

* SINDROME ANTICOLINERGICO REVERTIDO CON FISOSTIGMINA. Informe de tres casos

**CARLOS R. MORENO ALATORRE
**DR. RAMÓN ARTURO HERNÁNDEZ HERRERA

RESUMEN

Se informan tres casos de síndrome anticolinérgico en pacientes pediátricos medicados con loracepam, en dos de los cuales fue posible revertirlo con la administración de fisostigmina.

Se hace una introducción general en donde se tratan los antecedentes históricos del síndrome, las drogas capaces de producirlo así como su acción farmacológica y los mecanismos de acción de ellas y de la fisostigmina.

Los casos clínicos se ilustran con los trazos electroencefalográficos y electrocardiográficos tomados antes y después de la administración de este último medicamento. Se anotan las condiciones clínicas de los pacientes antes y después del acto anestésico y se relacionan con el tiempo y las diferentes sustancias administradas.

Finalmente, se comentan las bases anatomofisiológicas de la conducta del ser humano y los factores que pueden alterarla, en especial los referentes a compuestos introducidos en el organismo por motivos anestésicos o terapéuticos y se advierte a los médicos que necesitan usar loracepam o cualquier otro bloqueador colinérgico, la posibilidad de que aparezca un síndrome anticolinérgico, para cuyo tratamiento se recomienda la fisostigmina como fármaco de elección.

SUMMARY

Information is handled on three anticholinergic syndrome cases regarding pediatric patients treated with loracepam, in two of which a reversion was possible through the administration of physostigmine.

A general introduction is included where by the syndrome historical background is given; drugs capable of producing it are listed, as well as their pharmacological mechanism of action. Physostigmine is included.

Clinical cases are illustrated with electrocephalographic and electrocardiographic plots taken before and after the administration of the last mentioned drug. Clinical conditions of patients before and after the anaesthetical process are also described and related to time and the different substances administered.

Finally, comments are included about anatomophysiological bases of human beings behavior, and the factor which may anaesthetical or therapeutical reasons and doctors are warned about the need they face while using loracepam or any other cholinergic blocker; also about the possibility of the presentation of a anticholinergic syndrome for which physostigmine, as an election drug, is recommended.

INTRODUCCIÓN

DESDE que se empezó a administrar drogas anticolinérgicas al ser humano, fue expuesto a la sobredosificación y a la reacción desproporcionada de algunos pacientes a

dosis terapéuticas. El término síndrome anticolinérgico que incluye signos y síntomas a nivel periférico y central, fue descrito primeramente por Longo,¹ quien atendió a las manifestaciones anticolinérgicas en el sistema nervioso central. Los signos centrales comprenden con-

*Tesis para obtener el título de Anestesiólogo.

**Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

fusión, alteraciones de la memoria, alteraciones visuales, alucinaciones (visuales y auditiva), agitación, inquietud, agresión, disartria, ataxia, vértigo, delirio, estupor y coma.² No desconocemos los signos periféricos como sudoración, sequedad de mucosas, estreñimiento, midriasis, hipertemia, hipertensión arterial y taquicardia.³

Las bases fisiopatológicas del síndrome anticolinérgico se encuentran en el antagonismo competitivo del neurotransmisor denominado acetilcolina y los fármacos anticolinérgicos en el receptor colinérgico.⁴ Varios informes anotan las drogas capaces de producir este síndrome e incluyen: antidepresores, antipsicóticos, antihistamínicos, antiespasmódicos, anti-parkinsonianos, analgésicos, narcóticos, neurólépticos, tranquilizantes menores y psicodislépticos.^{5 a 8}

La síntesis farmacológica ha proporcionado a psiquiatras, neurólogos, anesthesiólogos, etc., varios medicamentos que genéricamente se conocen con el nombre de anticolinesterásicos; sin embargo, la gran mayoría de ellos son incapaces de llegar a los receptores colinérgicos del sistema nervioso central, ya que su fórmula estructural contiene nitrógeno cuaternario que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Recientemente se sintetizó el salicilato de fisostigmina con características colinérgicas y que tiene un nitrógeno terciario (figura 1) que le permite alcanzar, al través de la barrera hematoencefálica, los receptores colinérgicos centrales, compitiendo con la acetilcolina sintetizada a este nivel.⁹

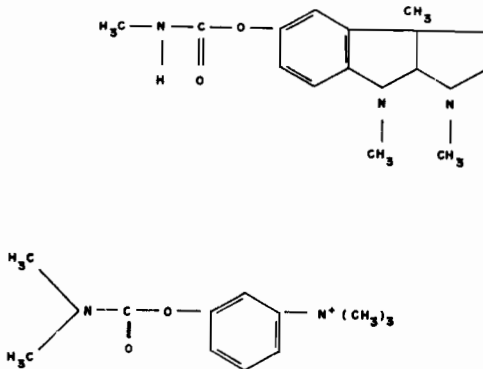


Figura 1. Fórmula estructural.

