



SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO EN ANESTESIA

Dr. Javier Gómez Parra,* Dra. María del Refugio Gutiérrez Beltrán,** E.A. María Naine Santoyo de la Peña***

RESUMEN

El síndrome anticolinérgico (SA) se presenta por antagonismo de la acetilcolina en los receptores muscarínicos, el cuadro clínico presenta dos componentes: central y periférico, manifestado con inquietud, confusión, delirio, irritabilidad, alucinaciones, midriasis, disartria, hiperreflexia, taquicardia, taquipnea, hipertensión, y en casos graves, colapso cardiovascular, convulsiones, coma y muerte. Los fármacos desencadenantes más frecuentes en anestesiología son: atropina, escopolamina, fentanyl, meperidina. Buprenorfina, metadona, ketamina, etomidato, propofol, droperidol, midazolam, diazepam, lorazepam, y anestésicos inhalados, entre los fármacos más frecuentes en anestesia. Su diagnóstico es clínico y presuntivo, descartando otras entidades como: hipercarbia, hipoxia, hipoglicemia, alteraciones neurológicas, hepáticas, renales, reacciones adversas farmacológicas, abstinencia a drogas o alcohol y dolor postquirúrgico. Su tratamiento es con fisostigmina a 0.04 mg (no disponible en nuestro país). Se recomiendan diazepam o propofol para disminuir la excitación cortical.

Palabras clave: Anticolinérgicos, síndrome anticolinérgico.

ABSTRACT

The anticholinergic syndrome (SA) resulting from antagonization of the acetylcholine at the muscarinic receptor. The clinical picture of SA has central and peripheral component: Clinical signs include a wide spectrum of behavioural disorders ranging from restlessness, confound, delirium, nettled, hallucinations, mydriasis, tachycardia, violent behaviour, hyperthermia, dry mucosa membranes, dry, hot and red skin, urinary retention, coma, cardiogenic shock or cardiorespiratory arrest and rarely seizures. The unchained drugs are the anticholinergics atropine and scopolamine such as fentanyl, meperidine, buprenorphine, metadona, ketamine, etomidato, propofol, butyrophenones, benzodiazepines and halogenated inhalation anesthetics. The diagnosis is presumptive and depends solely clinical signs and symptoms. Differential diagnosis of SA includes disorders of glucose and electrolyte metabolism, severe hormonal imbalance, respiratory disorders (Hypoxia, hypercarbia), hypothermia, hyperthermia and neuropsychiatric diseases. The specific antidote for SA is Physostigmine (0.04 mg/kg), the propofol or diazepam is recommended to reduce cortical excitement because the physostigmine is not available in our country.

Key words: Anticholinergics, central anticholinergic syndrome.

CONTENIDO:

1. Introducción
 - 1.1 Fisiopatología
 - 1.2 Cuadro clínico
2. Factores no anestésicos asociados con el síndrome anticolinérgico
 - 2.1 Factores relacionados con el paciente
 - 2.2 Procedimiento quirúrgico
 - 2.3 Duración de la cirugía
3. Factores anestésicos relacionados con el síndrome anticolinérgico
 - 3.1. Medicación preanestésica
 - 3.2. Técnica anestésica
 1. Anestesia general
 2. Anestesia regional
 - 3.3. Reversión de fármacos
 - 3.4. Sobredosis de fármacos
 - 3.5. Tratamiento de alteraciones del ritmo cardiaco
4. Diagnóstico
5. Diagnóstico diferencial
6. Tratamiento
7. Resumen

** Anestesiólogo Algólogo adscrito al Departamento de Anestesiología del Centro Estatal de Oncología de Chihuahua.

** Anestesiólogo adscrito al Departamento de Anestesiología del Hospital General "Dr. Salvador Zubirán" de Chihuahua.

*** Enfermera auxiliar del Hospital General "Dr. Salvador Zubirán" de Chihuahua.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Javier Gómez Parra. Calle Monte Rico No. 11720, Col. Quintas Carolinas, Chihuahua, Chih. C.P. 31100. Tel. (614) 481 98 27. Correo electrónico: gopj@prodigy.net.mx

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome anticolinérgico (SA) fue descrito por Longo en 1966,¹ se define como: síndrome clínico que resulta del antagonismo de la acetilcolina (ACh) en el receptor muscarínico. Se le conoce también como delirio postoperatorio, delirium tóxico, toxicidad o psicosis por atropina, psicosis anticolinérgica, síndrome cerebral orgánico agudo, y/o el diagnóstico olvidado.²⁻⁸ Tiene una gran variabilidad clínica en su presentación, haciéndose evidente inmediatamente después de la administración del fármaco desencadenante, manifestándose en el transquirúrgico, siendo más acentuado al despertar, se puede prolongar por varios días. En anestesia aunque puede haber una reacción alarmante, los casos fatales son raros.⁹

Ante lo florido del cuadro clínico, es necesario diagnosticarlo de manera presuntiva y descartando otras etiologías.

