

## USOS CLINICOS DEL SALICILATO DE FISOSTIGMINA

\*DR. LUIS ERNESTO ROBLES ELÍAS  
 \*\*DR. RAMÓN DE LILLE FUENTES  
 \*\*\*DR. JUAN ORTEGA CERDA

### RESUMEN

Se describen las diversas aplicaciones clínicas del salicilato de fisostigmina, su vía de administración, indicaciones, precauciones y contraindicaciones.

Se aporta información preliminar acerca de la reversión de los efectos residuales centrales de la ketamina con esta anticolinesterasa y se ilustra con un caso clínico.

### SUMMARY

The authors review actions, administrations, indications, withdrawe effects and contraindications of physostigmine salicilate. In addition, they described the reversal of the central effects of Ketamine with this anticholinesterase in one case report.

### INTRODUCCIÓN

**E**L alcaloide fisostigmina se obtiene de *Physostigma venenosum* o Haba de Calabar, planta trepadora de Africa Occidental que fue llevada por primera vez a Inglaterra en 1840 por Daniell, un médico militar de servicio en la zona. Estudiada por Christison en 1855, Fraser en 1863 y Argyl Robertson en 1863, hasta que Jobst y Heasse en 1864 aislaron un alcaloide puro que llamaron fisostigmina. Un año después, Vee y Leven, obtuvieron el mismo alcaloide y lo nombraron eserina. En 1877 Lacquer inició su aplicación clínica en el tratamiento del glaucoma.<sup>1</sup> En 1931 se conoció la neostigmina y en 1932 y 1935 observaron su utilidad en el tra-

tamiento de la miastenia grave; Mary Walker comunicó en 1934 la eficacia de la fisostigmina en el tratamiento sintomático de esta enfermedad.<sup>3</sup> Así se inició la historia de las anticolinesterasas que se usan mucho en la medicina moderna por conocerse ampliamente sus acciones farmacológicas; no obstante, en los últimos 10 años se han encontrado nuevos campos de investigación de acciones centrales de la fisostigmina antes desconocida, por lo que en lo sucesivo trataremos de referirnos a este medicamento.

### ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El salicilato de fisostigmina y otras anticolinesterasas

\*Residente de Medicina Crítica y Anestesiología del Instituto Nacional de la Nutrición. México, D.F.

\*\*Servicio de Anestesiología del Instituto Nacional de la Nutrición. México, D.F.

\*\*\*Residente de medicina interna del Instituto Nacional de la Nutrición. México, D.F.

linesterasas provocan aumento de la duración de acción y de la cantidad de acetilcolina en los líquidos orgánicos por inactivación de la acetilcolinesterasas; es por esto que se observan reacciones equivalentes a la estimulación continua de las fibras colinérgicas tanto a nivel central, como periférico.<sup>2, 5, 6</sup> En síntesis, los anticolinesterásicos tienen tres tipos de acciones farmacológicas:

1. Acciones colinomiméticas de tipo muscarínico en los órganos efectores autónomos.
2. Estimulación, seguida de depresión o parálisis de todos los ganglios autónomos y musculosqueléticos (acciones nicotínicas).
3. Estimulación, con depresión subsecuente de lugares colinoceptivos en el SNC.

El salicilato de fisostigmina tiene acción en el sistema nervioso central, porque es una amina terciaria que atraviesa con relativa rapidez y facilidad la barrera hematoencefálica; no así otras drogas anticolinesterásicas (neostigmina, piridostigmina) que son amonios cuaternarios, lo que impide su acción central.<sup>3, 26</sup> La razón por la que la fisostigmina se usa en el tratamiento de la intoxicación por fenotiacinas no es muy clara, pero debido a las observaciones publicadas, deben efectuarse investigaciones que resuelvan estas dudas.<sup>27</sup>

Algunos de sus efectos en diferentes órganos y sistemas varían según la vía de administración, la dosis, la velocidad de suministro y cada paciente en especial.<sup>4</sup>

**En los ojos.** Constricción pupilar, espasmo de la acomodación e hiperemia conjuntival. Disminución de la presión intraocular en la mayoría de los casos.