La acetilcolina a nivel central es uno de los mediadores químicos de mayor importancia en las funciones anímicas del ser humano,¹⁰ de manera que todas las sustancias que a este nivel compitan con su receptor, tendrán implicaciones en la conducta del individuo. Son los fármacos psicotrópicos los que interfieren, antagonizan o sinergizan a la acetilcolina, de ahí la utilidad sobresaliente que ha tenido agregar la fisostigmina a los recursos farmacológicos del médico.

Los tranquilizantes menores, en especial las benzodiazepinas, son a los que se les conocen propiedades farmacológicas a nivel del sistema límbico (ansiolisis, amnesia, efecto anti-convulsivante, relajación de tipo central e hipnosis), de manera que la sobredosis o hipersensibilidad a estos medicamentos son capaces de producir alteraciones que pueden ser comprendidas dentro del llamado síndrome anticolinérgico.^{11, 12, 13}

En el grupo de las benzodiazepinas se han conseguido progresos importantes como es la síntesis de benzodiazepínicos halogenados, sobresaliendo por el aumento de la intensidad de sus propiedades, en la duración de su tiempo de acción y modificación de algunas de sus características farmacológicas. Las dos benzodiazepinas de la última década son el flunitrazepam y el loracepam; a este último se le han encontrado indicaciones en varias ramas de la medicina y respecto a la anestesiología humana, es útil como fármaco preanestésico. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado su capacidad anticolinérgica con toda la variedad de signos y síntomas periféricos y centrales.^{12, 13}

Existen informes acerca de la utilidad de la fisostigmina en el tratamiento de los signos anticolinérgicos provocados por el diacepam y el loracepam.^{11, 12, 13}

El objeto de este trabajo es informar tres casos de pacientes pediátricos medicados con loracepam en quienes aparecieron signos periféricos y centrales anticolinérgicos, en dos de ellos fue posible el tratamiento con fisostigmina.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de sexo masculino, de tres años de edad y peso corporal de 14 Kg., con diagnóstico de amigdalitis crónica, programado para amigdalectomía. Los antecedentes heredofamiliares sin importancia.

La valoración preanestésica según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología evaluó riesgo anestésico-quirúrgico II

por antecedente de fiebre reumática. La medicación preanestésica se efectuó a base de loracepam, 0.7 mg. por vía endovenosa después se agregaron dosis accesorias por la misma vía hasta completar 1.4 mg. antes de la administración de loracepam se tomó un trazo basal electroencefalográfico, ya que este caso estuvo en un trabajo de investigación clínica.¹³ Con la dosis inicial el paciente tuvo agitación psicomotora pocos segundos después y alucinaciones visuales, mostrando pánico cuando los médicos se aproximaban por desconocimiento de este tipo de efectos indeseables del loracepam (síndrome anticolinérgico), se pensó que por tratarse de una benzodiacepina, al aumentar la dosis de la misma se eliminarían estos trastornos; sin embargo, los signos se hicieron más intensos con las dosis subsecuentes de loracepam y se agregaron datos periféricos, como hipertermia, taquicardia, hipertensión arterial, sequedad de mucosas y rubicundez. Los datos centrales disminuyeron con la administración por vía endovenosa de tiopental sódico, 4 mg. por kilogramo de peso, no así los periféricos.

La inducción anestésica se efectuó 37 minutos después y fue a base de tiopental sódico en dosis de ocho mg. por kilogramo de peso y la relajación muscular mediante succinilcolina, un mg. por kilogramo de peso por vía endovenosa. El mantenimiento anestésico a base de mezcla gaseosa de halotano, óxido nítrico y oxígeno, mediante un circuito semicerrado de parcial reinhalación sin absorbedor de dióxido de carbono. No hubo accidentes transanestésicos. Fueron notorias la taquicardia, la hipertensión arterial, la hipertermia y la sequedad de mucosas durante el transanestésico.

La reversión anestésica fue sin incidentes; no aparecieron los datos centrales del periodo preanestésico, excepto hipnosis intensa.

Fue dado de alta de Recuperación 260 minutos después de concluido el acto anestésico.

Las visitas postanestésicas no descubrieron ninguna complicación atribuible a las drogas anestésicas.

Este incidente nos motivó a documentarnos acerca de los efectos indeseables del loracepam y su posible tratamiento; encontramos informes de que el loracepam es capaz de producir un síndrome anticolinérgico y que su tratamiento electivo es la fisostigmina. Por esta razón los siguientes dos casos de pacientes que referiremos recibieron el medicamento adecuado.

Asimismo, se anexan los trazos representativos del electroencefalograma: el primero correspondiente al estado basal y el segundo al estado de agitación psicomotora y alucinaciones visuales.

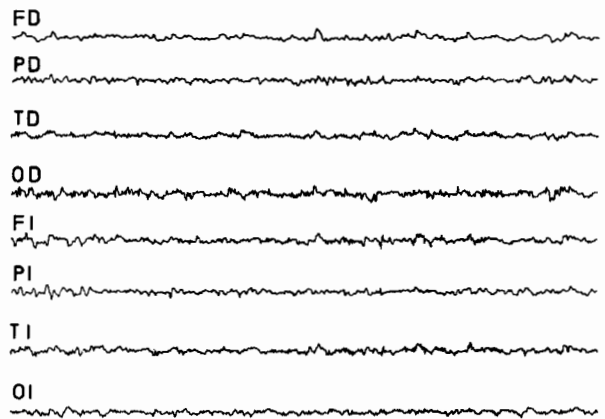


Figura 2. Trazo electroencefalográfico basal correspondiente al caso 1.