En un estudio prospectivo reciente llevado a cabo por Link, se encontró una incidencia de 1.9% en pacientes sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general.¹⁰ En la literatura se reportan casos aislados, y es posible que ante lo confuso del cuadro clínico y a falta de apoyo diagnóstico por laboratorio, existan casos que pasan mal diagnosticados y por lo tanto la incidencia sea mayor. El propósito de esta revisión es mostrar la ocurrencia del SA secundario a diversos factores y fármacos, así como profundizar el conocimiento de esta complicación.

1.1. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO

Los efectos de los alcaloides muscarina y nicotina sobre las uniones colinérgicas sirvieron de base para la clásica diferenciación de los receptores para el sistema nervioso periférico y central.¹¹ Los receptores colinérgicos median la acción de la acetilcolina y se subdividen en 2 tipos: receptores nicotínicos y muscarínicos. Los receptores nicotínicos se localizan en la membrana postsináptica en todos los ganglios autónomos y en la unión neuromuscular, mientras que los receptores muscarínicos se localizan en la membrana postsináptica de la unión neuro-efectora parasimpática.¹²

Cinco receptores muscarínicos han sido identificados, aunque solamente tres están bien caracterizados. Todos los subtipos se han encontrado en el sistema nervioso central (SNC).¹³⁻¹⁷

1. **Receptores M1:** a) localizados en SNC y ganglios autónomos, modulan efectos excitatorios; b) células parietales del estómago y en plexo mientérico, donde incrementan la secreción del jugo gástrico y el peristaltismo.

2. **Receptores M2:** median los efectos cardíacos por inhibición del nodo senoauricular (SA) y disminución de la contractibilidad.

3. **Receptores M3:** son los responsables de todos los efectos de estimulación parasimpática, estos receptores excitatorios colinérgicos se localizan en glándulas (aumento de secreciones), ojo (miosis por contracción del músculo ciliar y circular del iris), músculo liso asociado con el endotelio vascular (vasodilatación), bronquial (broncoconstricción), gastrointestinal (aumento de motilidad y tono) y urinario (contracción vesical con relajación de esfínteres).

Los receptores M4 son similares a los M2, y los receptores M5 son similares a los M1 y M3 en sus efectos.

El SA es producido por la inhibición de la neurotransmisión colinérgica en los receptores muscarínicos. De esta manera el SA involucra a los receptores muscarínicos. Los fármacos o sustancias con características anticolinérgicas y/o competitivos, ocasionan en los receptores muscarínicos de la acetilcolina una reacción contraria a la habitual; esto ocurre predominantemente en los receptores muscarínicos parasimpáticos postganglionares periféricos (cardiovascular, gastrointestinal, urinario, glandular, oftálmico).

Los fármacos anticolinérgicos compiten a su vez con la acetilcolina en otros sitios (ganglios autónomos).

Cuadro 1. Compuestos relacionados con el síndrome anticolinérgico.

<p>COMPUESTOS SINTÉTICOS Y NATURALES DE AMINAS TERCIARIAS</p> <p>Diciclovina Tifenamilo Procaína Cocaína Cidopentolato</p>	<p>PLANTAS</p> <p>Belladona Dulcamara Hojas y brotes de patata Estramonio</p> <p>ANTICOLINÉRGICOS</p> <p>Atropina Escopolamina</p>
<p>ANTIHISTAMÍNICOS</p> <p>Clorfeniramina Difenhidramina</p>	<p>HALOGENADOS</p> <p>Sevoflurano Óxido nitroso</p>
<p>BLOQUEADORES H2</p> <p>Cimetidina Ranitidina</p> <p>BENZODIAZEPINAS</p> <p>Diazepam Midazolam Lorazepam</p>	<p>FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS</p> <p>Benzotropina Trihexfenidilo Biperiden Etopropacina Prociclidina</p>
<p>ANTIPSICÓTICOS</p> <p>Clorpromazina Tioriacina Haloperidol Droperidol Prometacina</p>	<p>OPIOIDES SINTÉTICOS</p> <p>Meperidina Metadona Fentanyl Buprenorfina</p>
<p>ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS</p> <p>Ketamina Propofol Etomidato</p>	<p>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS</p> <p>Amitriptilina Imipramina Desipramina</p>

Las manifestaciones del SNC resultan del antagonismo del receptor muscarínico a nivel cortical y subcortical central. El grado de la manifestación del SNC se relaciona con la capacidad del fármaco de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Los estudios bioquímicos han demostrado que hay abundantes receptores muscarínicos para acetilcolina en el cerebro y que cualquier fármaco con actividad antimuscarínica, capaz de cruzar la BHE los puede afectar, ya sea por depleción de transmisores colinérgicos, o por actividad de fármacos que actúan como neurotransmisores anticolinérgicos, siendo la causa implícita de la manifestación del SA.¹⁸ En la literatura se han reportado más de 500 fármacos capaces de inducir el SA.¹⁹⁻²⁹ El cuadro I incluye algunos de estos fármacos.

