www.medigraphic.org.mx

ANTAGONISMO CLINICO ENTRE FISOSTIGMINA Y KETAMINA

*DR. ADALBERTO L. TORO MATOS
**DR. ALBERTO MARIO RENDÓN PLATAS
***DR. ROLANDO A. VILLARREAL GUZMÁN

RESUMEN

Se observaron las modificaciones que diferentes dosis de salicilato de fisostigmina producen en las manifestaciones cardiovasculares ordinarias, tiempo de recuperación de la conciencia, aparición del dolor quirúrgico, nistagmus, visión borrosa, manifestaciones colinérgicas, así como en la inquietud y el recuerdo de sueños y alucinaciones durante el periodo de recuperación de la anestesia ketamínica pura; con un diseño doble ciego con observación randomizada en 42 pacientes a quienes se efectuaron diversos procedimientos quirúrgicos. Pudo comprobarse que dosis de 10 mcg./Kg. de fisostigmina disminuyen significativamente el tiempo de recuperación de la conciencia y la percepción del dolor quirúrgico.

Las manifestaciones colinérgicas de salivación, náusea y vómito fueron más aparentes en los grupos que recibieron fisostigmina independientemente de la dosis, sin modificar el patrón cardiovascular de la ketamina.

Se deduce que 10 mcg./Kg. de fisostigmina son útiles y se encuentran en los mismos límites que los usados para revertir los efectos centrales de otros depresores.

SUMMARY

In a random cross-over double-blind trial, the effects of a 10, 20 and 30 μg./Kg. of physostigmine salicylate and placebo were observed in 42 patients subjects to varied surgical procedures to asses the modification on usual cardiovascular patterns, recovery time of concience, perception of surgical pain, nystagmus, blurred vision and the recall of dreams and hallucinations during recovery time, as well as cholinergic manifestations after ketamine anesthesia alone. We observed that dosis of 10 μg./Kg. of physostigmine reduce significantly the concience recovery and postsurgical pain perception times.

Cholinergic manifestations as salivation, nausea and vomiting were more apparent in the groups after physostigmine independiently of dosis with no change on cardiovascular pattern of ketamine.

We inferred that 10 μg./Kg. of physostigmine are useful, and belongs the same range as the dosage use to reversal undersirable central nervous system aftereffect of other depressants.

INTRODUCCIÓN

RECIENTEMENTE hemos demostrado que el salicilato de fisostigmina disminuye el tiempo de recuperación de la conciencia y limita los efectos psicodislépticos postanestésicos de la ketamina en voluntarios sanos,[1] lo que motivó el estudio de un grupo de pacientes en quienes se efectuaron diversos procedimientos quirúrgicos con anestesia ketamínica y estable-

*Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital Central Militar. México, D.F.
**Adjunto al Departamento de Anestesiología del Hospital Central Militar. México, D.F.
***Subjefe del Departamento de Anestesiología del Hospital Central Militar. México, D.F.

cer los límites de la dosis clínica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trataron 42 pacientes de ambos sexos entre 20 y 41 años de edad programados para cirugía con duración de 60 a 120 minutos, sin patología agregada y clasificados en el grupo I según A.S.A. y a quienes previamente se les hicieron exámenes básicos preoperatorios y además cuantificación de transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética, radiografía de tórax, electrocardiograma antes y 24 horas después de la intervención y, en su caso, prueba de embarazo.

La medicación preanestésica se efectuó a base de 20 mcg./Kg. de clorhidrato de aminóxido de atropina por vía I.V. 10 minutos antes de la intervención, la inducción se obtuvo mediante la administración de solución de ketamina al 0.1 por ciento en dextrosa, al cinco por ciento hasta administrar 1.5 mg./Kg. en un periodo de cinco minutos; al final de la infusión y con ventilación con oxígeno 100 por ciento, se administraron 0.7 mg./Kg. de succinilcolina para facilitar la intubación traqueal. El mantenimiento del estado anestésico se efectuó con la solución de ketamina procurando una administración aproximada a dos mg./Kg. de peso/hora. Se obtuvo el estado de apnea para usar respiración controlada con oxígeno al ciento por ciento con el auxilio de pancuronio en dosis inicial de 70 mcg./Kg. de peso y el 50 por ciento cuantas veces fue necesario.