En la figura 2 se observan ondas alfa caracterizadas por poco voltaje y gran frecuencia típica del estado de vigilia.

En la figura 3 se observa que aunque existen ondas alfa y beta, aparecen ondas de alto voltaje y muy lenta frecuencia con tendencia a la "espiga" típicas del síndrome anticolinérgico central.

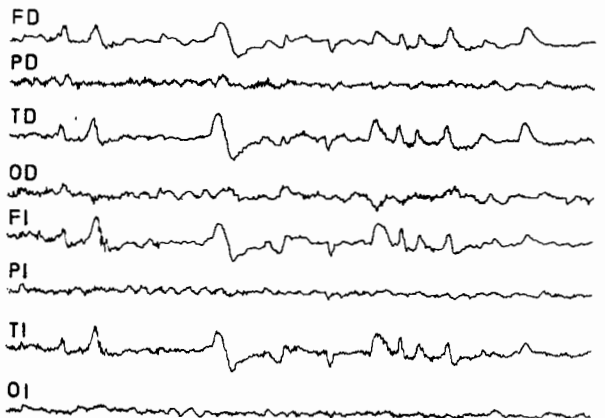


Figura 3. Trazo electroencefalográfico tomado después de la aplicación de loracepam y correspondiente al caso 1. Clásico del síndrome anticolinérgico.

Caso 2. Paciente de sexo masculino, de un año 10 meses de edad y peso corporal de 10.5 kilogramos; con diagnóstico de labio y paladar hendidos bilaterales, con antecedentes personales heredofamiliares sin importancia. Antecedentes anestésico quirúrgicos positivos: a los tres meses de edad (plastia de labio), anestésico a base de halotano-óxido nítrico-oxígeno, relajación muscular para intubación con succinilcolina, el transanestésico tuvo duración de 90 minutos; siete días después se reintervino

por dehiscencia de la herida quirúrgica y se efectuó procedimiento anestésico a base de enfluranio-oxido nitroso-oxígeno; posteriormente se programó para plastia la paladar. La medicación preanestésica fue a base de loracepam 0.6 mg. y sulfato de atropina 0.1 mg. por vía intramuscular 60 minutos antes de la inducción anestésica. A su llegada al quirófano el paciente estaba sedado, tranquilo, con mucosas secas, hipertermia de 37.7°C y frecuencia cardiaca de 120 por minuto. La inducción se tuvo mediante 100 mg. de tiopental sódico y 10 mg. de succinilcolina, ambos por vía endovenosa, cuando hubo hipnosis y relajación muscular óptimas, se efectuó laringoscopia directa e intubación por vía bucotraqueal.

El mantenimiento anestésico fue a base de óxido nitroso-oxígeno al 50 por ciento y concentraciones variables de halotano, de manera complementaria, una dosis de 50 mcg. de citrato de fentanyl. Los signos vitales transoperatorios fueron: temperatura que se inicia con 37.7°C paulatinamente aumentó hasta 38.3°C; la frecuencia cardiaca inicial de 120 por minuto se incrementó a 150 latidos por minuto. La hemorragia se calculó en 100 ml. y reacción volumen a volumen. La emersión fue por lisis. El tiempo anestésico fue de 115 minutos y se trasladó al servicio de recuperación con efecto residual anestésico, inquietud psicomotora y delirio. Con los signos clínicos se estableció diagnóstico presuncional de síndrome anticolinérgico, motivo por el que se efectuó electroencefalograma en este estadio clínico; después se administraron por vía endovenosa 100 mg. de fisostigmina lográndose clínica y electroencefalográficamente la remisión de los signos anticolinérgicos, con inmediata recuperación del estado de la conciencia; sin embargo, 15 minutos después aparecieron de nuevo obnubilación y somnolencia, lo que indicó nueva administración de fisostigmina por vía endovenosa, que restableció la conciencia. Se tomó también un registro electrocardiográfico cinco minutos después de la última dosis de fisostigmina que manifestó una frecuencia cardiaca de 132 por minuto. Después se hicieron controles electrocardiográficos a intervalos de 20 minutos durante dos horas; la observación fue la tendencia de la frecuencia cardiaca a disminuir después de la administración de la fisostigmina para nuevamente aumentar al cabo de algunos minutos. La temperatura corporal máxima fue de 38.3°C., la que paulatinamente disminuyó hasta 37°C. El paciente fue dado de alta del servicio de recuperación cinco horas después del término del procedimiento anestésico, consciente, con temperatura de 37°C., frecuencia cardiaca de 120 por minuto, función respiratoria

normal, humedad de tegumentos y mucosas y coloración de los mismos normales.

