

3 Notas sobre medicamentos

Redacción: CINIME Centro de Información de Medicamento

• FISOSTIGMINA: ANTIDOTO DE ANTICOLINÉRGICOS

La Fisostigmina o Eserina es un alcaloide obtenido a partir del Haba del Calabar, semilla desecada del «*Physostigma venenosum*», planta leguminosa originaria del África Occidental. Farmacológicamente, se presenta en forma de cristales incoloros, que en contacto con la luz o el aire adquieren un tinte rosado por la formación de rubreserina (1).

Su estructura química corresponde al éster del 2, 3, 3a, 8a-tetrahidro-5-hidroxi-1,3a, 8-trimetilpirrolo (2, 3-b)-indol metilcarbamato (2).

La fisostigmina es ligeramente soluble en agua (1:75), bastante soluble en alcohol (1:10) y muy soluble en cloroformo (1:1) (1).

Las soluciones acuosas, especialmente en presencia de álcalis, sufren progresivos cambios de color, por oxidación del compuesto, formándose primeramente rubreserina, llamada así por el color rojo que presenta, y posteriormente, los derivados llamados eserina azul y eserina marrón. La degradación final supone una primera ruptura del grupo metil carbámico por hidrólisis con pérdida de metilamina y dióxido de carbono y formación de eserolina. Tanto la rubreserina como la eserina azul conservan la acción farmacológica de la fisostigmina pero atenuada hasta un 1 % de su actividad original. La eserolina carece prácticamente de acción farmacológica. Por lo tanto, la aparición de color en las soluciones de fisostigmina indica siempre una disminución de su actividad (2).

La esterilización de la solución puede obtenerse calentando durante 30 minutos entre 98 y 100°C en presencia de un bactericida, o por filtración, siendo siempre preciso la adición de un antioxidante.

Además de la eserina base, también se utilizan algunas de sus sales, siendo las más frecuentes el sulfato y el salicilato. Las soluciones de cualquiera de estas sustancias deben conservarse herméticamente cerradas para evitar su oxidación y en envase opaco para protegerlas de la luz (1).

ACCION FARMACOLOGICA. La fisostigmina es una anticolinesterasa reversible, que ejerce su acción parasimpático-mimética por formación de un complejo lábil con

el enzima colinesterasa, inhibiendo así la destrucción de la acetilcolina y prolongando sus efectos. Esta inhibición se ejerce por mecanismo competitivo, con formación de un complejo enzima-sustrato (en este caso enzima-inhibidor) produciéndose posteriormente la partición de la molécula del inhibidor (fisostigmina) con carbamitación del enzima, regenerándose por hidrólisis el enzima acetilcolinesterasa.

Este mecanismo de acción es similar al de la neostigmina, aunque las acciones muscarínicas de la fisostigmina son más pronunciadas, y las nicotínicas más débiles (2).

A diferencia de los demás inhibidores de la colinesterasa, tales como la neostigmina, la piridostigmina y el edrofonium, la fisostigmina atraviesa la barrera hematoencefálica, gracias a la ausencia en su molécula de la amina cuaternaria cuya carga positiva convierte en dipolo las moléculas de los otros compuestos. Así, la acción colino-mimética de la fisostigmina se ejerce tanto a nivel central como periférico (4).

APLICACIÓN CLINICA. Aparte de su empleo en preparados oftalmológicos de uso tópico, la aplicación clínica más evidente de la fisostigmina es como antídoto de la acción central de sustancias con propiedades anticolinérgicas. Ciertas plantas, como la *Amanita muscaria*, la *Atropa belladonna*, y la *Datura stramonium*, así como ciertos preparados oftálmicos, antihistamínicos, antiespasmódicos, antiparkinsonianos, y, sobre todo, neurolépticos y antidepresivos pueden inducir un síndrome tóxico anticolinérgico, con manifestaciones de origen central y periférico (4). Las manifestaciones tóxicas por bloqueo de la neurotransmisión colinérgica en el sistema nervioso central incluyen psicosis delirante, alucinaciones, desorientación temporoespacial, convulsiones, sensación de angustia, e hiperactividad psicomotriz. Las manifestaciones periféricas son secundarias al bloqueo parasimpático, e incluyen taquicardia, midriasis, ruboración facial, sequedad de piel y mucosas, pirexia, retención urinaria y reducción o parálisis del peristaltismo intestinal.