**En el aparato digestivo.** Aumento de la actividad gastrointestinal y de la secreción de pepsina y moco, pero no la de jugo gástrico.<sup>2</sup>

**Unión neuromuscular.** Inhibición de acetilcolinesterasa del grupo amónico cuaternario;<sup>1</sup> puede provocar contracción muscular o despolarización muscular dependiendo de la cantidad de acetilcolina.

**Glándulas secretorias.** Aumento de la reacción secretoria, por estimulación nerviosa colinérgica postganglionar de glándulas lagrimales, bronquiales, sudoríparas, salivales, gástricas, intestinales y pancreáticas.

**Aparato respiratorio.** Contracción de los bronquios.

**Sistema urinario.** Aumento de la actividad peristáltica de los ureteros y del músculo vesical.

**Aparato cardiovascular.** Las acciones de la fisostigmina en este aparato se pueden dividir en centrales y periféricas. Respecto a las primeras, predomina la acción anticolinesterásica o vagomimética, la que se manifiesta clínica-

mente por bradicardia y disminución de la fuerza ventricular, o sea efecto en la dinámica mecánica; en tanto que la dinámica eléctrica se altera fundamentalmente por disminución del periodo refractario efectivo y aumento de la conducción cardiaca a todos niveles, lo que se manifiesta electrocardiográficamente por prolongación del PR, bloqueo de rama y bloqueo músculo-Purkinje (QRS ancho), así como prolongación del Q.T.

Respecto a su acción periférica, existe un balance entre las acciones parasimpaticomiméticas (nicotínicas).

Probablemente lo más importante del conocimiento de las acciones cardiovasculares de la fisostigmina, lo constituye el hecho que revierte la intoxicación por tricíclicos; al respecto no hay que olvidar que las acciones cardiovasculares de los tricíclicos se pueden agrupar en dos tipos:

1. Efecto anticolinérgico: taquicardia sinusal e isquemia secundaria al aumento de consumo de O<sub>2</sub> de la fibra miocárdica.

2. Acción directa en el miocardio y bloqueo en la síntesis de catecolaminas; bloqueo de la conducción, bradicardia, asistolia, hipotensión ortostática y choque profundo.

Cuando en un paciente intoxicado por tricíclicos, predominan los efectos anticolinérgicos, el tratamiento adecuado es la fisostigmina, con la que se obtiene excelentes resultados, pero, si predomina el bloqueo en la síntesis de catecolaminas, el tratamiento con fisostigmina tiene resultados contraproducentes, generalmente fatales, puesto que se suman las acciones cardiovasculares deletéreas de la fisostigmina y el estado de choque que se produce generalmente es irreversible. Si esto acontece, el tratamiento adecuado es a base de aminas presoras y marcapaso y están contraindicadas la atropina, la quinidina y la procainamida.<sup>24, 25</sup>

**Sistema nervioso central.** Se mencionó que el salicilato de fisostigmina es la única droga de uso clínico capaz de producir aumento de la acetilcolina en este nivel por inhibición colinesterásica. En el electroencefalograma aparece desincronización o aparición de ondas de bajo voltaje y alta frecuencia que probablemente manifiestan una acción estimulante del sistema reticular activador ascendente, que puede presentarse por drogas colinomiméticas o simpaticomiméticas. Esto se puede manifestar en ocasiones por ansiedad, inquietud, sueños agradables, e insomnio. En dosis tóxicas, depresión, confusión, ataxia, coma y convulsiones.

A nivel medular estimula y causa aumento del volumen respiratorio y de la presión arterial;

en dosis mayores produce depresión medular intensa y causa vasodilatación y disminución de la tensión arterial con parálisis respiratoria.

#### ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN

El salicilato de fisostigmina se absorbe fácilmente en el aparato digestivo, membranas mucosas y tejido subcutáneo. Se puede inyectar por vía intravenosa o intramuscular. Es destruida por las colinesterasas debido a escisión hidrolítica y su duración de acción depende de la cantidad de eserina y de la enzima mencionada. Tiene poca excreción renal y su tiempo de acción aproximado es entre 60 y 120 minutos.<sup>1, 18, 20</sup>

#### USOS CLÍNICOS

La eserina se ha usado en el tratamiento de miastenia grave, ileo parálitico y atonía de la vejiga urinaria, pero substituída por otras anticolinesterasas del grupo reversibles, porque éstas causan menos efectos secundarios (neostigmina y análogos). El interés actual en la centenaria eserina se debe a sus acciones centrales y es posible que contribuya a descubrir numerosos aspectos desconocidos de la transmisión nerviosa encefálica. En anestesiología se conoce su utilidad para el tratamiento del síndrome anticolinérgico central observado con frecuencia durante el preoperatorio y el postoperatorio inmediato, principalmente después del uso de escopolamina que, por otra parte, tiene grandes ventajas en anestesia por su intensa acción secante y sedante, amnesia de fijación y mínimos efectos cardiovasculares indeseables. Este síndrome se caracteriza principalmente por delirio, alucinaciones, trastornos de la memoria, agitación y somnolencia postoperatoria prolongada, todo lo que puede ser revertido por el salicilato de fisostigmina, tal como lo demuestra Forrer<sup>8</sup> desde 1958 y Holzgrafe<sup>7</sup> en un 96.3 por ciento de sus casos estudiados; Smiler<sup>9</sup> y col. la han usado en estos casos con un 100 por ciento de buenos éxitos.

Es enorme la utilidad de la eserina para terminar con distintos tipos de excitación postoperatoria cuando se han usado una o varias drogas capaces de producirla como diacepam, atropina, escopolamina, Gam-OH, etc. y también disminuir el periodo de recuperación de medicamentos que causan somnolencia o sueño prolongado durante el postoperatorio como el flunitracepam y el droperidol que ha sido informado por Bidwai;<sup>10</sup> así como el tratamiento de la intoxicación con antidepresivos tricíclicos,<sup>29</sup> cada vez más frecuente.

En los casos de urgencia médica, se conoce su utilidad para el tratamiento de pacientes con reacciones poco frecuentes o sobredosificación de barbitúricos,<sup>12</sup> antihistamínicos,<sup>13</sup> diacepam,<sup>12, 14, 18</sup> loracepam,<sup>19</sup> antiparkinsonianos,<sup>15, 16, 17</sup> estramonio<sup>20</sup> y en general todos los medicamentos o plantas que ocasionaron signos anticolinérgicos centrales.<sup>23</sup> Braschares<sup>12</sup> y Rumack<sup>22</sup> proporcionan listas de las drogas y plantas que pueden ser revertidas por salicilato de fisostigmina.

Por lo contrario, se informa que la eserina produce depresión grave a individuos intoxicados con marihuana.<sup>21</sup>

Su administración siempre debe ser cautelosa. De preferencia debe diluirse con solución inyectable para facilitar su dosificación según la reacción. Una inyección rápida o una sobredosificación puede causar una crisis colinérgica que debe ser tratada de preferencia con sulfato de atropina o glucopirrolato. En el momento de la administración de estas drogas no deberá haber hipoxia ni hipercapnea porque se pueden provocar trastornos graves del ritmo cardiaco. La reacción a fisostigmina tarda de cinco a diez minutos en aparecer, por lo que existe el riesgo de sobredosificación por acumulación, si se administra otra dosis adicional sin esperar el tiempo debido. En pediatría no se ha investigado su posología, por lo que se deben extremar los cuidados;<sup>22</sup> la hemos usado entre 15 y 30 mcg./Kg. de peso con resultados satisfactorios. En casos graves puede ser repetida la dosis cada hora o dos horas según sea necesario hasta obtener mejoría clínica del paciente.<sup>16, 17</sup> Es fundamental la vigilancia correcta del paciente en el aspecto cardiorrespiratorio. Se informó un caso de fibrilación auricular con extrasistoles ventriculares prematuras frecuentes y periodos de taquicardia ventricular ocasionales. Se revirtió con digital, lidocaina, potasio y oxígeno al término de cuatro horas.<sup>28</sup>