Se vigiló durante el postoperatorio mediato sin descubrir ninguna complicación postanestésica en las siguientes 48 horas.

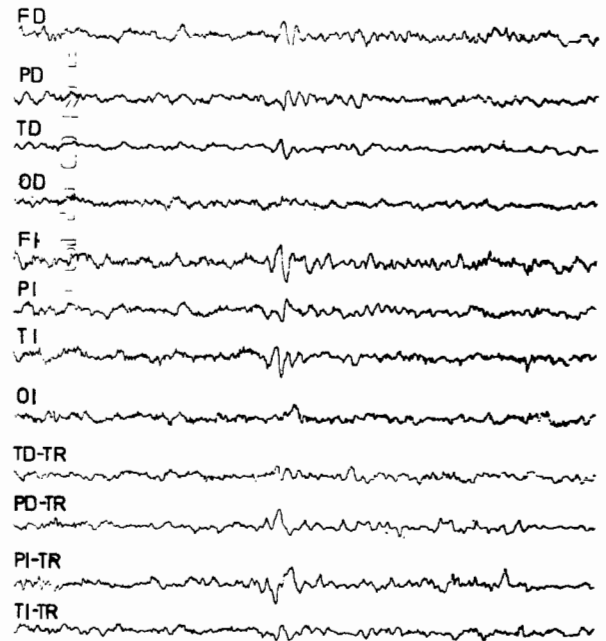


Figura 4. Trazo electroencefalográfico de un paciente con síndrome anticolinérgico (caso 2) antes de la aplicación de la fisostigmina.

La figura 4 muestra el trazo electroencefalográfico contemporáneo a los datos clínicos del síndrome anticolinérgico; se observa actividad de alto voltaje y gran frecuencia con algunas ondas lentas de alto voltaje tipo "espiga" prácticamente en todas las derivaciones, con excepción de las dos occipitales.

La figura 5 muestra el patrón electroencefalográfico del mismo paciente después de la aplicación de la fisostigmina por vía endovenosa, en él sí existe mayor cantidad de ondas de alto voltaje y baja frecuencia en todas las derivaciones.

En el trazo electrocardiográfico de la figura 6, sólo se ejemplifica el momento previo a la aplicación de la fisostigmina con una frecuencia cardiaca de 150 por minuto tomada en derivación DII, y después de la aplicación de este medicamento con frecuencia de 132 por minuto.

Caso 3. Paciente de sexo masculino de dos años tres meses de edad con peso corporal de 10.3 kilogramos; antecedentes heredofamiliares y personales sin importancia. Antecedentes anestésicos quirúrgicos positivos en dos ocasiones sin complicaciones. Se programó

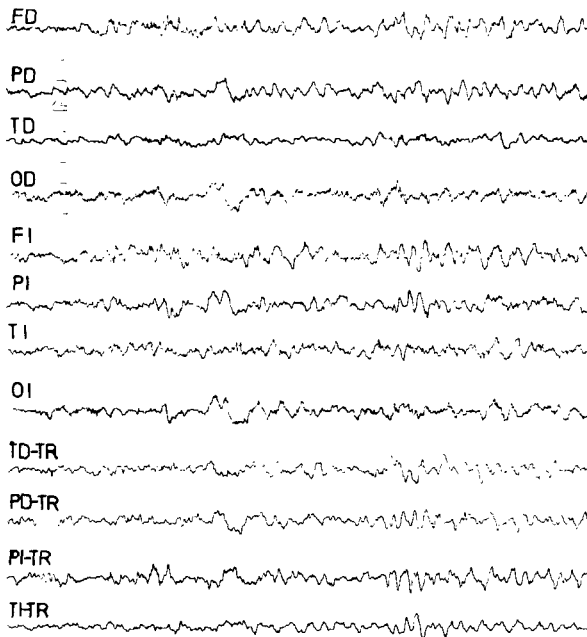
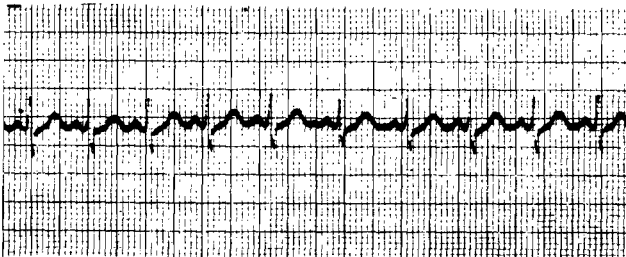


Figura 5. Trazo electroencefalográfico de un paciente con síndrome anticolinérgico (caso 2) después de la aplicación de la fisostigmina.

a) Antes de aplicación de la fisostigmina.
Frecuencia cardíaca de 150 por minuto.



b) Después de la aplicación de fisostigmina.
Frecuencia cardíaca de 132 por minuto.

