the physostigmine arousal reaction in rabbite in Neuropsychopharmacology, International Congress Series No. 129, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam pp 388.

MCCARLEY RW (1982). REM sleep and depression; common neurobiological control mechamisms, m J Psychiatry 139; 5 May pp 565-570.

BURES J (1967). The effect of physostigmine and atropine on some behaivoral and electrophysiological functions in rats in Neyropsychopharmacology, International Congress Serie No. 129, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam pp 383.

WHITE RP. RUDOLPH AS (1967). Neuropharmacological comparasion of subcortical actions of anticholinergic compounds in Neuropsychopharmacology, International Congress Serie No. 129, Excerpta Medica Foundation Amsterdam pp 386.

THOMPSON RF (1977). Aprendizaje y memoria en Introducción a la Psicología Fisiológica. Trad. la. Ed., Editorial Harla S. A. de C. V., -- México, pp 448-562.

SITARAM N., NURNBERGER JI, GERSHON ES ET AL. (1982). Cholinergic regulation of mood and REM sleep; potential model and maker of vulnerability to affective disorder. Am J Psychiatry 135; 5 May.-- pp 571-576.

SHADER RI, GREENBLATT DJ (1972). Belladona alkaloids and synthetic anticholinergics; Uses and toxicity en Psychiatric complications of medical drugs, Richard Shader ed., Ed. Raven Press Books Ltd.- pp 103-142.

INNES IR, NICKERSON M (1975). Atropine, scopolamine and related anti--- muscharinic drugs in "The Pharmacological basis..." Goodman - and Guillman ed., Fifth ed. Mcmillan Publishing Co., New York pp 514-532.

JOHNSON AL, HOLLISTER LE, BERGER PA (1981). The anticholinergic Intoxication syndrome; diagnosis and treatment. J Clin Psychiatry 42; 8 August. pp 313-317.

LONGO VG, SCOTTIS DE CAROLIS A. (1967). Anticholinergic halluciongenics; laboratory results vs clinical trails in Neuropsychopharmacology International Congress Series No. 129, Excerpta Medica Foundation Amsterdam, pp 377.

ITIL TM (1967). Sleep state after anticholinergic drugs in Neuropsycho-- pharmacology, International Congress Serie No. 129, Excerpta -- Medica Foundation, Amsterdam, pp 380.

FINK M, ITIL TM (1967). Anticholinergic hallucinogens and their interactions with centrally active drugs in Neuropsychopharmaclogy. International Congress Serie No. 129. Excerpta Medica Foundation Amsterdam, pp 381.

OLIVEIRO A ET AL (1967). Effects os cholinergic drugs on avoidance conditioning and maze learning of mice en Neuropsychopharmacology, International Congress Serie No. 129, Excerpta Medica Foundation Amsterdam, pp 213-219.

BIGNAMI G (1967). Anticholinergic agents as tools in the investigations of behaivoral phenomena en Neuropsychopharmacology, International - Congress Serie No. 129, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam - pp 819-830.

MOROZOV GV (1967). Role of different structures of the brain stem reticular formation in the genesis of catatonic stupor en Neuropsychopharmacology, International Congress Serie No. 129. Excerpta Medica -- Foundation, Amsterdam pp 834-837.

FORRE RG, MILLER JJ (1958). Atropine coma; a somatic theray in psychiatry. Am J Psychiatry. 115; Nov. pp 455-458.

JELLINEK T (1977). Mood elevating effect of trihexyphensidyl and biperiden in individuals taking antipsychotic medication. Dis Nerv Syst, 38; May, pp 353-354.

MACVICCAR K (1977). Abuse of antiparkinsonian drugs by psychiatric patients. Am J Psychiatry 134; 7, July, pp. 809-811.

MORGENSTREN GF (1962). Trihexyphenidyl (Artane) intoxication due to overdosage with suicidal intent. Canad Med Ass J, 87; July 14, pp 79-80.

