

# Fisostigmina, memoria, terapia electroconvulsiva\*

Dra. Martha Patricia Ontiveros Uribe\*\*

## Resumen

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez, en una muestra de 6 pacientes masculinos con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, según criterios del DSM-III, que recibían terapia electroconvulsiva no modificada.

Cuatro horas después de la quinta sesión de terapia electroconvulsiva se les aplicó a los pacientes la Prueba de Memoria de Wechsler y el Examen Cognoscitivo Breve. Posteriormente se les instaló una solución de 250 ml con 1 mg de fisostigmina a pasar en 30 minutos. A los 15 minutos de iniciada la solución se volvieron a aplicar la Prueba de Memoria de Wechsler y el Examen Cognoscitivo Breve.

No se encontraron diferencias significativas entre las calificaciones obtenidas por los pacientes en ambas pruebas antes y después de la aplicación de fisostigmina.

Se enumeran varios factores que pudieron influir en la obtención de estos resultados.

## Introducción

La terapia electroconvulsiva está considerada como uno de los tratamientos más efectivos contra la enfermedad depresiva (1, 2, 3). Sus efectos secundarios más importantes y significativos son las alteraciones de la memoria (1, 2, 5, 6, 7, 8).

La disminución de la memoria se inicia después del segundo tratamiento y mejora gradualmente con el transcurso del tiempo después del último (1, 4). La memoria se recupera en un máximo de 6 a 9 meses después de haberse completado la terapia electroconvulsiva, haya sido ésta unilateral o bilateral (2, 3). Se sabe que ambos tipos de terapia son efectivos, pero las alteraciones de la memoria son más importantes cuando la aplicación es bilateral (1, 2, 4, 5, 8, 10, 11).

La relación entre terapia electroconvulsiva y memoria puede resumirse como sigue:

1. La mayoría de los defectos de la memoria, inducida por la terapia electroconvulsiva, es reversible (2, 4, 8).

2. En ciertos pacientes persisten algunos defectos sutiles durante unos meses después del tratamiento, especialmente en lo que respecta al material personal o autobiográfico. Estos defectos persistentes de la memoria son más irritantes que incapacitantes (4).

3. La pérdida de la memoria para acontecimientos

## Abstract

This study was carried out in the Psychiatric Hospital "Fray Bernardino Alvarez", in a sample of six male patients diagnosed with paranoid schizophrenia, following the criteria of the DSM-III. These patients were being treated with electroconvulsive therapy without modification.

Four hours after the fifth session of electroconvulsive therapy they were given the Wechsler Memory Test and the Brief Cognitive Test.

In the scores obtained by the patients in both tests, after the application of fisostigmine, there were no important differences.

Various factors which helped to obtain these results are mentioned.

remotos se recupera más rápidamente que la pérdida de la memoria para acontecimientos recientes (2, 4, 8).

4. Los efectos sobre la memoria parecen ser acumulativos, y aumentan con los tratamientos sucesivos (4).

Por lo que respecta al punto de vista bioquímico y farmacológico de la memoria, se sabe que la acetilcolina juega un papel importante en las funciones de aprendizaje y de memoria. Estudios realizados en animales, en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, han mostrado que algunos agentes colinómiméticos, como la fisostigmina (inhibidor de la colinesterasa), la arecolina (agonista muscarínico) y la colina (precursor de la acetilcolina), tienen un efecto positivo sobre la memoria, a diferencia de la escopolamina, agente anticolinérgico que disminuye el aprendizaje y la memoria. La amnesia que causa la escopolamina, tanto en monos como en humanos, puede ser revertida con fisostigmina (13, 14, 15, 16, 17, 18).

La dosis óptima de fisostigmina para mejorar la memoria es muy variable. En pacientes con enfermedad de Alzheimer se han usado dosis que varían entre 0.25 mg y 1 mg, generalmente administrada en infusión intravenosa continua durante 30 minutos. Aun cuando una proporción considerable de enfermos responde a este procedimiento, no se ha encontrado una relación directa entre la dosis y la mejoría en la memoria (16, 17, 19, 20). Lo que sí se ha observado es que, independientemente de las dosis, la mejoría más ostensible en la memoria se presenta alrededor de los 15 minutos, es decir, cuando ha pasado la mitad de la dosis de fisostigmina.

Dado que la terapia electroconvulsiva afecta la memoria y que la fisostigmina mejora la capacidad de ésta, en este estudio se evaluó el efecto de la fisostigmina

\* Este trabajo forma parte de la tesis que el autor elaboró para obtener el grado de Especialización en Psiquiatría de la Facultad de Medicina, UNAM.

\*\* Clínica de Estudios Especiales. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

sobre las alteraciones de la memoria que causa la terapia electroconvulsiva.