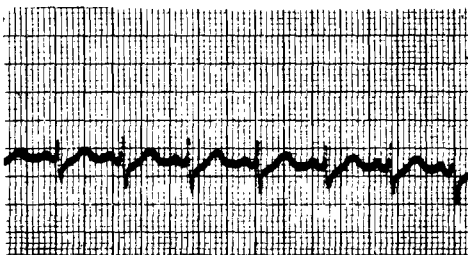


Figura 6. Trazo electrocardiográfico tomado en DII que muestra la disminución de la frecuencia cardíaca después de la aplicación de la fisostigmina.

para efectuar segundo tiempo de plastia de paladar y su medicación preanestésica fue a base de loracepam 0.5 mg. y sulfato de atropina 0.1 mg. 60 minutos antes de la inducción anestésica. El paciente ingresó al quirófano con agitación psicomotora, delirio, mucosas secas, rubicundez en cara, fácilmente irritable, la temperatura corporal en 38.3°C y la frecuencia cardíaca de 170 por minuto.

La inducción se hizo mediante flunitracepam 0.5 mg. y citrato de fentanyl 120 mcg. Se intubó sin relajante muscular, con laringoscopia directa y el mantenimiento se hizo en circuito semicerrado de parcial reinhalación sin absorbedor de bióxido de carbono, con una mezcla de halotano-oxígeno además de fentanyl en dosis fraccionadas de un total de 370 mcg.; la duración anestésica fue de 175 minutos. Los signos vitales en el transanestésico se conservaron inestables, la frecuencia cardíaca con tendencia a la taquicardia llegando hasta 190 latidos por minuto a pesar del uso de citrato de fentanyl por su propiedad vagotónica y antipirética. La temperatura corporal que se inició en 38.3°C. llegó hasta 39.3°C.

Al no desaparecer estos signos mediante los fármacos mencionados, se usó neostigmina en dos ocasiones por vía endovenosa (150 y 100 mcg.)

La recuperación se calificó de tórpida por la anormalidad de los signos vitales, el estado persistente de inconsciencia, la sequedad de mucosas y la rubicundez. Se trasladó a recuperación y se tomaron trazos electroencefalográficos y electrocardiográficos antes y después de la aplicación de fisostigmina se aplicó por vía endovenosa en cuatro ocasiones en dosis de 90 mcg., lográndose la reversión del estado de inconsciencia, de la taquicardia, sequedad y rubicundez, después de lo cual y al cabo de algunos minutos, regresaba, esto se repitió en tres ocasiones. Vigilado en recuperación durante cinco horas y 30 minutos, se dió de alta a su piso y fue visitado durante el postoperatorio hasta las 48 horas, sin que hubiera complicaciones relacionadas con el procedimiento anestésico. La figura 7 muestra un trazo electroencefalográfico previo a la aplicación de la fisostigmina; en la figura 8, un trazo electroencefalográfico después de la aplicación de fisostigmina; en la figura 9 un trazo electrocardiográfico antes y después de la administración de fisostigmina.

COMENTARIOS

La base anatomofisiológica de la conducta del ser humano se encuentra en el sistema ner-

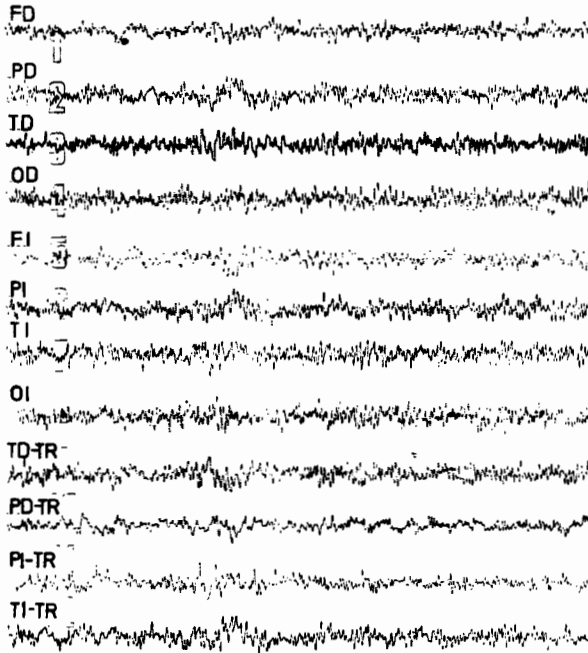


Figura 7. Trazo electroencefalográfico en un paciente con síndrome anticolinérgico (caso 3) antes de la aplicación de la fisostigmina.

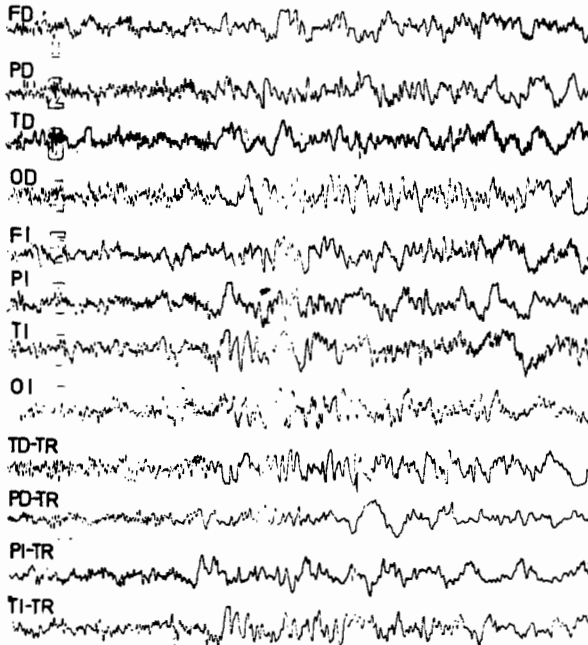
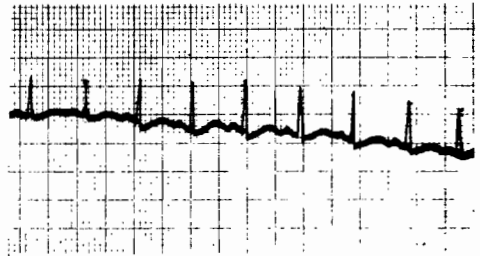