Según un diseño doble ciego, los pacientes fueron asignados secuencialmente de manera aleatoria para recibir placebo o salicilato de fisostigmina por vía I.V. cinco minutos después de suprimir la infusión de ketamina. La dosis de salicilato de fisostigmina asignadas, también de manera aleatoria en el 50 por ciento de los casos correspondieron a 10, 20 o 30 mcg./Kg. para lo cual se dispuso de la presentación en ampolletas idénticas que contenían placebo o dos miligramos de salicilato de fisostigmina y que fueron marcadas sólo con letras A o B y cuyo contenido se conoció hasta el final del estudio. Los pacientes fueron distribuidos conforme con el cuadro I.

Se registraron los valores de frecuencia, presión arterial sistólica y diastólica por el método esfignomanométrico, antes de la administración de atropina, al final del estado ketamínico, después de aplicar la droga o placebo y cada 10 minutos durante 120 en el periodo de recuperación.

Se midió el tiempo del despertar según el momento en que el paciente estuvo en posibilidad de proporcionar su nombre y estaba orientado en tiempo, lugar y persona, el recuerdo de eventos transoperatorios, la duración del nistagmus y visión borrosa, el grado de salivación y la presencia de náuseas, vómitos o broncoconstricción; las manifestaciones psicodisléptcas de sueños y alucinaciones fueron obtenidas por interrogatorio durante el periodo de recuperación inmediata y 24 horas después.

Se usó la preuba X^2 (Chi cuadrado) para juzgar las diferencias en la frecuencia de la reacción y la T de Student para juzgar la significancia estadística en los valores continuos considerando los valores de P 0.05 como estadísticamente significativos. Los resultados se proporcionaron con el promedio ± la desviación estándar.

RESULTADOS

La administración preanestésica de atropina produjo un moderado, pero significativo aumento de la frecuencia cardiaca ($P < 0.05$), en tanto que las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, aunque aumentaron, no fueron significativas. ($P > 0.05$). Al final de la anestesia ketamínica se observaron modificaciones moderadas de los mismos índices en uno u otro sentido, de manera semejante en los pacientes que recibieron el anticolinesterásico y en los no tratados (<0.05) (cuadro II).

El tiempo de recuperación de la conciencia en las personas que recibieron placebo fue de 41.42 ± 8.08, 50 ± 16.90 y 55.7 ± 17.61 con el volumen placebo correspondiente a 10, 20 y 30 mcg., mientras que en los pacientes tratados

CUADRO I

Grupo	Subgrupo	Casos	Dosis
I 14 pacientes	Amp. "A" Amp. "B"	1 — 7 8 — 14	Cantidad correspondiente a 10 mcg./Kg.
II 14 pacientes	Amp. "A" Amp. "B"	15 — 21 22 — 28	Cantidad correspondiente a 20 mcg./Kg.
III 14 pacientes	Amp. "A" Amp. "B"	29 — 35 36 — 42	Cantidad correspondiente a 30 mcg./Kg.

CUADRO II. MODIFICACIONES EN LOS DATOS CARDIOVASCULARES AL FINAL DE LA ANESTESIA KETAMINICA

	10 mcg./Kg.	20 mcg./Kg.	30 mcg./Kg.
FRECUENCIA CARDIACA			
Fisostigmina	104 — 108	92 — 101	92 — 107
Placebo	77 — 88	96 — 99	88 — 91
PRESION ARTERIAL SISTOLICA			
Fisostigmina	122 — 129	150 — 140	132 — 142
Placebo	123 — 127	147 — 137	131 — 124
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA			
Fisostigmina	80 — 82	91 — 85	84 — 84
Placebo	83 — 83	94 —94	82 — 75

Promedios no significativos P > 0.05

con fisostigmina estos valores se redujeron a 11.42 ± 1.71, 17.14 ± 7 y 15.75 ± 4.95; diferencias que fueron muy significativas (P < 0.0001) (figura 1). La percepción del dolor quirúrgico se manifestó con los grupos placebo a los 37.1 ± 13.85, 40 ± 17.73 y 40 ± 25.07, en tanto que en los tratados con fisostigmina el tiempo se redujo 11.4 ± 3.50, 15.71 ± 4.95 y 15.75 ± 4.95 respec-