Los efectos tóxicos periféricos pueden ser contrarrestados con cualquier medicamento inhibidor de la colinesterasa, pero solamente la fisostigmina puede contrarrestar los efectos tóxicos centrales. Sorprendentemente, y a pesar del gran aumento en estos últimos años del síndrome

tóxico anticolinérgico, no existe en el mercado español ninguna preparación parenteral de fisostigmina para uso humano. Los antidepresivos tricíclicos, algunos neurolepticos, y los fármacos anticolinérgicos empleados para contrarrestar la acción parkinsonizante de estos últimos, son los principales responsables del gran aumento en la frecuencia del síndrome tóxico anticolinérgico, observable en la última década (5).

Junto a los signos severos de toxicidad, es importante mencionar la importancia producida por fármacos anticolinérgicos, principalmente los antidepresivos tricíclicos y el neuroleptico tioridazina, síntoma cuyo origen, central o periférico, no ha sido aún determinado. Esta reacción secundaria, generalmente poco importante para, el enfermo depresivo que ya sufre una inhibición marcada de su libido, resulta muy desagradable para otros pacientes de libido normal que reciben tricíclicos para tratamiento de trastornos tales como la narcolepsia y la neurosis fóbica. En estos casos, resulta aconsejable el tratamiento sintomático con un colinérgico periférico, como, por ejemplo, la neostigmina. Si este tratamiento falla, resulta razonable suponer que la fisostigmina pudiera corregir la impotencia yatrógena.

DOSIS COMO ANTIDOTO. En casos de intoxicación por sustancias anticolinérgicas, 1 mg de salicilato de fisostigmina, administrado por vía intramuscular, produce un dramático alivio en un plazo comprendido entre 15 y 45 minutos. Sin embargo, la rápida desactivación de la fisostigmina hace que el cuadro tóxico recidive fácilmente, generalmente a los 60-90 minutos, siendo entonces necesario repetir la dosis. Dosis superiores a los 2 mg son raramente necesarias o aconsejables.

Durante el tratamiento de la intoxicación por anticolinérgicos, el pulso, la motilidad intestinal, la dilatación pupilar, la diuresis, y el estado mental del paciente deben ser controlados continuamente. La motilidad intestinal, el pulso y el estado mental son variables que responden muy rápidamente, generalmente en unos pocos minutos. El diámetro pupilar y su respuesta a la luz no son buenos índices para medir la eficacia terapéutica de la fisostigmina, ya que la midriasis puede persistir por horas e incluso días después de haber sido eliminados los demás síntomas tóxicos. Si a los 15 minutos de administrar la primera dosis no hay ninguna normalización de las constantes vitales, y tampoco aparecen signos de toxicidad colinérgica, una dosis adicional de 1 o 2 mg debe ser administrada. Esta pauta debe continuarse hasta que mejora el estado clínico del paciente o hasta que se observan signos de toxicidad colinérgica. La corta duración de la acción de la fisostigmina proporciona un margen de seguridad, pero al mismo tiempo requiere su administración frecuente hasta la eliminación del cuadro tóxico anticolinérgico (6, 7, 8). Por el momento, no existe experiencia clínica con el empleo oral de la fisostigmina, aunque se absorbe bien por el tubo digestivo (3) y es previsible que las preparaciones orales de este fármaco faciliten su uso como antídoto.

EFFECTOS TOXICOS DE LA FISOSTIGMINA. Los efectos periféricos de la fisostigmina son los propios de la

estimulación colinérgica-parasimpática. Esto incluye miosis, sialorrea, rinorrea, hipersecreción bronquial, epífora, hiperhidrosis, vómitos, diarrea, cólico abdominal, cólico biliar, aumento de la frecuencia y urgencia urinaria, disnea, y bradicardia. La complicación aguda más seria de una dosis aislada de fisostigmina sería un ataque asmático agudo o un bloqueo cardiaco, pero la respuesta tóxica más común consiste en náuseas y vómitos.