Figura 8. Trazo electroencefalográfico en un paciente con síndrome anticolinérgico (caso 3) después de la aplicación de la fisostigmina.

A) Antes de la aplicación de la fisostigmina. Frecuencia cardiaca de 170 por minuto.



B) Después de la aplicación de la fisostigmina. Frecuencia cardiaca de 150 por minuto.

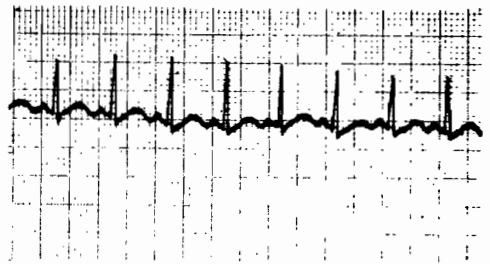


Figura 9. Trazo electrocardiográfico tomado en DII que muestra la disminución de la frecuencia cardiaca después de la aplicación de fisostigmina.

vioso central y de modo especial en una serie de órganos que interactúan entre sí, a los que recientemente se le ha denominado sistema límbico (J.W. Papez 1937). El sistema límbico está compuesto por estria supracallosa, cuerpo caloso, fórnix, estria medial, hebénula, tallo cerebral, núcleo interperpendicular, haz medial del cerebro anterior, núcleo anterior del tálamo, cuerpo mamilar, banda diagonal, diagonal de Broca, tabique, lóbulo frontal, estrias olfativas laterales, bulbo olfatorio, tubérculo olfatorio, estrias olfatorias laterales, amígdala, estria terminal, circunvolución dentada e hipocampo.¹⁴ Algunos autores afirman que debe incluirse dentro de este sistema al hipotálamo.

El ser humano normal tiene las estructuras nerviosas antes mencionadas; sin embargo, la conducta observada entre varias personas aunque tienen similitudes, también tiene diferencias, lo que posiblemente se explique mediante las investigaciones efectuadas acerca de las sustancias secretadas en el sistema nervioso central, las cuales se denominan neurotransmisores.¹⁵ En la actualidad se han identificado 30 neurotransmisores o neurosecreciones relacionadas con las funciones anímicas del ser humano, entre ellos se puede mencionar a la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina, la dopamina, la histamina, el ácido gamaaminobutírico, los nucleótidos cíclicos,^{15, 16} la sustancia "p" y las endomorfina. La mayoría de estas

substancias también se han identificado a nivel periférico y su función a este nivel fue la primera conocida y descrita. Debemos señalar también que la gran mayoría de estas substancias producidas en la periferia de la economía son incapaces de atravesar lo que desde el punto de vista fisiológico se ha denominado "barrera hematoencefálica" y por esta razón actúan de manera más o menos independiente. El paso al través de dicha barrera se debe en gran parte al peso molecular de estos compuestos.

En el trabajo que presentamos es ineludible analizar algunos conceptos acerca de la acetilcolina. En 1921 Loewi describió una substancia cuyas propiedades farmacológicas semejan la estimulación vagal; ocho años después Dale aisló e identificó químicamente a la acetilcolina. Recientemente se han identificado enzimas capaces de degradar a la acetilcolina a las cuales se les ha denominado colinesterasa. En 1951 Koelle informó la distribución histoquímica de esta enzima en el sistema nervioso central. Eccles logró aislar en 1954 la acetilcolina a nivel de médula espinal; esto fue el primer dato para ulteriores investigaciones acerca de la presencia de la acetilcolina en diferentes partes del sistema nervioso central.^{17, 18}

La acetilcolina se produce en la mitocondria de las neuronas y se almacena en vesículas que se distribuyen principalmente en la porción terminal del axón. Cuando un estímulo nervioso alcanza esta porción, las vesículas liberan la acetilcolina que pasa al través de la membrana celular presináptica y llega al espacio sináptico para alcanzar los receptores colinérgicos que se encuentran en la membrana celular postsináptica, ocasionando un potencial de acción de esa célula.¹⁵ Estos receptores pueden ser ocupados por substancias semejantes desde el punto de vista químico (un grupo amonio y una cetona), por ejemplo, relajantes musculares anticolinesterásicos, anticolinérgicos, anestésicos locales, etc.

