

REVERSION DE KETAMINA POR FISOSTIGMINA

*DR. FRANCISCO SALINAS ARCE

**DRA. MA. DEL CARMEN DÍAZ COUDER MUÑOZURI

RESUMEN

Se informan los resultados de un estudio hecho para investigar los efectos de reversión de la fisostigmina en la anestesia con ketamina en infusión continua. El estudio se efectuó en 20 pacientes de ambos sexos, de 15 años en adelante a quienes se intervino quirúrgicamente y el tratamiento anestésico se hizo con ketamina en infusión continua. El estudio se efectuó en dos grupos de 10 pacientes cada uno, en el primero no se usó fisostigmina y en el segundo se aplicó este medicamento al terminar la cirugía. Se anotan los resultados en los dos grupos respecto a las variantes de tensión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma, valoración de Aldrete, recuperación y efectos colaterales y se concluye que, la diferencia observada en el tiempo de recuperación después de la aplicación de la fisostigmina no es estadísticamente significativa, por lo que se sugiere continuar el estudio con una muestra mayor que proporcione resultados más representativos.

SUMMARY

Information is given on a study carried out to find out about the reversion effects of physostigmine in ketamine anaesthesia by continual infusion. The study included twenty patients, male and female, both sexes, from 15 years old up, all of which underwent surgical operation. The anaesthetical treatment was effected with ketamine in continual infusion. There were two groups of ten patients each in this study. The first group did not use any physostigmine. This drug was used with the second group during surgery. The results within the two groups are pointed out in relation to the changes of arterial pressure, cardiac frequency, electrocardiogram, Aldrete's evaluation, recovery and side effects. The conclusion is reached in the sense that the difference noted in the recovery time after the application of the physostigmine ion is not statistically significant, for which reason it is suggested to continue the study with a larger sample which may furnish more representative results.

INTRODUCCIÓN

La anestesia endovenosa ha tenido una mayor aceptación en los últimos años por la mayoría de los anestesiólogos. Entre las ventajas de esta técnica se describe su inicio de acción rápida, la facilidad de administración y el mayor control de la dosis administrada.¹ Entre

sus desventajas, se ha encontrado el mayor tiempo de recuperación en comparación con los anestésicos inhalatorios, ya que la metabolización de casi todos los anestésicos endovenosos es por el hígado y su eliminación por el riñón.² Para evitar esto, se ha recurrido a sustancias con propiedades antagonistas de estos fármacos como la naloxona para los morfínicos.³

*Coordinador Nacional de Anestesiología del ISSSTE. México, D.F.

**Residente de segundo año del Servicio de Anestesiología del Hospital López Mateos, ISSSTE. México, D.F.

La Ketamina ha sido una droga ampliamente estudiada y su uso en perfusión continua ha probado tener beneficios en los pacientes adecuados.^{3, 4} Entre sus características se encuentra que tiene una vida media plasmática de dos horas, la conciencia se recupera de 10 a 15 minutos después de la administración de una dosis intravenosa única y la dosis repetidas prolongan el tiempo de recuperación.⁵

El conocimiento acerca de la reversión de la ketamina por la fisostigmina, aparecido en la literatura recientemente, nos llevó a plantear el presente trabajo.

La fisostigmina, una amina terciaria que puede penetrar la barrera hematoencefálica, a diferencia de las anticolinesterasas usadas ordinariamente,⁶ ha sido estudiada por su efecto al revertir el síndrome colinérgico^{7, 8, 9} que fue descubierto por Longo¹⁰ y quien describió sus manifestaciones en el sistema nervioso central. Esto incluye confusión, disturbios en la memoria, alucinaciones visuales y auditivas, agitación, disartria, delirio, estupor y coma. Posteriormente se observó que además las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos pudieran también tener una acción central anticolinérgica^{11, 12} que se revertía también con la fisostigmina. Adicionalmente se ha informado reversión del efecto sedante producido por diazepam,^{13, 14} droperidol,¹⁵ antihistamínicos¹⁶ y halotano.¹⁷ Entre los estudios efectuados para aclarar esta acción de la fisostigmina, se ha encontrado que los anestésicos generales disminuyen la transmisión sináptica en los ganglios autónomos,¹⁸ siendo el mecanismo de esta depresión, alteraciones en la liberación de acetilcolina. La fisostigmina, al aumentar los niveles de acetilcolina en la sinapsis del sistema nervioso central, mejora dicha neurotransmisión¹⁹ y produce una reacción del despertar en el electroencefalograma de animales.²⁰

Balmer y Wyte fueron los primeros en descubrir accidentalmente la reversión de la ketamina por la fisostigmina.²¹