### Pacientes

El estudio se hizo en el tercer piso del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez, de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Se incluyeron 6 pacientes masculinos, cuya edad promedio era de 27 años.

Según criterios del DSM-III (21), 5 pacientes tenían diagnóstico de esquizofrenia paranoide, y uno, diagnóstico de trastorno esquizoafectivo.

Durante el estudio continuaron recibiendo neurolépticos, pero ninguno tomaba anticolinérgicos.

Las características de la muestra se enumeran en el cuadro 1.

**CUADRO 1**

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

PACIENTES	EDAD (años)	SEXO	MEDICAMENTOS (Dosis/Día VO)	DIAGNOSTICO DSM-III
1	20	Masculino	Haloperidol 15 mg.	Trastorno Esquizoafectivo
2	44	Masculino	Haloperidol 30 mg. Levomepromacina 25 mg.	Esquizofrenia Paranoide
3	24	Masculino	Sin Medicamentos	Esquizofrenia Paranoide
4	30	Masculino	Haloperidol 15 mg.	Esquizofrenia Paranoide
5	31	Masculino	Haloperidol 15 mg.	Esquizofrenia Paranoide
6	24	Masculino	Levomepromacina 25 mg.	Esquizofrenia Paranoide

### Método

Los 6 pacientes recibieron una sesión diaria de terapia electroconvulsiva no modificada, con electrodos bilaterales, voltaje de 120-140 V, y duración de 0.4-0.5 segundos.

El estudio se llevó a cabo cuatro horas después de la quinta sesión de terapia electroconvulsiva, aplicándose a los pacientes la Prueba de Memoria de Wechsler (22) y el Examen Cognoscitivo Breve (23).

Posteriormente, previa administración de 20 mg por vía oral de metilbromuro de anisotropina (anticolinérgico cuaternario que no cruza la barrera hematoencefálica, pero que contrarresta los efectos periféricos de la fisostigmina), se inició infusión intravenosa de 1 mg de fisostigmina disuelto en 250 ml de solución salina, a pasar en 30 minutos.

A los 15 minutos de iniciada ésta, se volvieron a aplicar las mismas pruebas.

El diseño del estudio se muestra en el cuadro 2.

### Resultados

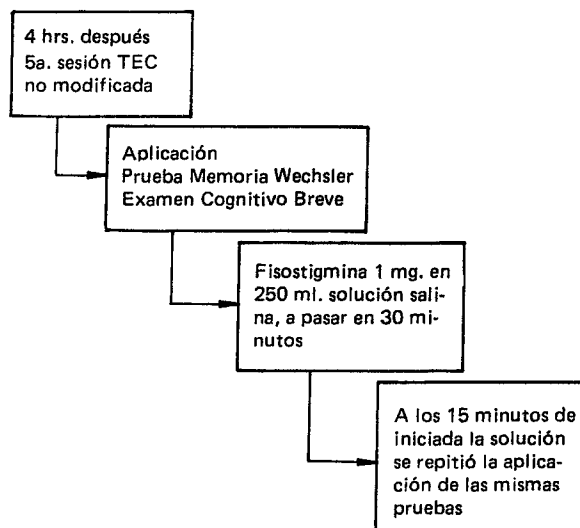
En la prueba de Memoria de Wechsler no se encontraron diferencias significativas entre las calificaciones obtenidas antes y después de la aplicación de la fisostigmina.

En el cuadro 3 se muestran los promedios y la desviación estándar de las calificaciones de los 6 pacientes, en cada uno de los siete apartados de la Prueba, así como el puntaje total y el cociente de memoria.

En el Examen Cognoscitivo Breve todos los pacien-

**CUADRO 2**

DISEÑO



tes obtuvieron calificaciones entre 14.5 y 23.5, lo que corresponde al síndrome orgánico cerebral dudoso; las calificaciones, con excepción de las del paciente número uno, fueron iguales para los demás pacientes tanto antes como después de la aplicación de fisostigmina.

En el cuadro 4 se anotaron las calificaciones que recibió cada paciente tanto antes como después de la aplicación de fisostigmina.

Los resultados indican que no hubo mejoría en la memoria al aplicar 1 mg de fisostigmina diluido en 250 ml de solución salina, 4 horas después de la quinta sesión de terapia electroconvulsiva.

Este resultado fue diferente al que se ha encontrado al aplicar colinomiméticos a voluntarios sanos o a pacientes con enfermedad de Alzheimer, en quienes estos medicamentos tienden a mejorar la memoria (14, 15, 16, 18, 19, 20, 24, 25, 27).