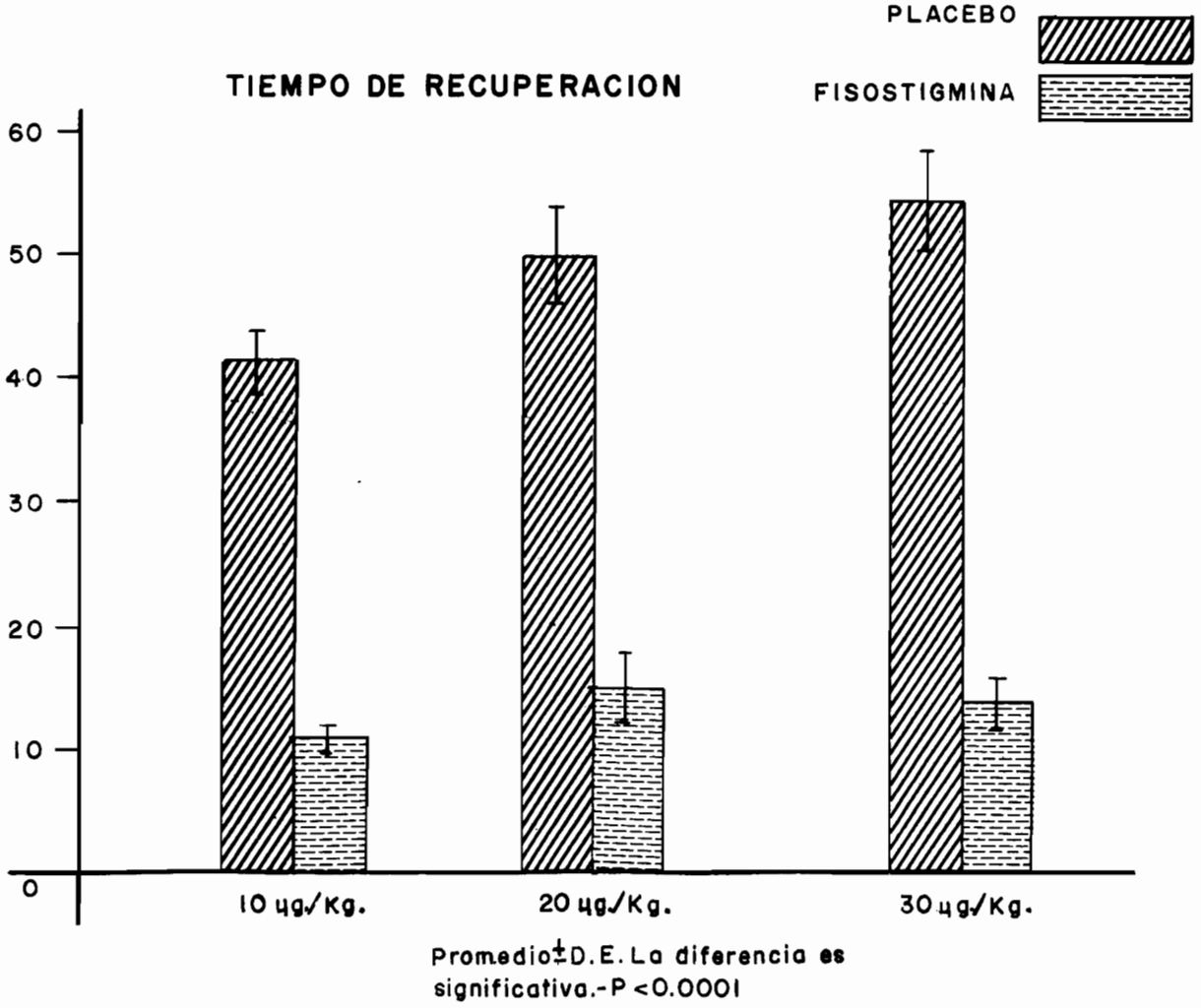


Figura 1.

tivamente, diferencias igualmente significativas ($P < 0.05$) (figura 2).

En los primeros 30 minutos fue más aparente la presencia de nistagmus en los grupos tratados con fisostigmina 85, 85 y 100 por ciento y de 28, 42 y 42 por ciento con placebo. La visión borrosa se conservó en ambos grupos durante 30 minutos después de recuperación de la conciencia.

Las manifestaciones colinérgicas de salivación, náuseas y vómitos fueron más aparentes en los grupos que recibieron fisostigmina independientemente de la dosis, 90.3 y 80.6, 61.2 y 28 y 52 y 9.33 por ciento respectivamente. En ninguno de los pacientes del estudio se observaron fenómenos de broncoconstricción. Los signos de inquietud al recuperar la conciencia fueron menores, aunque no significativamente en los grupos tratados ($P > 0.05$).