Se ha informado que la medicación preanestésica con atropina aumenta el tiempo de recuperación de la anestesia con ketamina en ratas, mientras que la fisostigmina la acorta,^{22, 23} con la diferencia significativamente estadística. Debido a lo anterior decidimos efectuar un estudio de investigación para corroborar los efectos de reversión de la fisostigmina en la anestesia con ketamina en infusión continua.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se efectuó en 20 pacientes de ambos sexos de 15 años en adelante, para cirugía programada o de urgencia, con riesgo ASA

del I al III. En todos se elaboró historia clínica completa, exámenes preoperatorios básicos y valoración cardiovascular en los mayores de 40 años. La medicación preanestésica se hizo con 10 mg. de diazepam I.M. y 0.5 mg. de atropina 45 minutos antes de iniciar la inducción.

La inducción se hizo con ketamina en dosis de dos mg. por kilogramo de peso, seguido de succinilcolina en dosis de un mg. por kilogramo de peso o bromuro de pancuronio 80 microgramos por kilogramo de peso para facilitar la intubación. La elección del relajante se efectuó conforme con la duración del acto quirúrgico.

El mantenimiento de la anestesia se efectuó con ketamina en infusión continua de una solución de 500 mg. en 500 ml. de suero glucosado al cinco por ciento. Se usaron relajantes despolarizantes como la succinilcolina en goteo o no despolarizante como el bromuro de pancuronio.

La ventilación se efectuó con circuito semicerrado circular utilizando oxígeno al 100 por ciento en flujos de cinco litros por minuto.

Al final de la cirugía, en los pacientes en quienes se utilizaron relajantes no despolarizantes, se revirtieron con neostigmina 0.5 mg. y atropina 0.5 mg.

Se efectuó el estudio en dos grupos de 10 pacientes cada uno:

1. El grupo "A" al cual no se le aplicó fisostigmina.

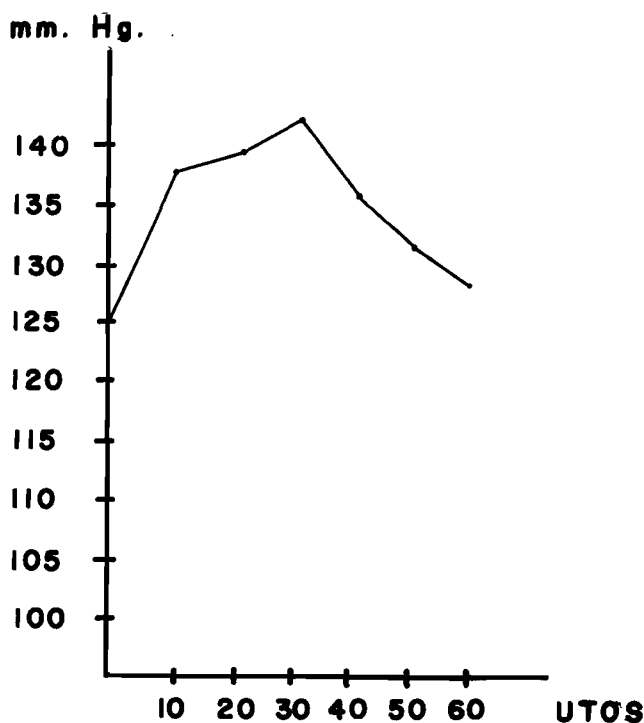


Figura 1.

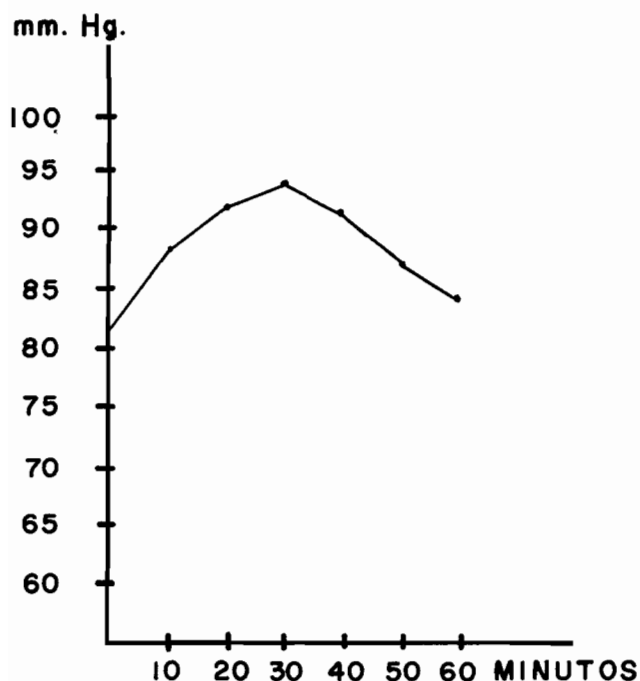


Figura 2.

