

EVALUACION DE LA REVERSION DE LOS EFECTOS CENTRALES DE LA KETAMINA CON SALICILATO DE FISOSTIGMINA

DR. HORACIO PIZARRO SUÁREZ
DR. HUGO SOLORIO CANO
DR. CARLOS OLIVAS ZÚÑIGA

RESUMEN

Se hizo un estudio de la acción del salicilato de fisostigmina para revertir los efectos de la ketamina, en pacientes adultos de 18 a 40 años de edad de ambos sexos y con clasificación del ISSSTE superior a 10 y ASA I-II. A los pacientes se les efectuaron estudios de laboratorio antes de la anestesia y con medicación se les proporcionó solo atropina.

El tratamiento anestésico se hizo con ketamina por vía endovenosa en dosis de 2 mg. por Kg. de peso. Como relajantes musculares se usaron succinilcolina y bromuro de pancuronio. Se aplicaron 2 mg. de salicilato de fisostigmina por vía endovenosa hasta recuperar el estado de alerta.

Se anotan los resultados y se concluye que la ketamina es un anestésico general que produce un buen estado de analgesia pero tiene el inconveniente de producir sueños desagradables y alucinaciones. Hipotéticamente puede decirse que la fisostigmina revierte los efectos de la ketamina.

SUMMARY

An study was made regarding the physostigmine salicilate action in order to reverse the effects of ketamine in adult patients from 18 to 40 years old, both sexes, and with and ISSSTE grading above 10 and ASA I-II. The patients underwent laboratory tests before anaesthesia and as a drug they were only given atropine.

The anaesthetical treatment was carried on with ketamine by endovenous via with a dose of 2 mg./kg. weight. As muscular relaxing agents succinylcholine and pancuronium bromide. Two mg. of phisostigmine salicilate were given by endovenous via up to the recovery of consciousness.

The results are pointed out and the conclusion is reached in the sense of ketamine being a general anaesthetic producing a good analgesic state, but having the negative side of producing disagreeable dreams and hallucinations. Hypothetically one may say that physostigmine reverses the effects of ketamine.

INTRODUCCIÓN

EL salicilato de fisostigmina es un alcaloide extraído del haba de calabar, semilla de una planta trepadora leñosa, *Phisostigmin venenosum*. También ha sido sintetizada química-

mente. Ha sido usada en oftalmología como agente miótico desde la mitad de siglo XIX, desde antes que existiera el conocimiento de las enzimas colinesterásicas. La fisostigmina es un medio valioso de investigación para el estudio de los fenómenos colinérgicos. Su estructura

química fue dilucidada por Stedman y Barger en 1925. Es absorbida por el aparato gastrointestinal así como otras mucosas y membranas; la fisostigmina penetra fácilmente la barrera hematoencefálica, por lo que su distribución en el organismo es muy amplia.

Todos los sistemas que normalmente producen y reaccionan a la acetilcolina son afectados por la fisostigmina. En cada uno de estos lugares, después de la administración de cantidades adecuadas de fisostigmina, la acumulación resultante del transmisor ocasiona una estimulación colinérgica intensa.

Está considerado como un agente colinesterásico reversible, formando un complejo transitorio en la superficie de la enzima de modo muy semejante al de la acetilcolina. Según esto, los inhibidores de esta clase compiten con la acetilcolina por los lugares activos de la enzima. La configuración química de los dos inhibidores reversibles clásicos, fisostigmina y neostigmina sugiere una semejanza con la acetilcolina en su estructura química. Al igual que el grupo carbonilo de la acetilcolina, el grupo carbonilo de la fisostigmina se une al sitio estéril de la enzima. Sin embargo, los inhibidores difieren de la acetilcolina en que no son degradados rápidamente por la enzima.

Después de la inhibición de las colinesterasas, las acciones de la fisostigmina en el ojo son muy intensas, producen miosis y una parálisis de los músculos de la acomodación, y disminución de la presión intraocular por lo que en algún tiempo fue usada para el tratamiento del glaucoma de ángulo estrecho. El drenado del humor acuoso es mejorado por un efecto mecánico que resulta de la contracción de los músculos del esfínter del iris, ya que la red trabecular se aparta del ángulo.