El recuerdo de sueños y alucinaciones fue semejante en ambos grupos.

COMENTARIOS

Como se ha establecido en comunicación anterior, la administración de salicilato de fisostigmina en individuos sanos en estado ketamínico es capaz de disminuir significativamente el tiempo de recuperación de la conciencia.[1] En esta ocasión la observación fue ampliada a 42 pacientes de ambos sexos, de 20 a 41 años (promedio 30.28) con peso entre 40 y 90 kilogramos (promedio 66 Kg.) sometidos a intervenciones quirúrgicas diversas con duración promedio de 92.8 minutos y que recibieron como único agente anestésico perfusión de ketamina con una dosis promedio total de 379.7 (4.09 mg./Kg./hora) y en donde nuevamente pudo observarse reducción en la recuperación de la conciencia de manera muy significativa, la reversión del estado ketamínico con fisostigmina condujo a la percepción más pronta del dolor quirúrgico independientemente de la dosis ad-

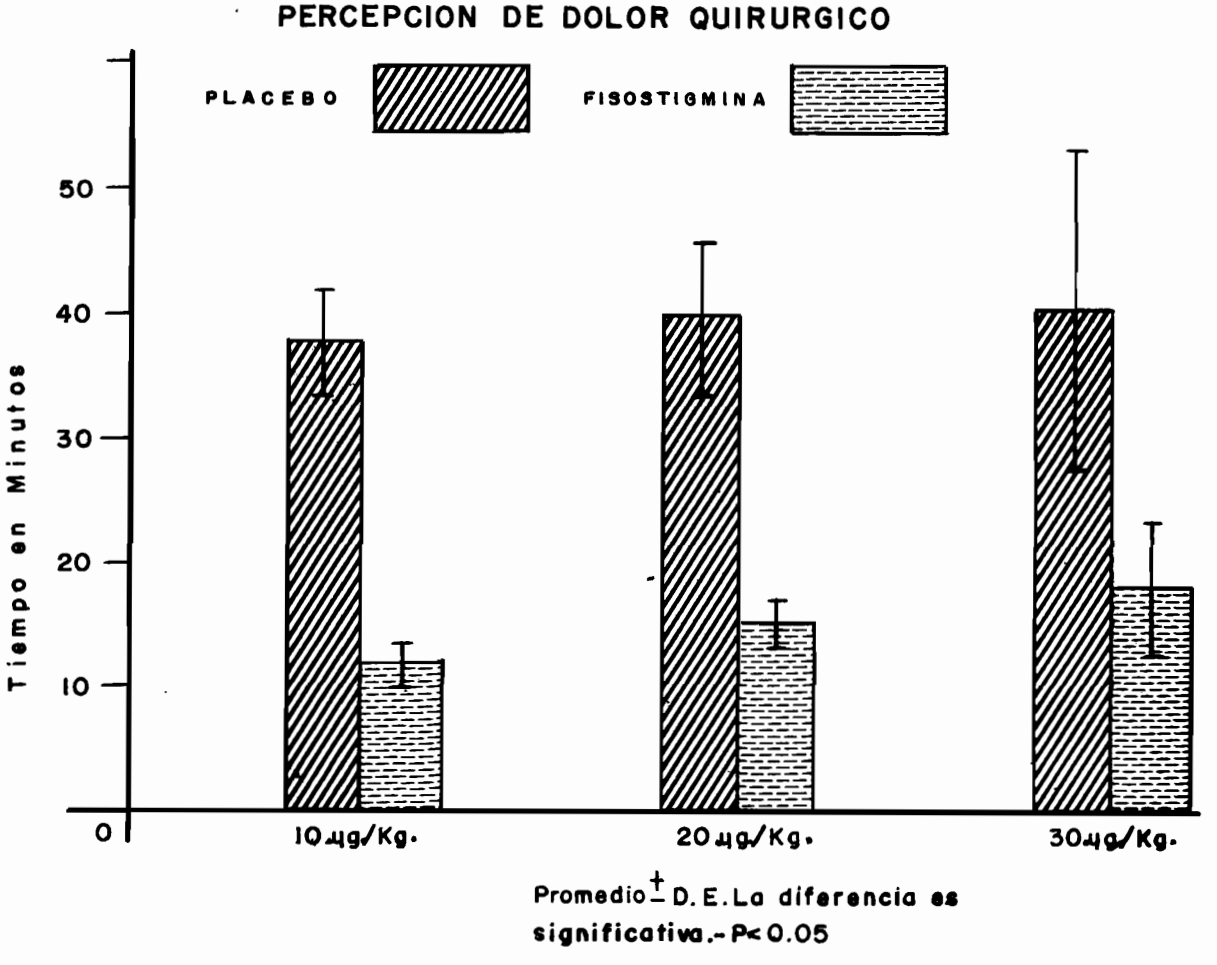


Figura 2.