2. El grupo "B" al cual al terminar la cirugía se le aplicaron dos mg. de fisostigmina I.V. diluida en 20 ml. de solución glucosada y aplicada muy lentamente.

Se excluyeron del estudio pacientes con contraindicaciones para el uso de ketamina como:

1. Antecedente de hipertensión arterial sistémica.

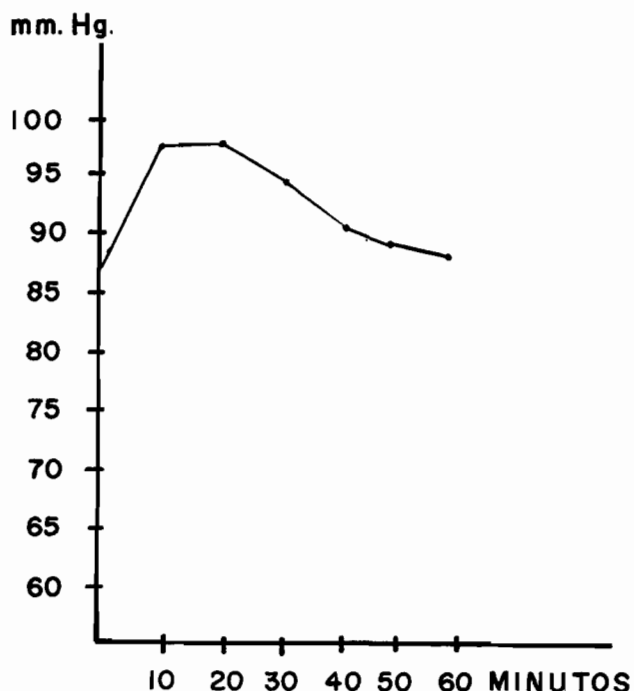


Figura 3.

2. Antecedente de crisis convulsivas.

3. Historia de hipertensión intracraneana.

4. Antecedente de trastornos neuropsiquiátricos.

5. Pacientes programados para cirugía oftalmológica.

Se controlaron por monitor los datos siguientes:

Durante la inducción y mantenimiento de la

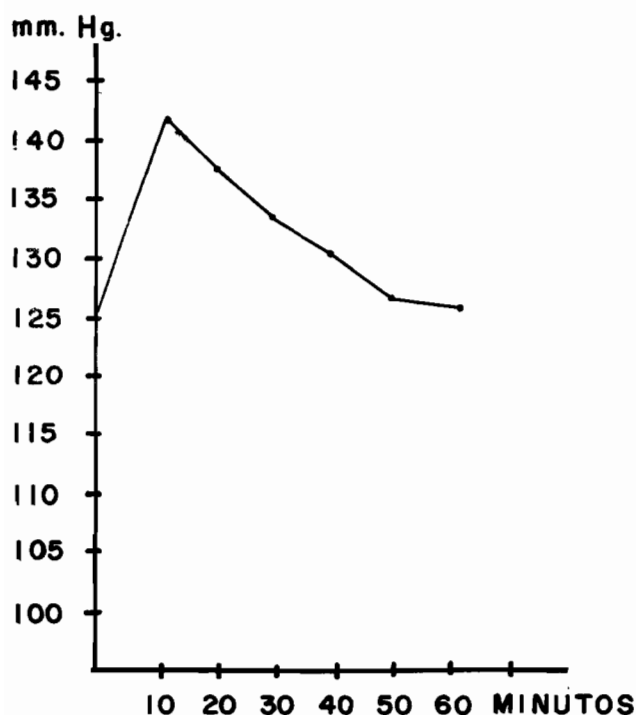


Figura 4.

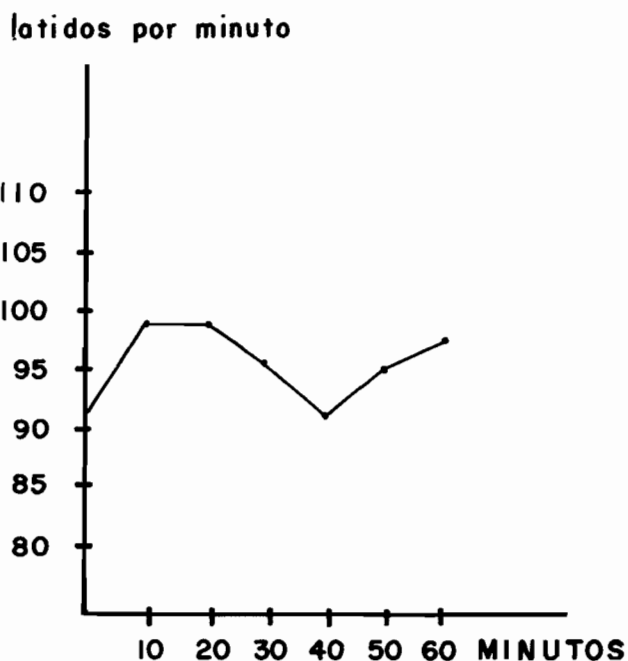


Figura 5.