#### CONTRAINDICACIONES

Se debe ser precavido al administrarla, pero especialmente en los pacientes que tengan trastornos del ritmo cardiaco, asma, obstrucciones mecánicas urinarias y digestivas, alergias e hipersensibilidad al fármaco, embarazo, estados vagotónicos, parkinsonismo, bronquitis crónica grave, úlcera péptica, colitis, miotonía atrófica o congénita, hipertensión renal, hipertiroidismo, gangrena y diabetes mellitus.

Los signos colinérgicos más importantes son: miosis, lagrimeo, rinorrea, salivación sudoración, fasciculaciones, temblores, náuseas, vómito y diarrea.<sup>3, 6</sup>

Balmer, H.G.<sup>11</sup> comunicó en 1976 que se puede terminar con la disociación de ketamina administrando salicilato de fisostigmina. Según nuestra experiencia personal, podemos decir que es capaz de terminar con las reacciones psicomiméticas provocadas por la ketamina, sin necesidad de drogas depresoras que prolongan el periodo de recuperación y sin recomendar todavía su uso general hasta que su seguridad esté establecida. Como información preliminar, podemos decir que revierte los efectos centrales residuales de la ketamina, estudio clínico que se efectúa actualmente en nuestro hospital. Ilustramos lo anterior con el caso clínico siguiente:

Paciente de cuatro años de edad, masculino, de 15 Kg. de peso, no hospitalizado, no colaborador, programado para tomografía bilateral tipo Schuller por estudio de hipoacusia bilate-

ral. Se le inyectaron ketamina I.M. 50 mg. más 0.1 mg. de sulfato de atropina. Siete minutos después se canalizó vena por donde se administran cuatro dosis adicionales de ketamina de 5 mg. cada una, en los siguientes 35 minutos. Al terminar el estudio el paciente estaba sin reflejo palpebral, ojos semiabiertos y sin reacción a estímulos dolorosos. Por vía endovenosa se inyectaron 0.5 mg. de fisostigmina (lenta y diluida). A los cinco minutos hubo nistagmus horizontal, disminución de la frecuencia cardíaca de 120 a 96 por minuto, movimientos de "chupeteo" y deglutorios, salivación moderada y movilización de las extremidades, a los tres minutos estaba completamente alerta, llorando y preguntando por sus padres. El despertar fue brusco y causó desconcierto en el paciente; abandonó la sala de rayos x vigilando y caminando sin ayuda. Estuvo en observación durante tres horas sin problemas subsecuentes.