ARIETI S, ED, (1975). The somatic therapies in American Handbook of Psychiatry 2nd. ed. Vol. VI. Basic Book Inc. pp. 460-463.

BERGER PA (1977). Antidepressant medications and the treatment of depressions in Psychopharmacology. Barchas, Berger Ciaranello & Elloit Ed., Oxford University Press, New York, pp 1974-207.

PRESKORN SH ET AL (1982). Tryciclic - antidepressant - induced delirium and plasma drug concentration. Am J Psychiatry 139; 6 June, pp 822-823.

MOHAN D. MOHANDAS E, DUBE S (1981). Trihexiphenidyl abuse. British J Addic 76. pp 195-197.

SARIÑANA CASTRO ME (1980). Los estudiantes y las drogas en México, Cuadernos científicos CEMESAM 12. Intituto Mexicano de Psquiatría, México, pp. 25-34.

MEDINA-MORA ME (1980). Descripción y análisis comparativo de dos modelos de investigación del consumo de drogas; búsqueda intensiva de - casos y encuentas de hogares. Cuadernos científicos CEMESAN 12. Instituto Mexicano de Psiquiatría, México, pp. 49-64.

BRIZER DA, MANNING DW (1982). Delirium induced by poisoning with anticholinergic agents. Am J.Psychiatry 139; 10, October, pp 1343-1344.

MULLER DJ (1967) Unpublicized hallucinogens. The dangerous belladona alkaloids. JAMA 202; 7, Nov 13, pp 198-200.

HOLLISTER LE (1977). Antipsychotic medications and the treatment of schizophrenias in Psychopharmacology. Barchas, Berger, Ciaranello & -- Elliot Ed., Oxford University Press, New York pp 151-173.

SINGH SP (1961). Benzhexol hydrocloride poisoning. British Med J 130; -- January, pp 130.

CASO A (1979). Psicosis asociadas con enfermedades degenerativas del sistema nervioso central en Psiquiatría. Ed. Limusa. México 1a. Ed. pp 593-603.

CELESIA G, WANAMAKER WM (1972). Psychiatric disturbance in Parkinson -- Disease. Dis. Nery Syst, 33: 9 Sept. pp 577-582.

GOETZ CG, TANNER CM, KLAWANS HL. *1982). Pharmacology of hallucinations -- induced by long term drug therapy. Am J Psychiatry 139; 4 April, pp 494-497.

HELME RD (1978). Movement disorders in Manual Of Neurologic therapeutics. Ed. Marin A Samuels, 1st. ed. Little Brown and Company, Boston, pp 321-342.

POECK K (1977). Enfermedades de los ganglios tronculares en Manual de Neurología. Ed. Científico-Médica, Barcelona, pp 307-318.

FRANZ DN (1975). Drugs for Parkinson Disease: centrally acting muscle -- relaxants in "The pharmacological basis ..." Goodman and Guillman Ed. Fifth ed., Mcmillan Publishing Co., New York, pp 227-244.

BYCK R (1975). Drugs and the treatment of psychiatric disorders in "The -- pharmacological basis...", Goodman and Guillman ed. Fifth Ed. - Mcmillan Publishing Co, New York pp 152-200.

ALPERT M, DIAMOND F ET AL (1977). Correlation Between Extrapyramidal and - therapeutic effects of neuroleptics. Comprh. Psychiatry, 18; 4 pp 333-336.

TUNE L, COYLE JT (1980). Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. Arch. Gen Psychiatry, 37; March, pp 293-297.

ZAVODNICK S (1980). Comparasion of neuroleptics in Haloperidol update; -- 1958-1980. Ed. Frank J. Ayd. Ayd Medical Communications, Maryland pp 15-30.

JOHNSON DAW (1978). Prevalence and treatment of drug-induced extra-pyramidal symptoms. Brit J Psychiat, 132, pp 27-30.

MARRIOT P, HIEP A (1978). Drug monitoring at an australian depot phenothiazine clinic. J Clin Psychiat 39; March, pp 206-212.