latidos por minuto

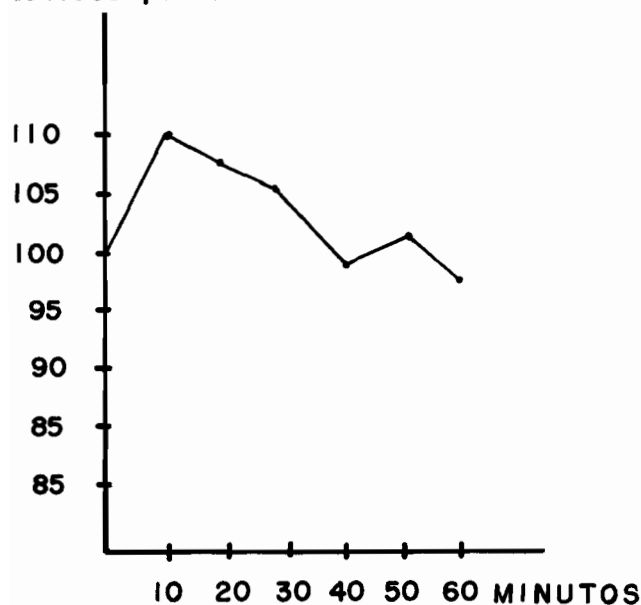


Figura 6.

anestesia se registró tensión arterial cada cinco minutos, frecuencia cardíaca y electrocardiograma con monitorización continua. Des-

pués de aplicada la fisostigmina se continuó el registro de estos datos cada cinco minutos.

El tiempo de recuperación se midió desde el final de la cirugía hasta la obtención completa del estado de conciencia.

En la sala de recuperación se efectuó valoración de Aldrete a su ingreso y cada 10 minutos hasta su alta del Servicio.

RESULTADOS

Tensión arterial

Grupo A. La tensión arterial sistólica inicial tuvo una media de 125 ± 13.9 . A los 30 minutos se registró el mayor incremento que fue de una media de 141.4 ± 21.2 , lo que correspondió a un aumento del 13.2 por ciento. A los 60 minutos se observó disminución hasta cifras normales, con una media de 128.5 ± 21.2 . La figura 2 muestra estos cambios y cada punto representa la media del grupo A.

La tensión arterial diastólica inicial fue de una media de 82.8 ± 7.5 , presentándose el mayor aumento a los 30 minutos, con media de 92.8 ± 11.1 , correspondiente a un 12 por ciento. A los 60 minutos la curva descendió hasta valo-