#### REFERENCIAS

1. KRONFELD, P.C.: *Eserine and pilocarpine: our 100 years old allies*. Survey Ophthal. 14.:479, 1970.
2. MEYERS, E.H.; JAWETZ, E.; GOLDFIEN, A.: *Review of Medical Pharmacology*. 5th. Ed. Lange, 1976. Pág. 57.
3. GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.: *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed. español. Ed. Inter. 1974. Pág. 363.
4. DRILL, V.A.: *Farmacología Médica*. 1a. Ed. español. Ed. Prensa Med. Méx. México. 1969. Pág. 478.
5. GOTH, A.: *Medical Pharmacology*. Eight Ed. Ed. The C.V. Mosby Co. Philadelphia, 1976. Pág. 77.
6. ROSENFELD, M.G.: *Manual de terapéutica Médica*. Ed. Salvat. 1975. Pág. 421.
7. HOLZGRAFE, R.E.; VONDRILL, J.J.; MINTZ, S.M.: *Seversal of postoperative reactions to acopolamine with physostigmine*. Anesth. Analg. 52:921, 1973.
8. FORRER, G.R.; MILLER, J.J.: *Atropine coma A somatic therapy in psychiatry*. Am. J. Psychiat. 115:455, 1958.
9. SMILER, B.G. Y COL.: *Physostigmine reversal of scopolamine dilirium in obstetric patiets*. Am. J. Obstet. Gynecol. 116:326, 1973.
10. BIDWAI, A.V. Y COL.: *Reversal of Innovar-induced postanesthetic somnolence and disorientation with physostigmine*. Anesthesiology. 44:249, 1976.
11. BALMER, H.G.: *Memorias VI Congreso Mundial de Anestesiología*. México. 1976. Pág. 231.
12. BRASHARES, Z.A.; CONLEY, W.R.: *Physostigmine in drug overdose*. JACEP. 4:46, 1975.
13. LEE, J.W.; TURNDORF, K.; POPPERS, P.J.: *Physostigmine reversal of antihistamine induced excitement and depression*. Anest. 43:683, 1975.
14. LARSON, G.F.; HURLBERT, B.J.; WINGARD, D.W.: *Physostigmine reversal of reversal of diazepam-induced depression*. Anesth. Analg. 56:348, 1977.
15. HOLINGER, P.C.; KLAWANS, H.L.: *Reversal of tricyclic overdose induced central anticholinergic syndrome by physostigmine*. Am. J. Psych. 133:1018, 1976.
16. JOHNSON, P.B.: *Physostigmine in tricyclic antidepressant overdose*. JACEP. 5:443, 1976.
17. GRANACHER, R.P. Y COL.: *Physostigmine. Its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and anti-parkinson drugs*. Arch. Gen. Psychiatry. 32:375, 1975.
18. DELBERTI, J. Y COL.: *The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication*. J. Pediatr. 86:106, 1975.
19. BLITT, C.D. Y COL.: *Reversal of lorazepam delirium by physostigmine*. Anesth. Analg. 54:607, 1975.
20. ORR, R.: *Reversal of datura stramonium delirium with physostigmine: report of three cases*. Anesth. Analg. 54:158, 1975.
21. EL J. Y COL.: *Induction of severe depression by physostigmine in marihuana intoxicated individuals*. Brit. J. Addict. 68:321, 1973.
22. RUMACK, B.H.: *Anticholinergic poisoning: Treatment with physostigmine*. Pediatrics. 52:449, 1973.
23. HEISER, J.F.; GILLIN, M.: *The reversal of anticholinergic druginduced delirium and coma with physostigmine*. Am. J. Psychiat. 127:1050, 1971.
24. HOLLSTER, L.E.: *Tricyclic antidepressants (second of two parts)*. N. Engl. J. Med. 299:1168, 1978.
25. WILLIAMS, R.B.; SHERTER, C.: *Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy*. Ann. Intern. Med. 74:395, 1975.
26. COLLINS, V.J.: *Anesthesiology*. 2a. Ed. Ed. Lea & Febiger Philadelphia. 1976. Pág. 473.
27. WANG, S.F.; MARLOW, C.L.: *Treatment of phenothiazine overdose with physostigmine*. Pediatrics. 59:301, 1977.
28. LEVY, R.: *Arrhythmias following physostigmine administration in Jimson weed poisoning*. J. Amer. Coll. Emerg. Phycns. 6:107, 1977.
29. CHIN, L.S.; HAVILL, J.H.; ROTHWEEL, R.P.; BISHOP, B.G.: *Use of physostigmine in tricyclic antidepressant poisoning*. Anaesth. Int. Care. 4:138, 1976.