**CUADRO 3**

FISOSTIGMINA Y MEMORIA

PRUEBA DE MEMORIA WECHSLER APARTADOS	ANTES DE LA FISOSTIGMINA	DESPUES DE LA FISOSTIGMINA	P
Información personal e Información general	4.8 ± 1.0	4.6 ± 1.1	NS
Orientación inmediata	2 ± 0.8	2.3 ± 0.7	NS
Control mental	8.5 ± 1.1	8.5 ± 1.1	NS
Memoria lógica	3.0 ± 1.2	2.9 ± 0.8	NS
Memoria de cifras	7.5 ± 1.8	7.6 ± 1.8	NS
Diseño de dibujos	6 ± 1.6	5.5 ± 1.9	NS
Parejas de palabras	6.4 ± 2.8	5.4 ± 2.6	NS
Puntaje total	38.3 ± 4.8	37 ± 5.0	NS
Cociente de Memoria	67.5 ± 5.8	65.6 ± 6.2	NS

### Discusión

Se puede suponer que la diferencia arriba mencionada se debió a varios factores:

**CUADRO 4**  
EXAMEN COGNITIVO BREVE

PACIENTES	ANTES DE LA FISOSTIGMINA	DESPUES DE LA FISOSTIGMINA
1	15	17
2	23.5	23.5
3	14.5	14.5
4	21	21
5	21	21
6	18	18
X ± D. E.	18.8 ± 3.3	19.1 ± 2.9

1. Se trataba de un estudio piloto con una pequeña muestra de pacientes, lo cual pudo haber influido para que no se encontraran cambios significativos.

2. Una característica propia de la enfermedad de Alzheimer es la reducción en la acetil-colin-transferasa, enzima que sintetiza la acetilcolina, lo que indica un déficit central colinérgico (16, 19, 26, 27), a diferencia de los pacientes que reciben terapia electroconvulsiva, en quienes no es únicamente el sistema colinérgico el que está alterado (8).

3. Es ampliamente conocido que la enfermedad de Alzheimer no provoca por sí misma alteraciones en el estado de conciencia, a diferencia de lo que sucede en los pacientes que reciben terapia electroconvulsiva (9),

como lo sugieren en este estudio las calificaciones del Examen Cognoscitivo Breve.

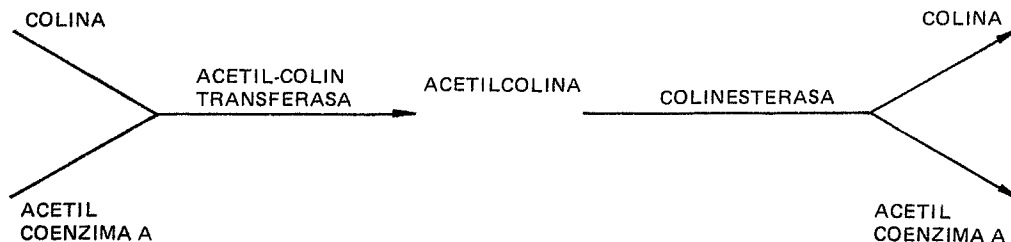
4. Un factor que debe tomarse muy en cuenta es que los efectos cognoscitivos de los colinomiméticos están específicamente relacionados con la dosis. Las dosis mayores a 2 mg de fisostigmina parenteral no sólo no mejoran la memoria, sino que la empeoran (28). La dosis debe ser individualizada para cada paciente.

5. A pesar de que a los pacientes se les administró un anticolinérgico para prevenir o disminuir los efectos periféricos de la fisostigmina, éstos presentaron síntomas molestos, como náuseas, vómito, deseos de evacuar, mareo y dolor de cabeza, síntomas que influyeron negativamente en la realización de las pruebas después de la aplicación de fisostigmina.

6. Es interesante mencionar que así como se ha reportado que la fisostigmina mejora la memoria en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y no, como se sugiere en este estudio, la de pacientes que reciben terapia electroconvulsiva; se ha reportado algo muy similar con la vasopresina y su análogo sintético, 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina DDAVP, que han probado mejorar la memoria en voluntarios sanos y en pacientes con alteraciones de memoria, y no así en pacientes deprimidos que recibieron terapia electroconvulsiva (29, 30, 31, 32).

Por último, es importante recordar que el paciente que recibe terapia electroconvulsiva es muy buen modelo para estudiar un tipo "reversible" de síndrome orgánico cerebral, por lo que en futuras investigaciones se le debería dedicar mayor interés.