ALDRETE

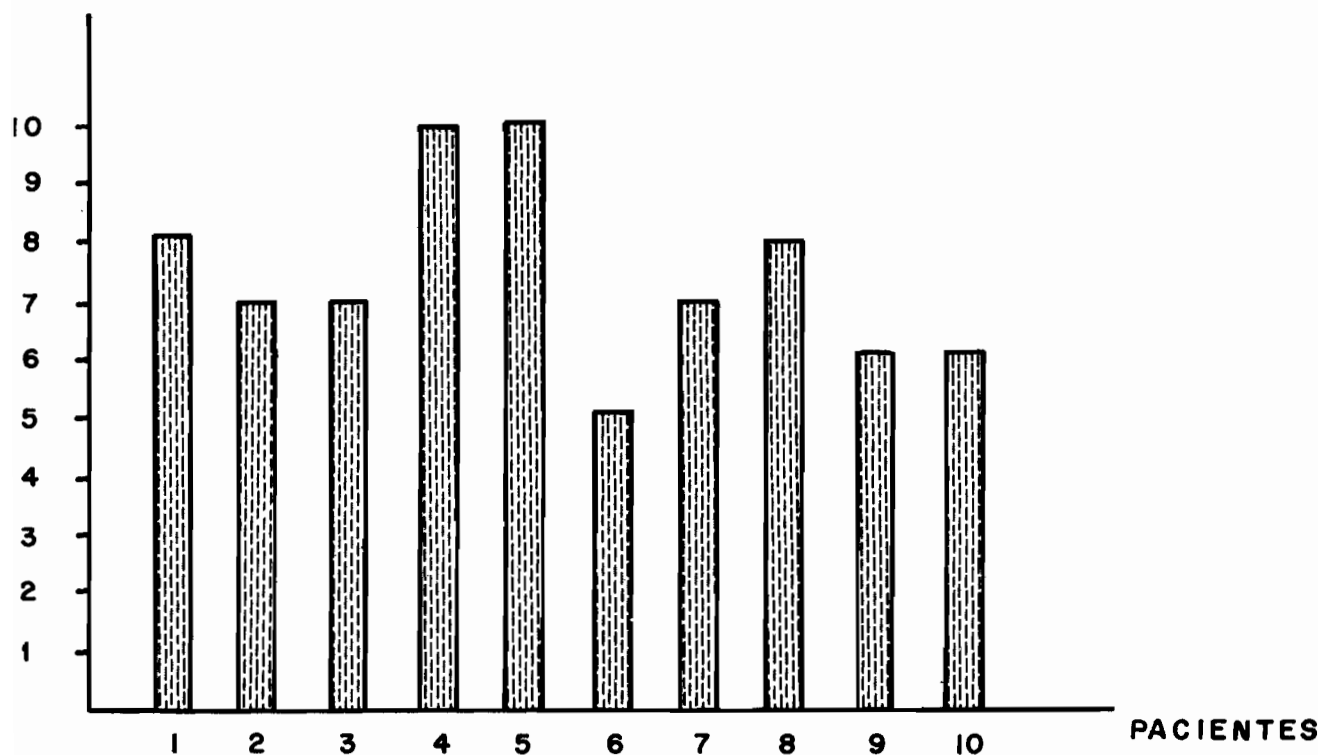


Figura 7. Calificación de Aldrete. Grupo "A".

ALDRETE

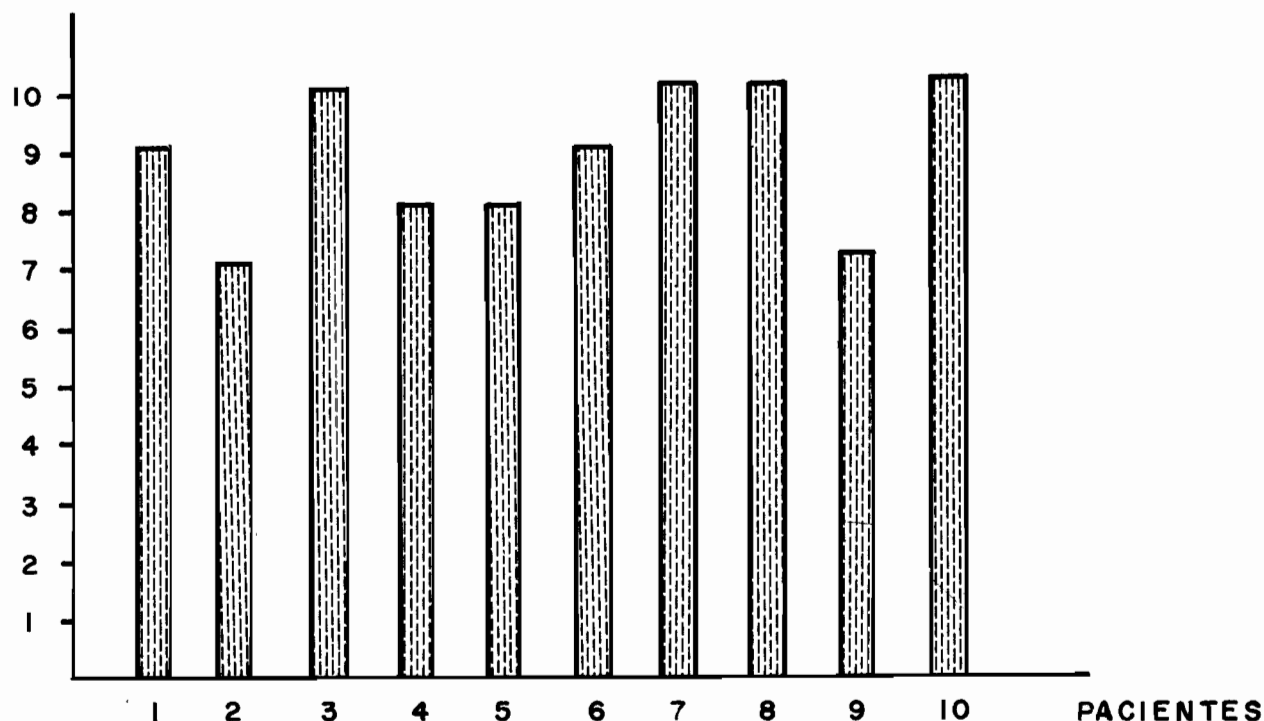


Figura 8. Calificación de Aldrete. grupo "B".

res normales, con una media de 84.2 ± 9.7 . La figura 2 muestra estos cambios.