Al igual que los agentes colinomiméticos, la fisostigmina aumenta el tono y la movilidad del aparato gastrointestinal y ha sido usada para tratar la atonía del intestino y la vejiga. A grandes dosis paraliza el músculo estriado por el mecanismo de acción mencionando previamente (inhibición de la colinesterasa y la acumulación resultante de acetilcolina en la unión neuromuscular). Por este mecanismo la fisostigmina antagoniza el bloqueo de la transmisión neuromuscular producido por el curare, ya que éste bloquea la transmisión al competir con la acetilcolina en los sitios receptores de la placa neuromuscular.

Después de su aplicación, la fisostigmina produce una descarga nerviosa única y tiene por resultado no sólo potenciales de acción ortodrómicos y repetitivos en el músculo. En desacuerdo con la interpretación de este fenómeno, se refleja un aumento de la acetilcolina li-

berada por la terminación nerviosa y la estimulación de las mismas por la acetilcolina.

Existen algunas drogas que pueden ser revertidas por la fisostigmina. Así pues, ha sido empleado con buen éxito para manifestaciones de toxicidad inducida por varios agentes anticolinérgicos como la atropina, escopolamina, denominado por Longo originalmente con el término de "Síndrome Anticolinérgico Central" estando caracterizado por confusión, agitación, fatiga, alucinaciones, disartria, ataxia, delirio, estupor y eventualmente coma. El tratamiento de este síndrome ha sido corregido con la administración de fisostigmina parenteral; la vía I.V. ha sido preferida con dosis de 1 a 2 mg. de fisostigmina repartidas en una a dos horas, siendo posible que el paciente regrese a su estado de alerta después de un pequeño lapso.²

En el caso de los tranquilizantes con propiedades anticolinérgicas como las fenotiacinas y las butirofenonas, el mecanismo de reversión de la fisostigmina puede ser el mismo del de las drogas anticolinérgicas.³

Foster Larson informa cuatro casos representativos de diversas situaciones clínicas, donde la fisostigmina revierte la depresión inducida por el diacepam.⁴ El diacepam es una droga muy útil y considerada como muy segura, no obstante, el delirio inducido a veces hasta por dosis pequeñas de diacepam pueden poner en peligro la vida, produciendo paro respiratorio y coma, estos eventos tienden a ocurrir en personas de edad proveya o en personas debilitadas. Los casos que refiere Foster fueron individuos que por tener estado de ansiedad considerable se les administró diacepam para tranquilizarlos y aparecieron alteraciones respiratorias en uno de ellos, paro respiratorio y estado de inconsciencia en otro, con la administración de fisostigmina en dosis de 1.5 mg. promedio por vía endovenosa, recuperaron el estado de alerta. Bernards⁶ ha sugerido que la propiedad antidoto que tiene la fisostigmina para varios tranquilizantes, incluyendo el diacepam, puede ser debido a una propiedad no específica analéptica de la fisostigmina. Hasta que el mecanismo de acción del diacepam se conozca, la acción de la fisostigmina en la reversión de éste es puramente especulativa.

Douglas⁹ encontró que la fisostigmina revierte la sedación de parturientas tratadas con solución lítica para producir analgesia y amnesia. Utilizando dosis de 50 mg. de meperidina, 20 mg. de promazina y 0.6 mg. de escopolamina administrados I.V. durante el período de parto. Se administró fisostigmina inmediatamente después de el cierre de la episiotomía y las pacientes despertaron en un promedio de 7.5 minutos + 12 minutos comparados con el grupo

control que no recibió fisostigmina que fue de 137 minutos + 49 minutos.

En 1977 Balmer y Wyte describen un antagonista de la ketamina por medio de la fisostigmina⁷ produciendo un despertar sin trastornos psicológicos. Brebner y Hadley en 1976 experimentaron con fisostigmina para los efectos adversos anestésicos.⁸

Efectos colaterales

Salivación, sudoración; en grandes dosis, fasciculaciones y en ocasiones convulsiones y bradicardia. Green¹⁰ informó latidos ectópicos transitorios secundarios a la administración de fisostigmina en uno de 31 pacientes. El pulso irregular de algunos pacientes es un fenómeno que posiblemente manifieste el hecho que las drogas anticolinesterásicas pueden aumentar el tiempo de conducción del corazón. También pueden causar un periodo P-R prolongado, inversión de la onda P, aumento de los complejos QRS y aumentar la altura de la onda T.