La acetilcolina es el neurotransmisor más abundantemente distribuido en el sistema nervioso central con una significación funcional diversa y multifacética. Muchas células en el tallo cerebral reaccionan a la aplicación de acetilcolina, principalmente las del centro respiratorio y del núcleo coclear. Aproximadamente una tercera parte de las células del sistema reticular son excitadas por la acetilcolina y el 10 por ciento son deprimidas. Es posible que existan dos lugares subcorticales donde la acetilcolina influye en el nivel de conciencia, uno es el subtálamo donde deprime el sistema activador reticular ascendente por facilitación de los refle-

jos espinales; el segundo es la formación reticular lateral donde la acetilcolina mejora el estado de la conciencia.¹⁴

El núcleo caudado, parte del cuerpo estriado, participa intensamente en la producción y destrucción de la acetilcolina, muchas células de este núcleo son excitadas por aplicación de acetilcolina y muy pocas deprimidas. Algunas substancias colinérgicas son denominadas parkinsonianas y otras anticolinérgicas como agentes antiparkinsonianos debido a su acción a este nivel.¹⁵

Según Carlton, en el sistema límbico el hipocampo es una estructura esencialmente colinérgica. Es extraordinaria la similitud que existe entre la lesión de hipocampo y la acción farmacológica del bloqueo colinérgico. En el hipotálamo algunas funciones son influidas por la acetilcolina. La acetilcolina está relacionada con la hormona antidiurética y la ACTH secretada a nivel de hipófisis por estimulación regulada por núcleos hipotalámicos. La estimulación colinérgica del hipotálamo produce hipotermia.¹⁴

La corteza cerebral, considerada el eslabón final del sistema ascendente del despertar, es catalogado como colinérgico.¹⁴ La acetilcolina en concentraciones adecuadas en sistema nervioso central produce ondas del electroencefalograma semejantes al estado de conciencia. La acetilcolina es liberada en grandes cantidades en la corteza cerebral con la estimulación eléctrica de la misma o de la formación reticular o por convulsiones. La atropina y otros anticolinérgicos aumentan el umbral de activación del electroencefalograma por estimulación reticular.¹⁵

El bloqueo colinérgico intenso puede producir un característico síndrome anticolinérgico con trastornos de la memoria, disartria, somnolencia, ataxia, confusión, desorientación y alucinaciones.^{2, 3} En las pruebas de conducta el bloqueo colinérgico parece empeorarlas, especialmente las que requieren supresión de una reacción.¹⁵

En humanos deteriora la memoria anterógrada y la atención. Por esta razón el loracepam que puede considerarse un bloqueador colinérgico o medicamento anticolinérgico, produce amnesia anterógrada.¹³

Cuando el receptor colinérgico es ocupado de modo anormal por substancias extrañas que tienen conducta anticolinérgica, aparece el síndrome anticolinérgico. Cuando esta substancia anticolinérgica es capaz de ocupar los receptores colinérgicos periféricos y centrales, actúa en dos esferas, la periférica y la central.⁴

En los casos de este trabajo se identificó como agente causal a un tranquilizante menor

derivado benzodiazepínico con el nombre de loracepam, al que algunos le reconocen capacidad para producir, de manera aislada, algunos signos y síntomas anticolinérgicos y otros han logrado integrar un síndrome anticolinérgico con datos centrales y periféricos.^{2,3}

Existe un antecedente en la bibliografía internacional respecto a la reversión de síntomas anticolinérgicos producidos por el loracepam, que fue anticolinesterásico con nitrógeno terciario capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, denominado fisostigmina.¹² Por la característica química ya enunciada, este fármaco logró ser eficaz para eliminar los síntomas centrales.

La fisostigmina es un antagonista competitivo a nivel de receptor colinérgico que desplaza de éste a cualquier anticolinérgico.

Se ha reconocido que las benzodiazepinas actúan en las diferentes neurosecreciones ya mencionadas, pero respecto a la acetilcolina, es sabido que la antagoniza y la manifestación clínica de esto es la hipnosis que en gran parte se debe a una disminución de la concentración de acetilcolina en la sustancia reticular ascendente;¹⁴ el efecto relajante muscular y anticonvulsivante puede explicarse en parte por la poca cantidad de este neurotransmisor a nivel de núcleo caudado, el efecto amnésico y ansiolítico por la misma acción a nivel de amígdala.¹⁴

Respecto al loracepam; se ha observado en pacientes pediátricos aumento de la temperatura que puede ser debido a la disminución de la acetilcolina en el hipotálamo,¹³ aumento de la frecuencia cardíaca e hipertensión cuyas acciones eminentemente periféricas; aunque no hemos dedicado atención especial a características anticolinérgicas a otros niveles como aparato urinario, respiratorio y digestivo, es posible que logremos identificar repercusiones

anticolinérgicas de este medicamento en estos niveles.