Grupo B. La tensión arterial sistólica inicial tuvo una media de 125 ± 7 , presentándose el mayor aumento a los 10 minutos con una media de 141 ± 14.4 , lo que correspondió a un 12.8 por ciento de aumento. A los 60 minutos se registró una media de 125 ± 14.5 (figura 3).

La tensión arterial diastólica inicial fue de una media de 86 ± 5.1 , aumentó al punto más alto a los 10 minutos, con una media de $98 \pm$

13.1 , lo que equivalió a un aumento del 13.9 por ciento. A los 60 minutos disminuyó a una media de 87 ± 16.3 (figura 4).

Frecuencia cardiaca

Grupo A. El valor inicial fue de una media de 92 ± 8.3 y el mayor aumento se registró a los 10 minutos, con una media de 98 ± 14.8 , lo que correspondió a un 6.5 por ciento de aumento. A los 60 minutos se obtuvo una media de 96 ± 8.9 . La figura 5 muestra la curva obtenida.

CUADRO I. TIPOS DE CIRUGIA EFECTUADOS EN PACIENTES DEL GRUPO A.

Cirugía	Núm.	Por ciento
Drenaje de absceso hepático	1	10
Nefrectomía	1	10
Colecistectomía	2	20
Vagotomía y piloroplastia	1	10
Resección de costillas	1	10
Histerectomía	1	10
Cesárea	1	10
Osteosíntesis de tórax	1	10
Resección de quiste de ovario	1	10
Total	10	100

CUADRO II. TIPOS DE CIRUGIA EFECTUADOS EN PACIENTES DEL GRUPO B.

Cirugía	Núm.	Por ciento
Colecistectomía	4	40
Histerectomía	1	10
Resección quiste de ovario	1	10
Gastrectomía	1	10
Revisión de herida quirúrgica lumbar	1	10
Orquiectomía	1	10
Plastia de esfínter Oddi	1	10
Total	10	100

CUADRO III. PACIENTES DEL GRUPO "A" SEGUN SU EDAD

Grupo de edad en años	Núm.	Por ciento
15 a 20	1	10
20 a 30	5	50
30 a 40	2	20
40 a 50	1	10
50 a 60	0	0
60 a 70	1	10
Total	10	100

CUADRO IV. PACIENTES DEL GRUPO B SEGUN SU EDAD

Grupos de edad en años	Núm.	Por ciento
15 a 20	0	0
20 a 30	4	40
30 a 40	4	40
40 a 50	2	20
50 a 60	0	0
Total	10	100

CUADRO V. PACIENTES DEL GRUPO "A" CLASIFICADOS SEGUN SU SEXO

Sexo	Núm.	Por ciento
Masculino	5	50
Femenino	5	50
Total	10	100

CUADRO VI. PACIENTES DEL GRUPO "B" CLASIFICADOS SEGUN SU SEXO

Sexo	Núm.	Por ciento
Masculino	4	40
Femenino	6	60
Total	10	100

CUADRO VII. TIEMPO DE DURACION DE LA CIRUGIA EN MINUTOS

Grupo A.	Grupo B.
180	120
80	120
140	115
130	190
270	160
155	130
190	140
155	150
105	135
210	280
$\bar{x} = 161.5 \pm 54.4$	$\bar{x} = 154 \pm 49.6$

CUADRO VIII. DOSIS TOTAL DE KETAMINA.

Grupo A	Grupo B
500 mg.	550 mg.
200 mg.	500 mg.
350 mg.	200 mg.
360 mg.	450 mg.
575 mg.	400 mg.
650 mg.	400 mg.
650 mg.	700 mg.
170 mg.	200 mg.
250 mg.	280 mg.
500 mg.	500 mg.
$\bar{X} = 420.5 \pm 179.7$	$\bar{x} = 418 \pm 158.5$

CUADRO IX. TIEMPO DE RECUPERACION EN MINUTOS

Grupo "A"	Grupo "B"
10	10
40	60
45	5
5	25
10	20
60	15
45	5
15	5
40	40
40	10
$\bar{x} = 31 \pm 19.1$	$\bar{x} = 19.5 \pm 18.02$

Grupo B. La frecuencia cardiaca inicial fue de una media de 100 ± 22.3 , llegando a su valor mayor a los 10 minutos, con una media de 110 ± 28.7 lo que correspondió a un 10 por ciento de aumento (figura 6).