Planteamiento del problema

La ketamina es un anestésico general útil, pero por su mecanismo de acción provoca una serie de fenómenos indeseables, que ocasionan al paciente un estado de angustia y de desagrado durante el periodo postoperatorio. Tiene varios años en la práctica de la anestesia sin poder evitar adecuadamente los efectos alucinatorios y al despertar prolongado. Se ha tratado

de anular dichos efectos administrando benzodicepínicos antes que la ketamina. Por tal motivo se tratará de revertir dichos efectos con salicilato de fisostigmina.

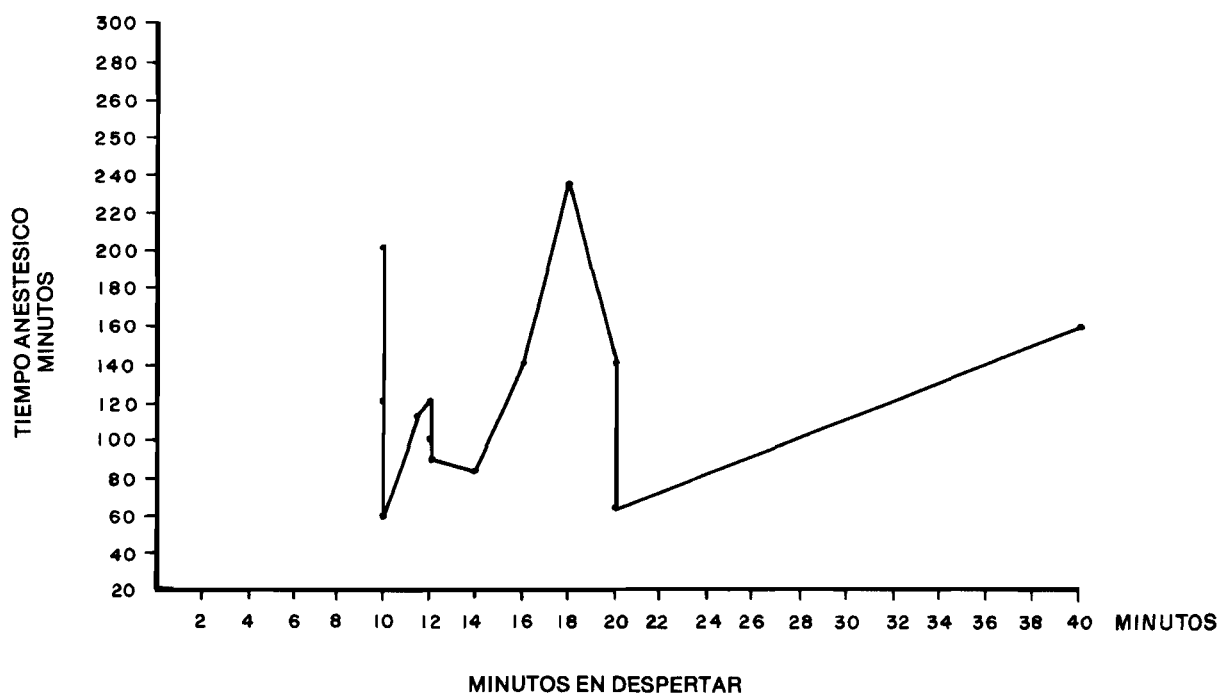
Núm. de pa- cientes	Edad en años	Dosis t. de fisos- tigmina	Dosis t. de keta- mina	Tiempo anesté- sico	Res- puesta al dolor	Desper- tar
1	32	2 mg.	3.75 mg.	16.5 min.	7 min.	10 min.
2	38	1	150	45	3	20
3	18	2	300	120	5	15
4	18	2.3	310	100	4	12
5	33	2.5	250	120	5	20
6	31	2.5	180	100	3	10
7	20	2	200	90	7	12
8	40	2.5	320	190	6	18
9	24	2.5	220	120	5	16
10	29	3.5	460	140	8	40
11	18	1.75	175	80	4	13
12	18	2	200	85	5	11
13	34	1.5	200	70	7	15
14	37	1	100	35	5	10
15	18	2	200	100	8	13

MATERIAL Y MÉTODO

Se trabajará con una muestra de pacientes adultos de 18 a 40 años de edad de ambos sexos. Individuos con enfermedad no orgánica o enfermedad localizada que no produzca una alteración sistémica y que el tipo de operación no altere la evaluación de su estado físico.