RIFKIN A., QUITKIN F ET AL (1978). Area prophylactic antiparkinsonian drugs necessary? Arch Gen Psychiat 35; April, pp 483-489.

SHEN WW (1981) Akathisia: an overlooked, distressing, but treatable condition. J. Nery Ment Dis., 169; 9 pp 599-600.

VAN PUTTEN T (1978). Drug refusal in schizophrenia; causes and prescribing hints. Hosp Comm Psychiat, 29: 2. pp 110-112.

CHOUINARD G., ANNABELLE L., ROSS-CHOUINARD A (1982). Fluphenazine enanthate and fluphenazine decanoate in the treatment of schizofrenic out-patients: extrapyramidal symptoms and therapeutic effect. Am J Psychiat, 139: 3. pp 312-318.

MANOS N, GKIOUZEPAS J, LOGOTHETIS J (1981 I). The need for continuous use of antiparkinsonian medication with chronic schizofrenic patients receiving long term neuroleptic therapy. Am J Psychiatry, 138: 2, pp 184-188.

VAN KAMMEN DP (1980). Antipsychotic maintenance treatment: indications, -- guidelines, and relapse rates in Haloperiod update: 1958-1980. Ed. Frank J. Ayd. Ayd Medical Communications, Maryland, pp 127-140.

JELLINEK T, GARDOS G, COLE JP (1981). Adverse effects of antiparkinsonian - drug withdrawal. Am J Psychiatry, 138; 12, pp 1567-1571.

RIVERA-CALIMLIM L, NASRALLAH H ET AT (1976). Clinical response and plasma levels: effect of dose, dosage schedules and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. Am J Psychiatry, 133: 6. pp 646-652.

KOLAKOWSKA T, WILES DM, ET AL (1976). Clinical significance of plasma -- chlorpromazine levels. II Plasma levels of the drug, some of - its metabolites and prolactin in patients receiving long-term phenothiazine treatment. Psychopharmacology, 49: 1 August 26, pp 101-107.

SIMPSON GM, COOPER TB, ET AL (1980). Effect of antiparkinsonian medication on plasma levels of chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 37: Feb. pp. 205-208.

SINGH MM, KAY SR (1979). Therapeutic antagonism between anticholinergic - antiparkinsoniam agents and neuroleptics in schizophrenia. Implications for a neuropharmacological modal. Neuropsychobiology 5. pp 74-86.

SINGH MM, KAY SR (1978). Nosological and prognostic distinctions in schizophrenia: pharmacological validation in terms of therapeutic antagonism between anticholinergic antiparkinsonism drugs and neuroleptics. Neuropsychobioloby 4, pp 288-304.

BURNETT GB, PRANGE AJ ET AT (1980). Adverse effects of anticholinergic antparkinsonian drugs in tardive dyskinesia. Neuropsychobiology 6. pp 109-120.

KLAWANS HL, GOETZ CG, PERLIK S (1980). Tardive dyskinesia: Review and update Am J Psychiatry, 137: 8, pp 900-908.

CHOUINARD G, MONTIGNY C, ANNABELLE L, (1979). Tardive dyskinesia and antiparkinsonian medication. Am J Psychiatry, 136; 2 Feb. pp 228-229.

GERLACH J, (1977). The relationship between parkinsonism and tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 134; 7 July, pp 781-784.

TAMMINGA CA, SMITH RC ET AL (1977). Cholinergic influences in tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 134; 7 July, pp 769-774.

DAVIS JM, JANOWSKY D (1975). Clinical Pharmacological strategies in The Psychbiology of depression. Ed. Joseph Mendels Spectrum Publications Inc. pp 133-142.

KASPER (1981).

WURTMAN RJ (1982). Nutrients that modify brain function. Scientific -- American, Arpil pp 50-59.

Vo. Bo. Asesor:

DR. FERNANDO IZUNZA.