Electrocardiograma

Grupo A. Unicamente se registró un caso con taquicardia sinusal que se atribuyó a superficialidad anestésica.

Grupo B. Hubo dos pacientes con taquicardia sinusal, también atribuibles a superficialidad anestésica.

Valoración de Aldrete

Grupo A. La valoración de Aldrete en el momento de entrar a la sala de recuperación fue de una media de 7.4 ± 9.6 . A los 10 minutos la media fue de 8.2 ± 1.6 (figura 7).

Grupo B. Al momento de su ingreso a la sala de recuperación, la valoración de Aldrete tuvo una media de 8.8 ± 1.2 y a los diez minutos la media obtenida fue de 9.4 ± 1.2 (figura 8).

Recuperación

Grupo A. Se registró una media de 31 minutos, con una desviación estandar de 19.1.

Grupo B. Se registró una media de 19.5 minutos con una desviación estándar de 18.02.

El análisis estadístico efectuado fue por medio de la T de Student. Obtuvimos un valor de t de 1.33. Para un nivel de significación del 0.05, el valor necesario para rechazar la H_0 o aceptar la H_1 es ± 2.55 . $P >$ de 0.05, por lo que concluimos que la diferencia pudo deberse al azar.

Efectos colaterales

Grupo A. No se encontraron efectos colaterales después de la aplicación de la anestesia con ketamina.

Grupo B. Después de la anestesia con ketamina, hubo dos pacientes con alucinaciones auditivas, que persistieron aún después de la aplicación de la fisostigmina. Cedieron con la aplicación de 10 mg. I.M. de diacepam.

Después de la aplicación de la fisostigmina, no se encontraron variaciones en los signos vitales.

CONCLUSIONES

El análisis estadístico efectuado en este trabajo, nos dió un valor de $P > 0.05$, por lo que se concluye que la diferencia observada en el tiempo de recuperación después de la aplicación de la fisostigmina, no es estadísticamente significativa y, aunque para algunos observadores esta pequeña diferencia pudiera tener algún significado, pensamos que puede ser atribuida únicamente a la casualidad.

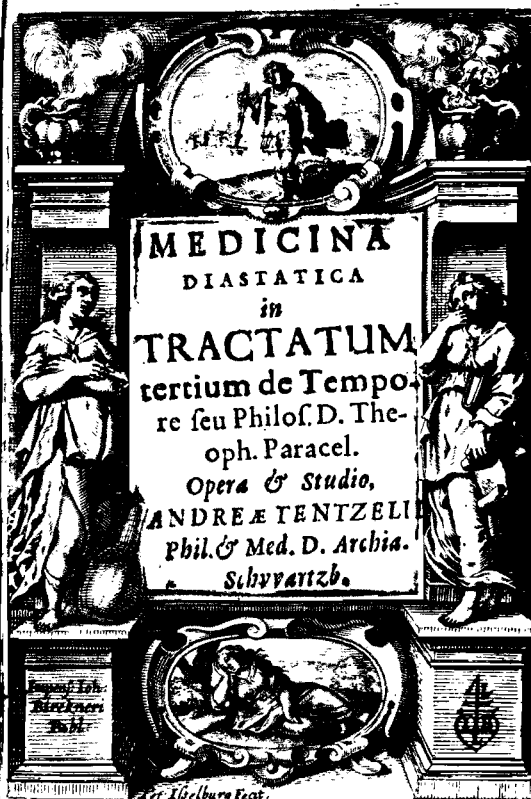
Sugerimos continuar el estudio con una muestra mayor para que esto sea más representativo.