Con clasificación del ISSSTE superior a 10 y ASA I-II.

RELACION ENTRE TIEMPO ANESTESICO Y TIEMPO EN DESPERTAR



Cada paciente tuvo una hoja donde se llevó su control y la recolección de datos que a continuación se describen.

Se excluyeron los pacientes que tenían una personalidad problemática o una experiencia desagradable con el uso de la ketamina.

A los pacientes se les practicarán estudios de laboratorio previamente al acto anestésico, cuidando que se encuentren dentro de límites normales y serán, biometría hemática, química, sanguínea, urea, creatitina y ácido úrico.

Como medicación anestésica se les proporcionará sólo atropina valorando su estado de conciencia antes de iniciar la anestesia.

El tratamiento anestésico se hizo con ketamina por vía endovenosa, se diluyó en solución de dextrosa al cinco por ciento. La dosis usada será de dos mg./Kg, de peso utilizando microgotero.

La anestesia se complementará con oxígeno, óxido nítrico en proporción de 40 a 60 por ciento, respiración controlada. Como relajantes musculares se usaron succinilcolina y bromuro de pancuronio.

Valoración postquirúrgica

Se medirá el tiempo de la anestesia, igual que la dosis total del fármaco utilizada. Se ana-

lizarán los efectos centrales residuales de la ketamina y se evaluará el estado de conciencia (sedado, excitado, estuporoso, alerta). A cada paciente se le practicará un estímulo nociceptivo con una aguja y se valorará su estado de sensibilidad.

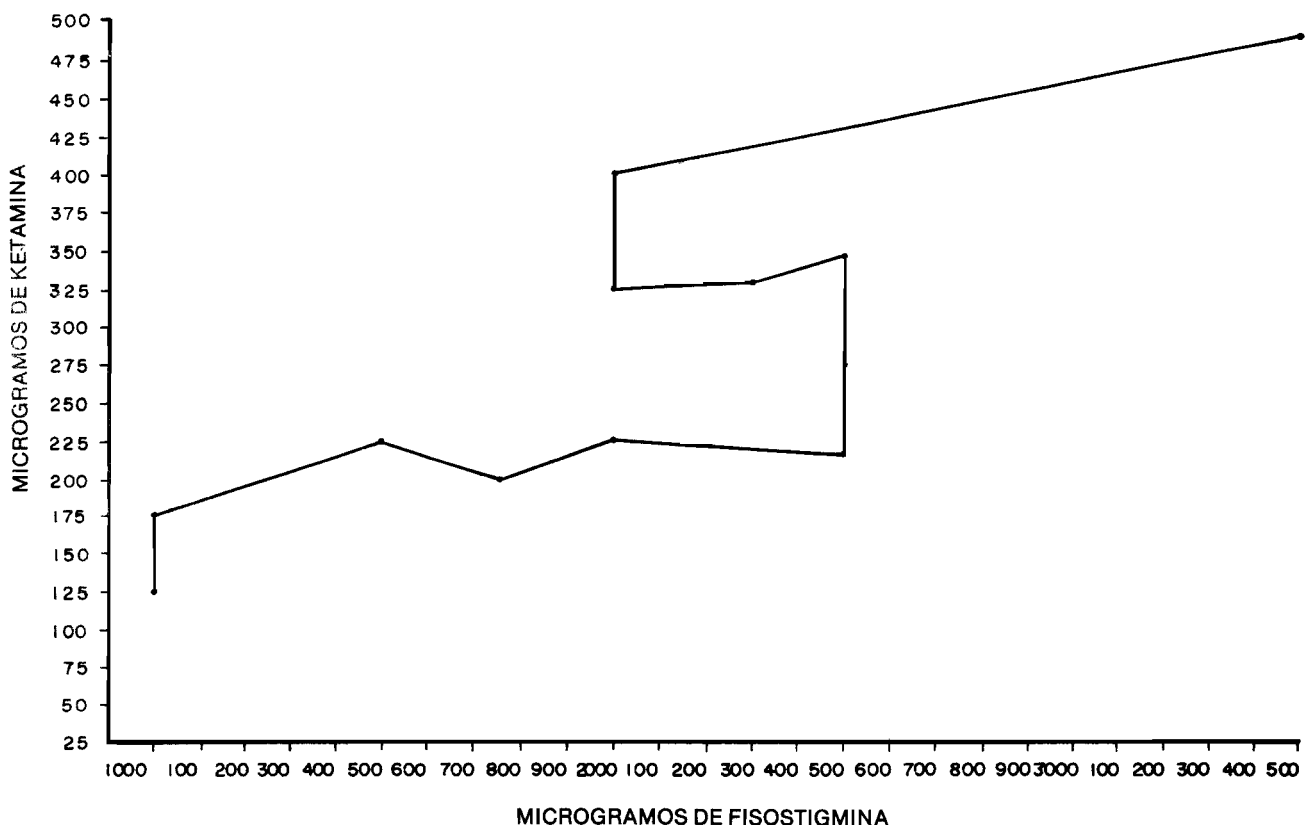
Se aplicarán ampulas de salicilato de fisostigmina por vía endovenosa lentamente (ámpulas de 2 mg.) Durante la administración se estará evaluando el estado de conciencia del paciente hasta que recupere su estado de alerta o aparezcan signos colinérgicos, se controlarán por monitor la frecuencia cardíaca y la presión arterial y se cuantificará la dosis de fisostigmina.