ministrada, lo que deberá ser investigado de manera intencionada, ya que Lawrence y Livingston encontraron prevalencia del efecto antinociceptivo con disminución de la anestesia ketamínica en el animal de experimentación.[2]

Aunque Drummnond y colaboradores no encontraron efecto antagonista y aun sinergismo entre ketamina y salicilato de fisostigmina en pacientes a quienes se hizo legrado uterino con duración promedio de 10 minutos[3] seguimos pensando que algunos fármacos depresores del sistema nervioso central son capaces de inhibir el efecto de diversos neurotransmisores, entre ellos la acetilcolina deteriorando la formación de segundos mensajeros intracelulares,[4, 5] y el anticolinesterásico que supera la barrera hematoencefálica revierte por un mecanismo colinérgico los eventos bioquímicos interferidos por el anestésico.[6]

Conforme con los resultados, el efecto antagónico se obtuvo con dosis tan pequeña como 10 mcg./Kg., semejante a la informada por Bidwai para revertir la somnolencia postanestésica inducida con diacepam;[7] igual que estos autores, las manifestaciones colinérgicas indeseables se hacen más evidentes conforme se incrementa la dosis.

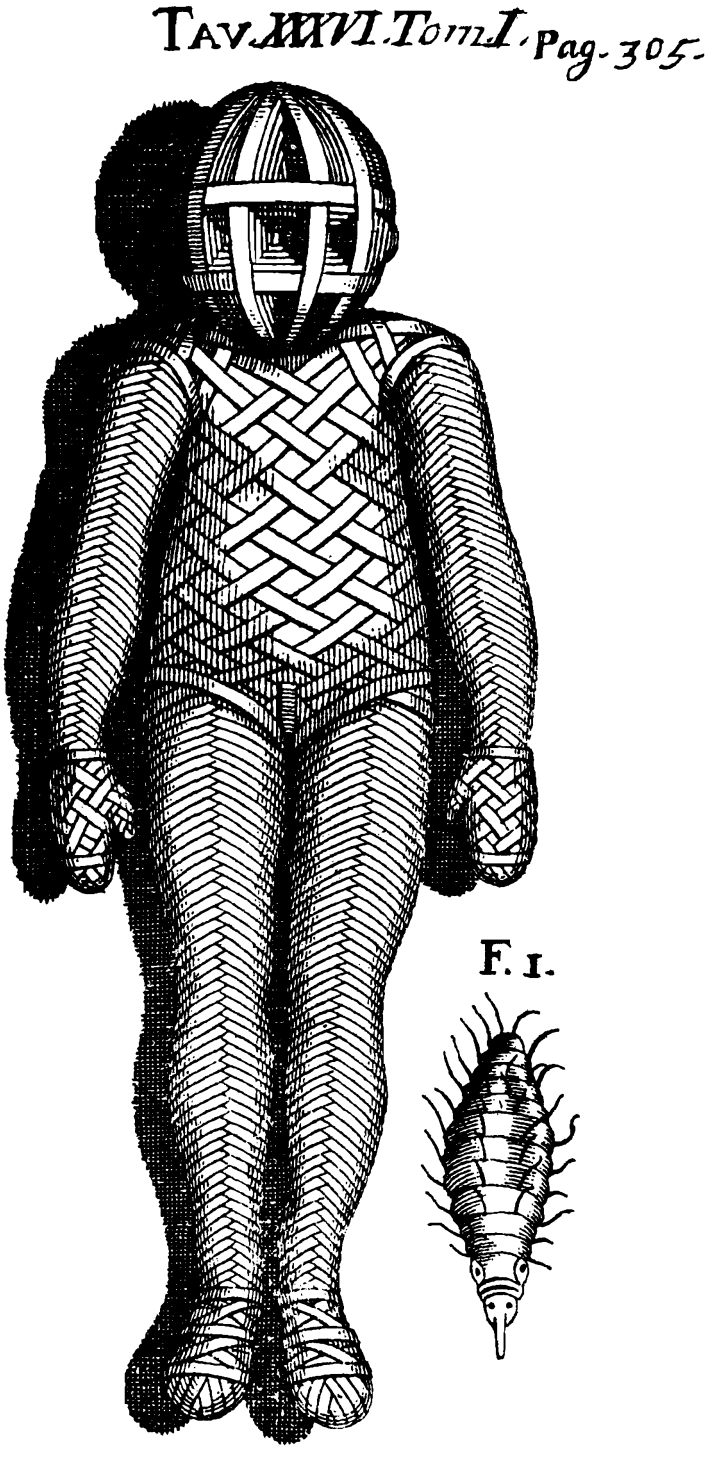
El hecho de que el nistagmus aparezca en la etapa de recuperación más pronto en los grupos que recibieron fisostigmina, es posible explicarlo por algún antagonismo entre la droga anticolinesterásica y el curare; no así la prevalencia de la visión borrosa residual durante la emersión ketamínica en los individuos tratados.