En los casos que informamos en este trabajo es notorio el efecto anticolinérgico del loracepam;^{12, 13} incluyendo datos centrales y periféricos. El primer caso, como se relata, no fue posible el uso del fármaco de elección (fisostigmina) por falta de información y la imposibilidad de obtenerlo en México. Se eliminaron los síntomas centrales con un barbitúrico de acción ultracorta como algunos eliminan los efectos psicomiméticos del clorhidrato de ketamina.¹⁹ Siendo este caso parte de un evaluación clínica de loracepam como medicamento preanestésico,¹³ coincidió con la toma de un trazo electroencefalográfico en el cual se hace notorio primeramente un trazo normal en vigilia y después las ondas espiga del síndrome anticolinérgico.¹ La recuperación se puede calificar de lenta por inconsciencia persistente durante tres horas, lo que, agregado a los datos periféricos existente, indicaría el uso de fisostigmina.

Los dos siguientes casos que comunicamos son clásicos y fueron reconocidos con alguna facilidad porque disponíamos de informes acerca de estos efectos indeseables del loracepam.¹² Teníamos el medicamento de elección y pudimos usarlo de manera oportuna y hacer un estudio electroencefalográfico y electrocardiográfico de los pacientes con este síndrome y con la influencia de la fisostigmina que desplazó de receptores colinérgicos centrales y periféricos al loracepam.

Este trabajo advierte al médico que usa loracepam o cualquier otro bloqueador colinérgico, la posibilidad de un síndrome anticolinérgico y recomienda el uso de la fisostigmina como fármaco de elección.

REFERENCIAS

1. LONGO, V.G.: *Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds*. Pharmacol. Rev. 18:965, 1966.
2. HOLINGER, C.P.; KLAUENS, L.H.: *Reversal of tricyclic overdose induced central anticholinergic syndrome by physostigmine*. Am. J. Phech. 133:9, 1976.
3. OSTFELD, A.M.; ARNJUETE, A.: *Central nervous system effects of hyoscyne in man*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 137: 133, 1962.
4. INNES, I.R.; MICKERSON, M.: *Drugs inhibiting the action of acetylcholine on structures innervated by postganglionic parasympathetic nerves (antimuscarinic or atropinic drugs)*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 137:524, 1962.
5. BALLIN, J.C.: *Toxicity of tricyclic antidepressants (editorial)*. JAMA. 231:1369, 1975.
6. SLOVIA, T.L.; OTT, J.E.; TEITALBAUM, D.T. Y COL.: *Therapy in acute tricyclic antidepressant poisoning*. Clin. Toxicol. 4:451, 1971.
7. RUMACK, B.H.: *Anticholinergic poisoning; treatment with physostigmine*. Pediatrics. 52:449, 1973.
8. HEISER, F.J.; WILBERT, D.E.: *Reversal of delirium induced by tricyclic antidepressant drugs with physostigmine*. Am. J. Psychiatry. 131:1275, 1974.
9. DUVOISIN, C.R.; KATZ, R.: *Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine*. JAMA. 206:1963, 1968.
10. COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press. New York. 1974. Pág. 385.
11. GARBER, G.J.; OMINSKY, J.A.; ORKIN, K.F.: *Physostigmine reversal of diazepam sedation*. Anaesth. Supplement. 537, 1979.
12. COSEY, D.M. Y COL.: *Reversal of lorazepam delirium by physostigmine*. Anaesth. Analg. 54:607, 1975.
13. MORENO, A.C.; AYALA, S.S.: *Evaluación del loracepam como fármaco preanestésico en pediatría*. Rev. Mex. Anest.

- Epoca II. 1:153, 1978.
14. SWONGER, A.K.; CONSTANTINE, L.L.: *Drugs and therapy*. En: A Psychotropic drugs. Little Browand Company. Boston. 1976. Pág. 149.
 15. IVERSEN, L.L.: *The chemistry of the brain*. *Scientific American*. 241:118, 1979.
 16. RECH, R.H.; MOORE, K.E.: *An introduction to psychopharmacology*. Saunders. Nueva York. 1971. Pág. 12.
 17. LONGO, B.G.: *Neuropharmacology and behavioral*. Ed. Freeman. San Francisco. Col. 1972. Pág. 312.
 18. STRAINTZI, N.; MELAS, S.; VENETSANOU, C.: *Combinación ketamina-tiopental para procedimientos ginecológicos y obstétricos menores*. VI Congreso Nacional de Anestesiología. Abril 1976. Pág. 36.

CURSUS MEDICVS
MEXICANVS

Iuxtà sanguinis circulationem, & alia
Recentiorum Inventa

Ad vsum Studentium in hac Regali,
Pontificià, Mexicanà Academia

CONCINNATVS

A D. D. MARCO IOSEPHO
(§) SALGADO (§)

Angelopolitano, in eadem Academia
Primariæ Apollinæ Exedræ Modera-
tore, Regij que Protomedicatus
huiusce novi Orbis Præsìde.

Pars Prima Physiologica.

SUPERIORUM PERMISSU

MEXICI: apud Heredes Viduæ Mi. baelis de
Rivera, en el Empedradillo, año de 1727.

Portada del tratado de fisiología de don Marcos José Salgado, primero entre los de su género que fue escrito y publicado en el Continente Americano (Biblioteca Nacional).