Se cuantificará el tiempo que transcurrirá desde el inicio de la reversión de la anestesia hasta que recupere el estado de alerta.

Como antídoto para la fisostigmina se utilizará sulfato de atropina.

Para valorar la homogeneidad de los casos, se practicará un interrogatorio a los pacientes respecto a los efectos indeseables como recuerdos, sueños desagradables, pesadillas, veinticuatro horas después de la anestesia. Los datos obtenidos se analizarán estadísticamente.

RELACION DE DOSIS KETAMINA Y FISOSTIGMINA



RESULTADOS

Se trató un total de 15 pacientes de ambos sexos, con edades que variaron entre 18 y 40 años, con clasificación ISSSTE superior a 10 puntos y ASA I-II. Al llegar a quirófano los pacientes se encontraron angustiados y cooperadores, dos de ellos tranquilos. Se les administró atropina en dosis de 10 microgramos/Kg. de peso para evitar las secreciones producidas por la ketamina; 30 min. después se inició la inducción con bolo endovenoso de ketamina, después se utilizó pancuronio en dosis de 70 a 80 microgramos por/Kg. de peso y succinilcolina en dosis de 700 microgramos a un mg. por Kg de peso.

Se practicó intubación continuándose con presión positiva intermitente. Utilizándose flujos de óxido nitroso a razón de 40 cc./Kg. de peso y oxígeno a 30 cc./Kg. de peso, en un sistema semicerrado.

Después de la inducción, las cifras tensionales aumentaron un poco, igualándose las cifras al poco tiempo con las que llegaron a quirófano. Después se continuó con ketamina goteada diluida en dextrosa al cinco por ciento en proporción de 0.1 por ciento.

Durante el transanestésico sólo se observó a un paciente que tuvo diaforesis profusa, pero no se encontró aumento de la presión arterial ni de la frecuencia cardíaca.

Al terminar la administración de la ketamina se observó en algunos pacientes nistagmus horizontal y en otros vertical. Al administrar la fisostigmina los pacientes pasaban de un estado de sedación profunda a un estuporoso y algunos a excitatorio, antes de alcanzar el estado de alerta.

Después de administrar un promedio de 242 mg. de ketamina I.V. por paciente, con un promedio de tiempo anestésico de 70 min. La dosis promedio de salicilato de fisostigmina usada para cada paciente fue de 2.07 mg. Se encontró que un miligramo de fisostigmina revirtió 116 mg. de ketamina. El promedio de despertar de cada paciente fue de 13.9 minutos después de administrar la fisostigmina; la reacción promedio al dolor fue de 5.8 minutos.

El aumento de la salivación se notó en once pacientes, sin tener algún problema.

Después de administrada la fisostigmina se practicó un interrogatorio simple, así como a la hora y a las 12 horas. Seis pacientes refieren haber alucinado, uno de ellos escuchó voces y cinco vieron luces de colores e imágenes de los cuales cuatro fueron sueños desagradables.