Las manifestaciones de inquietud fueron menores y más controlables en el grupo tratado porque son susceptibles de establecer comunicación más temprana, aun cuando esta menor frecuencia no haya sido significativa. El recuerdo de sueños y alucinaciones no se modificó seguramente porque el antagonista no es capaz de eliminar el recuerdo de estos eventos cuando no se administran drogas amnesiantes.[8]

Aunque la administración de atropina produjo un incremento moderado pero significativo de la frecuencia cardiaca al inicio de la intervención, los datos cardiovasculares como reacción a la administración de fisostigmina no tuvieron las modificaciones que se observan cuando se usa sin existencia de dolor, situación que permite ser usada con seguridad aun en dosis tan grandes como 30 mcg./Kg.[1]

REFERENCIAS

1. COL. TORO-MATEOS, A.; MAJ. RENDÓN-PLATAS, A.M.; AVILA-VALDEZ, E. ET AL.: *Physostigmine antagonizes ketamine.* Anesth. Analg. *59:*764, 1980.
2. LAWRENCE, D.; LIVINGSTON, A.: *The effect of physostigmine and neostigmine on ketamine anaesthesia and analgesia.* British. J. Pharmacol. *67:*426, 1979.
3. DRUMMON, J.C.; BREBNER, J.; GALLOON, S. ET AL: *A randomized evaluation of the reversal of ketamine by physostigmine.* Canad. Anaesth. Soc. J. *26:*288, 1979.
4. NAHRWOLD, M.L.: *Cycle nucleotides and anesthesia.* 29th. Annual Refresher Course Lectures. A.S.A. *32:*226, 1978.
5. COHN, ML.; COHN, M.; TAYLOR, F.H. ET AL.: *A direct effect of the dibutyryl cyclic AMP on the duration of narcosis induced by sedative, hypnotics, tranquilizers and anesthetic drugs in the rat.* Neuropharmacology. *14:*483, 1975.
6. WINTERS, W.D.; KOTT, R.S.: *Neuropharmacological interaction between ketamine and physostigmine, diazepam or propanolol.* Proc. West Pharmacol. Soc. *19:*232, 1976.
7. BIDWAI, A.; STANLEY, T.A.; ROGER, C. ET AL: *Reversal of diazepam induced postanesthetic somnolence with physostigmine.* Anestehsiology. *51:*256, 1979.
8. FREUCHEN, I.; STERGAARD, J.; KUHLK, J.B. ET AL: *Reduction of psichotomimetic side effects of ketamine by flunitrazepam.* Acta Anesthesiol. Scand. *20:*97, 1976.



VALLISNIERE, Antonio (1661-1730). Opere fisicomediche stampate e manoscritte raccolte da Antonio suo figliuolo.

UNICA EDICION de las obras coleccionadas de Vallisniere, incluyendo considerable material impreso por primera vez. Fundamentalmente el autor hizo aportaciones importantes a la anatomía comparativa, geología, parasitología y a la controvertida generación espontánea. En anatomía comparativa formuló monografías precursoras sobre el avestruz (1712), la rana verde arborícola y el camaleón, describiendo en este último su mecanismo protector de coloración.

Continuando el trabajo de Redi sobre parasitología (1668, 1684) Vallisniere demostró que las larvas de las agallas se originan en huevos depositados en las plantas (1700). Comparó ese proceso, así como el de infección de las plantas debido a áfidos (pulgones) a la transmisión misma de la enfermedad.