ANTIDOTO. Los efectos tóxicos de la fisostigmina se contrarrestan con sulfato de atropina, a dosis de 0,5 mg para contrarrestar cada miligramo de salicilato de fisostigmina administrado (9). En ocasiones, puede interesar no contrarrestar la acción central de la fisostigmina, y en esos casos pueden emplearse anticolinérgicos de acción periférica exclusiva tales como bromuro de glicopirronio o bromuro de metil-escopolamina.

La administración intramuscular de glicopirronio es efectiva para contrarrestar los efectos colinérgicos periféricos producidos por dosis 5 a 10 veces mayores de fisostigmina (10). La metil-escopolamina contrarresta los efectos de dosis 3-4 veces superiores de fisostigmina (11), aunque a bajas dosis de fisostigmina (0,25-0,75 mg) es mejor utilizar una dosis equivalente de metil-escopolamina para prevenir efectos periféricos desagradables (12).

ACCION CENTRAL DE LA FISOSTIGMINA. A dosis de 0,5 mg administrados por vía intramuscular o por vía intravenosa lenta (disuelta en 10 ml de suero salino fisiológico administrados a lo largo de 4 minutos) no se observan efectos centrales subjetivos característicos (12). A dosis de 1,5-2 mg ya se observa un síndrome tóxico central, caracterizado por sedación, inhibición psicomotriz, pobreza verbal y del pensamiento, inexpresividad facial, náusea, y trastorno depresivo del afecto (13).

La fisostigmina ejerce una influencia clara en el aprendizaje, aunque esta acción es compleja. A dosis bajas, parece favorecer la adquisición de memoria a corto plazo (14), y ciertamente antagoniza la dificultad en la adquisición de memoria, secundaria al bloqueo anticolinérgico central (15). A dosis ligeramente superiores, sin embargo, parece dificultar la retención de información en la memoria a corto plazo (16). No se ha demostrado ningún efecto sobre los mecanismos de consolidación de la memoria.

Otros efectos centrales interesantes de la fisostigmina, a pequeñas dosis, son la inducción de sueño REM (17) (18), así como de actividad onírica, indistinguible de la que espontáneamente se produce durante el sueño (19).

La fisostigmina a pequeñas dosis, aumenta los niveles subjetivos de sensibilidad dolorosa, produciendo así un relativo efecto analgésico (20).

CONTRAINDICACIONES DE LA FISOSTIGMINA. A causa de su acción colinomimética, la fisostigmina está contraindicada en la diabetes, gangrena, insuficiencia circulatoria coronaria, bloqueo cardiaco, úlcera péptica, hipotiroidismo, enfermedades respiratorias en general y asma en particular, colitis ulcerosa, obstrucción intestinal, prostatitis, glaucoma, embarazo, miotonía congénita y mio-

tonía atrófica.

OTRAS APLICACIONES DE LA FISOSTIGMINA. El interés de la fisostigmina en psiquiatría no se limita a su uso como antídoto de las intoxicaciones con tricíclicos y otros anticolinérgicos. El desarrollo, frente a las teorías «puras» de alteración catecolaminérgica en la psicosis maniaco-depresiva y en la esquizofrenia, de otras hipótesis que incluyen la posibilidad de alteraciones centrales en el equilibrio colinérgico catecolaminérgico, ofrece un marco teórico para nuevas aplicaciones clínicas (21).