Se observó una paciente de 19 años de edad con un tiempo anestésico de dos horas 20 minutos, con una dosis total de ketamina de 460 minutos, que tuvo un despertar prolongado, sin poder ser revertidos los efectos centrales de la ketamina con fisostigmina, administrándose un total de ésta de 3.5 mg., lentamente; hubo bradicardia de 60 por minuto, por lo que se administró 0.3 de sulfato de atropina para ser revertida. La paciente se encontraba excitada, con estado nauseoso, con alucinaciones desagradables durante 35 minutos, por lo que se decidió administrar dehidrobenzoperidol I.V., con lo que desapareció el estado de excitación y se durmió.

CONCLUSIONES

La ketamina es un anestésico general que produce un buen estado de analgesia. Su estado anestésico ha sido denominado como anestesia disociativa. Tiene el inconveniente de producir un despertar prolongado, sueños desagradables y alucinaciones.

Los agentes anticolinesterásicos como la neostigmina, fisostigmina inhiben la hidrólisis de la acetilcolina por las colinesterásicas, permitiendo una acción más prolongada de la acetilcolina en la sinapsis.

Es parecida a la neostigmina, pero la fisostigmina atraviesa la barrera hematoencefálica y rápidamente afecta la sinapsis en el SNC.

Los anticolinesterásicos pueden causar bradicardia por efectos muscarínicos. Se ha usado con buen resultado la fisostigmina para revertir los efectos secundarios de escopolamina, fenotiazinas, antidepresores tricíclicos y diacepam. Una hipótesis sería que la fisostigmina revierte los efectos de la ketamina.

REFERENCIAS

1. MA. OHTANI, KIKUCHI, H.; HITAHATA, L.: *Effects of ketamina on nociceptive cells in medial medulary reticular formation of de cat.* Anesthesiology. 51:414, 1979.
2. LONGO, V.: *Behavioral and electroencealographic effects of atropine and related compounds.* Pharmacol. Rev. 18:965, 1966.
3. ROBERT, E.; HOLZGRAFE, H.: *Reversal of postoperative reactions to scopolamine with physostigmine.* Anesthesia and Analg. 52:317, 1973.
4. FOSTER LARSON, G.: *Physostigmine reversal of diazepam-induced depression.* Anesthesia and Analg. 56:512, 1977.
5. MANOQUERRA, A.S.; RUIZ, E.: *Physostigmine treatment of anticholinerglo poisoning.* J. Am. Coll. Emerg. Phys. 5: 125, 1976.
6. BERNARDS, W.: *Case history number 74: Reversal of phenothiazine induced coma with physostigmine.* Anesth. and Analg. 52:938, 1973.

7. GOODMAN, L.; GILMAN, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. Fourth Edition. The Macmillan Co. New York. 1970. Pág. 719.
8. JAE-HWAN LEE: *Physostigmine reversal of antihistamine-induced excitement and depression*. *Anesthesiology*. 43:595, 1975.
9. DOUGLAS, B.; SMITH, S.: *Physostigmine reversal of sedation in parturients*. *Anesthesia and Analgesia*. 55:166, 1975.
10. GREENE, L.: *Physostigmine treatment anticholinergic-drug depression in postoperative patients*. *Anaesth. Analg.* 50:222, 1971.
11. BALMER, H.G.R.; WYTE, S.R.: *Antagonism of ketamine by physostigmine*. *Br. J. Anaesth.* 49:510, 1977.
12. RICH, A.: *Origin of ASA Classification*. *Anesthesiology*. 51:170, 1979.
13. MARTÍNEZ AGUIRRE, E.: *Anestesia balanceada con ketamina por infusión continua para procesos quirúrgicos intraabdominales*. *Excerpta Med.* 587:88, 1976.
14. HITAHATA, L.; ARTHUR, T.: *Lamina-specific suppression of dorsal-horn unit activity by ketamine hydrochloride*. *Anesthesiology*. 38:677, 1973.
15. KENNETH, Y.; SUNEW, R.G.; HICKS, R.: *Effects of neostigmine and piridostigmine on duration of succinylcholine action and pseudocholinesterase activity*. *Anesthesiology*. 49:188, 1978.
16. DONALD, F.; NGAI, S.H.: *A possible mechanism of ketamine induced analgesia*. *ASA Abstracts. Anesthesiology*. 51:181, 1979.
17. PEKOE, G.M.; SMITH, D.: *Ketamine analgesia: mediation by amine and endogenous opiate process*. *ASA Abstracts. Anesthesiology*. 51:75, 1979.