**CUADRO 5**  
ESQUEMA DEL METABOLISMO DE LA ACETILCOLINA



*Agradecimiento*

*La autora agradece al Dr. Juan Ramón de la Fuente su colaboración en este estudio.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. SQUIRE L, SLATER P: Bilateral and unilateral ECT: Effects on verbal and non-verbal memory. *Am J Psychiatry* 135: 1316-1320, 1978.
2. SQUIRE L, SLATER P, MILLER P: Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy. Long-term follow up. *Arch Gen Psychiatry* 38: 89-95, 1981.
3. BERENS E, YESAVAGE J, LEIRER V: A comparison of multiple and single electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 43: 126-128, 1982.
4. TAYLOR J, TOMPKINS R, DEMERS R, ANDERSON D: Electroconvulsive therapy and memory dysfunction: Is there evidence for prolonged defects? *Biological Psychiatry* 17: 1169-1193, 1982.
5. SQUIRE L: ECT and memory loss. *Am J Psychiatry* 134: 997-1000, 1977.
6. SPANIS C, SQUIRE L: Memory and convulsive stimulation: Effects of stimulus waveform. *Am J Psychiatry* 138: 1177-1181, 1981.
7. SHELLENBERGER W, MILLER M, SMALL I,

- MELSTEIN V, STOUT J: Follow up study of memory deficits after TEC. *Can J Psychiatry* 27: 325-329, 1981.
8. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Report No. 14 of the APA Task Force on Convulsive Therapy. Washington, D. C. American Psychiatric Association, 1978.
  9. DANIEL W, CROVITZ H: Recovery of orientation after electroconvulsive therapy. *Acta Psychiat Scand* 66: 421-428, 1982.
  10. KOPELMAN M: Speech dominance, handedness and electro-convulsions. *Psychological Medicine* 12: 667-670, 1982.
  11. DANIEL W, CROVITZ H, WEINER R, ROGERS H: The effects of ECT modifications on autobiographical and verbal memory. *Biological Psychiatry* 17: 919-924, 1982.
  12. HORAN M, ASHTON R, MINTO J: Using ECT to study hemispheric specialization for sequential processes. *Brit J Psychiat* 137: 119-125, 1980.
  13. SITARAM N, GILLIN J: Development and use of pharmacological probes of the CNS in man: Evidence of cholinergic abnormality in primary affective illness. *Biological Psychiatry* 15: 925-955, 1980.
  14. SITARAM N, WEINGARTNER H: Human serial learning: Enhancement with arecholine and choline and impairment with scopolamine. *Science* 201: 274-276, 1978.
  15. DAVIS K, MOHS R, TINKLENBERG J, PFEFFERBAUM A, HOLLISTER L, KOPELL B: Physostigmine: Improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science* 201: 272-274, 1978.
  16. CHRISTIE J, SHERING A, FERGUSON J, GLEN A: Physostigmine and arecoline: effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia. *Brit J Psychiat* 138: 46-50, 1981.
  17. DAVIS K: Enhancement of memory processes in Alzheimer's disease with multiple dose-intravenous physostigmine. *Am J Psychiatry* 139: 1421-1424, 1982.
  18. BARTUS R: Physostigmine and recent memory: effects in young and aged nonhuman primates. *Science* 206: 1087-1089, 1979.
  19. FERRIS S, SATHANANTHAN C, REISBERG B, GERSON S: Long term choline treatment of memory impaired elderly patient. *Science* 205: 1039-1040, 1979.
  20. MURAMOTO O, SUGISHITA M, SUGITA H, TOYOHURA Y: Effect of physostigmine on constrictional and memory tasks in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 36: 501-503, 1979.
  21. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3a. Edición. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1980.
  22. WECHSLER D: A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 19: 87-95, 1945.
  23. FOLSTEIN M F: Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psy Res*, 12: 189-198, 1975.
  24. DAVIS K, MOHS R, TINKLENBERG J, HOLLISTER L, PFEFFERBAUM A, KOPEL B: Cholinomimetics and memory. The effect of choline chloride. *Arch Neurol* 37: 49-51, 1980.
  25. PETERS B, LEVIN H: Memory enhancement after physostigmine treatment in the amnesic syndrome. *Arch Neurol* 34: 215-219, 1977.
  26. ASHFORD W, SOLDINGER S, SCHAEFFER J, COCHRAN L, JARVIK L: Physostigmine and its effects on six patients with dementia. *Am J Psychiatry* 138: 829-830, 1981.
  27. THAL L, FULD P, MASUR D, SHARPLESS N: Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 13: 491-496, 1983.
  28. DAVIS D, HOLLISTER L, OVERAL J: Physostigmine: effects on cognition and affect in normal subjects. *Psychopharmacology* 51: 23-27, 1976.
  29. WEINGARTNER H, BALLENGER J, GOLD P, SMALLBERG S, SUMMERS R, RUBINOWY D: Effects of vasopressin on human memory functions. *Science* 211: 601-603, 1981.
  30. LEGROS J: Influence of vasopressin on learning and memory. *Lancet* 7: 41-42, 1978.
  31. OLIVEROS J, JANDALL M: Vasopressin in amnesia. *Lancet* 7: 42, 1978.
  32. LERER B, ZABOW T, EGNAL N, BELMAKER R: Effect of vasopressin on memory following electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry* 18: 821-824, 1983.