Así, la infusión endovenosa lenta de 3 mg de fisostigmina induce un alivio inmediato de episodios maníacos (7) (18). Esta mejoría clínica, sin embargo, dura solamente unas pocas horas, repitiéndose tras una nueva administración de fisostigmina. Los resultados obtenidos en la psicosis esquizofrénica son menos convincentes (18), y los resultados en síndromes depresivos son más bien negativos. Esta acción farmacológica parece confirmar la hipótesis de que hay una deficiencia colinérgica relativa a nivel central en la fase maníaca de la psicosis maniaco-depresiva, mientras que en la fase depresiva se produce el fenómeno contrario, con excesiva actividad colinérgica central (23). Incidentalmente, esta hipótesis hace pensar que la acción terapéutica de los tricíclicos puede estar relacionada no sólo con el aumento de la disponibilidad de catecolaminas en los espacios sinópticos, sino también con su acción inhibidora de la neurotransmisión colinérgica central.

Otros trastornos en los que la fisostigmina parece aportar resultados terapéuticos positivos son la disquinesia tardía, un síndrome motor inducido por la administración crónica de neurolepticos (24), y la Corea de Huntington (25).

Aunque el alivio producido por la fisostigmina es de corta duración, es razonable suponer que aquellos casos que responden positivamente podrían ser tratados más eficientemente con una preparación que permita la permanencia de niveles terapéuticos en plasma durante largo tiempo, o con precursores de la acetilcolina, tales como el clorhidrato de colina.

Por otra parte, existe evidencia de que los medicamentos anticolinérgicos utilizados para combatir la sintomatología extrapiramidal inducida por los neurolepticos, disminuyen la acción antipsicótica de los mismos (25). Aunque los resultados obtenidos con fisostigmina en el tratamiento de las psicosis esquizofrénicas no son convincentes, sí resulta posible que la administración conjunta de fisostigmina y neurolepticos potencie la acción antipsicótica de los mismos.

A nivel tubero-infundibular, está bien demostrada la capacidad de los neurolepticos para inducir aumentos en la secreción de la hormona prolactina (26), así como la correlación entre la actividad antipsicótica del neuroleptico y su poder de aumentar la secreción de prolactina (27). La medicación anticolinérgica induce una inhibición relativa del efecto prolactinogénico de los neurolepticos (28), lo cual parece favorecer la hipótesis de que los mecanis-

mos de transmisión colinérgicos y dopaminérgicos se equilibran de manera análoga a nivel tubero-infundibular y a nivel mesocortical. La influencia de la fisostigmina sobre la acción prolactinogénica de los neurolepticos no ha sido bien explorada, aunque ya existe un proyecto español en curso sobre este problema (29).

CONCLUSION. Una sustancia activa poco conocida, la fisostigmina, se revela como un eficaz antídoto de un síndrome cada vez más frecuente, la psicosis tóxica por bloqueo colinérgico. Adicionalmente, las capacidades colinomiméticas centrales de este fármaco lo convierten en un instrumento esencial en la investigación neuroendocrina y neuropsiquiátrica, y en un arma terapéutica de potencial interés en estados de inhibición relativa de la neurotransmisión colinérgica.

JL. González de Rivera, A. Torralba y L de la Morena.
Clínica Puerta de Hierro, Madrid.