REFERENCIAS

1. CONAHAN, T.H.: *Simposio sobre progresos recientes en anestesia*. The Surgical Clinics of North America. 55: 857, 1975.
2. GOODMAN AND GILMAN: *Bases Farmacológicas de la terapéutica*. 4a. Edición. New York. 1974. Pág. 75.
3. LECKY, J.; BUSH, G.: *Reversal of morphine anesthesia with naloxone*. Anesthesiology. 41:361, 1974.
4. LOFTY, A.; AMIR-JAHED, A.; MAOREFI, P.: *Anesthesia with ketamine: indications, advantages and shortcomings*. Anesth. Analg. 49:969, 1970.
5. SHIGERU, H.: *Diazepam-ketamine anesthesia for abdominal surgery: A micro-mini drip administration technique*. Excerpta Medica. 16:23, 1976.
6. BOSOMWOTH, P.: *Ketamine simposium-comments by moderator*. Anesth. Analg. 50:471, 1971.
7. BREBNER, J.; HADLEY, L.: *Experiences with physostigmine in the reversal of adverse post-anesthetic effects*. Canad. Anaesth. So. J. 23:574, 1976.
8. DUVOISIN, R.C.; KATZ, R.: *Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine*. J.A.M.A. 206: 1963; 1965.
9. HUSSEY, H.H.: *Physostigmine: Value in treatment of central toxic effects of anticholinergic drugs*. JAMA. 231: 1066, 1975.
10. RUMACK, B.H.: *Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine*. Pediatrics. 52:449, 1973.
11. LONGO, V.G.: *Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds*. Pharmacol. Rev. 18:965, 1966.
12. WEISDORF, D.; KRAMNER, J.; GOLDBERG, A.; KLAUANS, H.: *Physostigmine for cardiac and neurologic manifestations of phenothiazine poisoning*. Clin. Pharmacol. Ther. 24:663, 1978.
13. SMITH, A.B.; CLARK, R.B.; STEPHENS, S.R.; SHERMAN, R.L.; HYDE, M.L.: *Physostigmine reversal of sedation in parturients*. Anesth. Analg. 55:478, 1976.
14. BLITT, C.; CLAYTON, P.W.: *Reversal of lorazepam delirium by physostigmine*. Anesth. Analg. 54:607, 1976.
15. LARSON, G.F.; HURLBERT, B.J.; WINGARD, D.W.: *Physostigmine reversal of diazepam induced depression*. Anesth. Analg. 56:348, 1977.
16. BIDWAI, A.V.; CORNELIUS, L.R.; STANLEY, T.: *Reversal of innovar-induced post-anesthetic somnolence and disorientation with physostigmine*. Anesthesiology. 44:249, 1976.
17. LEE, J.H.; TURNDORF, H.; POPPERS, P.J.: *Physostigmine reversal of antihistamine-induced excitement and depression*. Anesthesiology. 43:683, 1975.
18. HILL, G.E.; STANLEY, T.H.; SENTKER, C.R.: *Physostigmine reversal of post-operative somnolence*. Canad. Anaesth. Soc. J., 24:707, 1977.
19. LARRABEE, M.G.; PASTERNAK, J.M.: *Selective action of anesthetics on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia*. J. Neurophysiol. 15:91, 1952.
20. BRADLEY, P.B.; ELKES, J.: *The effect of atropine, hyosonamine, physostigmine and neostigmine on the electrical activity of the brain of the conscious cat*. J. Physiol. 120:14, 1953.
21. SITARAM, N.; MENDELSON, W.B.; WYATT, R.J.; GILLIND, J.C.: *The time dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep*. Brain Research. 122:562, 1977.
22. BALMER, H.G.R.; WYTE, S.R.: *Antagonism of ketamine by physostigmine*. Br. J. Anaesth. 49:510, 1977.
23. LIVINGSTON, A.; WATERMAN, A.: *The effects of cholinergic and anticholinergic drugs on ketamine anaesthesia in rats*. J. Physiol. 277:56; 1978.
24. FOOTE, G.; LIVINGSTON, A.: *A comparison of the effects of physostigmine and atropine on ketamine, althesin and pentobarbitone anaesthesia in rats*. J. Physiol. 284:132, 1978.

De impensa raritate huius
libelli v. Lenglet Du Fresnoy
in Histoire de la philosophie her-
metique T. I. p. 478.

„ Je fais que dans la rareté
de ce livre, une Dame phi-
losophe, n'ayant pu l'avoir
pour de l'argent, offrit pour
l'obtenir ce qu'elle avoit
de plus précieux —
c'est avoir bien du goût pour
la science hermetique, que
d'en venir là. „



TENTZEL, Andreas (F1. 1625). *Medicina diastática... tratado sobre influencias astrológicas y magnéticas... filósofo Theoph. PARACELSI (Paracelso), 1943-1541...*

Una obra muy leída, principalmente sobre *mumia*, acerca de la cual Tentzel amplió en alcance y definición. En seguimiento de Paracelso, pero sólo en el sentido más liberal, Tentzel añadió nuevos usos mágicos naturales para la *mumia* (restos de cuerpos embalsamados tenidos en mucho como remedio por Paracelso durante todo el siglo XVII). Tentzel versa sobre influencias astrológicas, la operación de la antipatía, transplatación de enfermedad y acción magnética a distancia y también explora los misterios cabalísticos. Blumenbach ha añadido una nota humorística en relación con la rareza de esta obra y tocante a la virtud de una "filósofa".