-
- (1) Martindale. The Extra Pharmacopeia. Blacon NW (ed) 26th edition: Pharmaceutical Press, London, 1975, 1154-1156.
 - (2) The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman LS and Gilman A (eds) 4.ª Edición, Macmillan Co, New York, 1970, p 442-465.
 - (3) The United States Dispensatory, 27th ed Osol A and Pratt R (eds) JB Lippincott, Co, Philadelphia, 1973, p 912-913.
 - (4) Shader RI and Greenblatt DJ: Belladonna Alkaloids and Synthetic Anticholinergics: Uses and Toxicity. EN Psychiatric Complications of Medical Drugs, Shader RI (Ed) Rayen Press, New York, 1972.
 - (5) Granacher RP and Baldessarini RJ: Physostigmine. Its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and antiparkinsonian drugs. Arch Gen Psychiatry 32:375-380, 1975.
 - (6) Crowell EB and Ketchum JS: The treatment of scopolamine induced delirium with physostigmine. Clin Pharmacol Ther 8: 409-414, 1967.
 - (7) Duvoisin RC and Katz R: Reserval of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. J Am Med Assoc 206: 1963-1965, 1968.
 - (8) Ullman KC, Groh RH and Wolff FM: Treatment of scopolamine induced delirium. Lancet 1: 252, 1970.
 - (9) Rumack BH. Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine. Pediatrics 52:449-451, 1973.
 - (10) Snyder BD, Blonde L and Mc Whirther WR: Reserval of anatriptiline intoxication by physostigmine. J Am Med Assoc 230: 1433-1434, 1974.
 - (11) Janowsky DA, El-Yousef MK and David JM: Parasympathetic suppression of manic symptoms by physostigmine. Arch Gen Psychiatry 28:542-547, 1973.
 - (12) Sitaram N, Moore AM and Gillin JC: The effect of Physostigmine on normal human sleep and dreaming. Arch Gen Psychiat 35:1239-1243, 1978.
 - (13) Davis KL, Hollister LE, Overll S, Sohnsn A and Train K: Physostigmine: effects on cognition and affect in normal subjects. Psychopharmacology 51: 23-27, 1976.
 - (14) Tinklenberg JR, Mohs RC and Davis K: Cognitive effects of Physostigmine in humans. VI. World Congress of Psychiatry, Honolulu, 1977, abstract n° 127.
 - (15) Ghoneim MM and Mewaldt SA: Studies on human memory. The interaction of diazepam, scopolamine and physostigmine.

- Psychopharmacology, 52: 1-6, 1977.
- (16) Davis KL: Cholinergic mechanisms in neuropsychiatric disease. VI. World Congress of Psychiatry, Honolulu, 1977, Abstract n° 126.
- (17) Sitaram N, Mendelson NB and Wyatt RJ: REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep. Science 191: 1281-1282, 1976.
- (18) Sitaram N, Mendelson WB, Wyatt R and Gillin JC: The time dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep. Brain Res 122: 562-567, 1977.
- (19) Sitaram N, Moore AM and Gillin JC: The effect of Physostigmine on normal human sleep and dreaming. Arch Gen Psychiatry 35: 1239-1243, 1978.
- (20) Sitaram N, Buchsbaum MS and Gillin JC: Physostigmine analgesic and somatosensory evoked responses in man. Eur J Pharmacol 42: 285-290, 1977.
- (21) Davis JM: Critique of single amine theories: Evidence of cholinergic influence in the major mental illnesses. En Biology of the Major Psychoses, Freedman DK (ed). Raven Press, New York, 1975.
- (22) Berger PA, Davis KL and Hollister LE: Cholinergic imbalance hypothesis of manic and schizophrenic psychosis. VI. World Congress of Psychiatry, Honolulu 1977, Abstract n° 125.
- (23) Janowsky DS, El-Yousef MK and Davis JM.: Acetylcholine and depression. Psychosomatic Med. 36: 248-257, 1974.
- (24) Fann WE, Lake CR and Gerber CJ: Cholinergic suppression of tardive dyskinesia. Psychopharmacologia, 37: 101-107, 1974.
- (25) Hollister LE, Davis KL and Berger PA: Physostigmine and choline chloride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. VI World Congress of Psychiatry, Honolulu 1977, abstract n° 129.
- (26) De Rivera JLG, LM S, Ettigi P, Hontela S, Muller F and Friesen H; Effect of acute and chronic neuroleptic therapy in serum prolactin levels in men and women of different age groups. Clinical Endocrinology, 5: 273-282, 1976.
- (27) Singh MM and Kay SR: Therapeutic antagonism between anticholinergics and neuroleptics: possible involvement of cholinergic mechanisms in schizophrenia. Schizophrenia Bull 4: 3-7, 1978.
- (28) Lal S, Mendis T, Cervantes P, Guyda and de Rivera JLG: Effect of benztropine on haloperidol-induced prolactin secretion. Neuropsychobiology (en prensa, aceptado julio 1978).
- (29) De Rivera JLG: Modulación colinérgica de la neurotransmisión dopaminérgica: Resultados preliminares. II Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica, Barcelona 1978.
- (30) Langer G, Sachar EJ and Gruen PH: Prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with clínica; potency. Nature 266; 639-640, 1977.