1.2. CUADRO CLÍNICO

El SA es una complicación del uso de diversos fármacos en anestesia, con una gran variabilidad clínica en su presentación, teniendo un componente central y otro periférico, y presentación en 3 estadios.³⁰⁻³⁶ Los signos y síntomas del SA se pueden resumir bajo la expresión familiar: "Caliente como una liebre, rojo como un tomate, ciego como un murciélago, seco como un hueso, y loco como una gallina agitada."³⁷ En el cuadro II se resume la sintomatología de SA.

2. FACTORES NO ANESTÉSICOS ASOCIADOS AL SA

2.1. RELACIONADOS AL PACIENTE

- A) **EDAD:** Los niños y ancianos son más susceptibles, aunque los adultos acusan más los efectos anticolinérgicos sobre el SNC.³⁸

- B) **GÉNERO:** En los casos reportados en la literatura, no se observa que el factor género, tenga alguna predisposición para desarrollar el SA.¹⁰
- C) **ESTADO FÍSICO:** La encefalopatía hepática, la insuficiencia renal y la presencia de dolor transquirúrgico son considerados factores predisponentes para desarrollar el SA.^{33,39,40}
- D) **TRASTORNOS NEUROLÓGICOS:** Pacientes con retraso mental, trastornos psiquiátricos, disfunción cerebral orgánica, y otros trastornos de la personalidad, tienen una mayor incidencia a desarrollar el SA.⁴¹
- E) **IDIOSINCRASIA:** La idiosincrasia es una reacción que no se ha comprobado. Habitualmente se presenta con dosis tóxicas, pero puede presentarse a dosis terapéuticas en pacientes con predisposición por características inherentes o agregadas del mismo.

2.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Link en un estudio realizado encontró que 6 de 60 pacientes sometidas a histerectomía desarrollaron el SA, esta alta incidencia fue diferente de la observada en pacientes que fueron sometidas a otros procedimientos quirúrgicos y/o ginecológicos, la causa es desconocida.^{10,43}

2.3. DURACIÓN DE LA CIRUGÍA

La duración de un procedimiento quirúrgico no es considerado como un factor predisponente para desarrollar el SA.⁴⁴

3. FACTORES ANESTÉSICOS RELACIONADOS CON EL SA

3.1. MEDICACIÓN PREANESTÉSICA

La premedicación anestésica juega un papel importante en el desarrollo del SA, en especial cuando se utilizan fármacos anticolinérgicos como la atropina y la escopolamina, que son aminas terciarias que poseen capacidad para atravesar la BHE y desencadenar el SA.⁴⁵⁻⁴⁹ Estos fármacos son utilizados en anestesia por diferentes razones, incluyen efectos vagolíticos, antiemético, antisialogogo, anticalosfrío.⁵⁰⁻⁵⁶ En el cuadro III se presentan las principales propiedades de los anticolinérgicos utilizados en premedicación. Es importante recalcar que el fármaco anticolinérgico glicopirrolato por ser amina cuaternaria no atraviesa la BHE, y por lo mismo tiene capacidad mínima para desencadenar el SA,^{57,58} por otro lado la escopolamina tiene mayor capacidad para desencadenar el síndrome que la atropina.⁵⁹

Cuadro II. Sintomatología del síndrome anticolinérgico.

GRADOS	CENTRAL	PERIFÉRICO
PRIMER GRADO	Cambios de humor, ataxia, alteraciones de la marcha, inquietud, cefalea	Xerostomía, piel roja y caliente, taquicardia, taquipnea, disminución de la motilidad intestinal, dolor abdominal.
SEGUNDO GRADO	Distracciones frecuentes, déficit de atención, alteraciones de la memoria, desorientación, disartría, amnesia, ataxia	Midriasis, visión borrosa, perturbación de la acomodación visual (por ciclopejía), anomalías de la conducción nerviosa. Disfagia, hiperreflexia, vómito. Hipertensión arterial, mioclonias, coreatetosis
TERCER GRADO	Desorientación, fabulación, alucinaciones, delirio, coma, colapso cardiorrespiratorio y muerte	Amaurosis total, retención urinaria, íleo adinámico, fiebre, Babinsky positivo, convulsiones, bloqueo motor hasta extenderse a tetraplejía

Cuadro III. Efectos fármacos anticolinérgicos.

	ATROPINA	ESCOPOLAMINA	GLICOPIRROLATO
Efecto antisialogogo	+	+++	++
Efectos sedantes y amnésicos	+	+++	0
Toxicidad en el SNC	+	++	0
Relajación del EEI	+	++	++
Midriasis y ciclopejía	+	++	0
Frecuencia cardíaca	+++	+	++

SNC: Sistema nervioso central; EEI: Esfínter esofágico inferior

3.2. TÉCNICA ANESTÉSICA

I. ANESTESIA GENERAL

A) **HALOGENADOS:** A nivel SNC los halogenados inducen una disminución de la velocidad de recambio de la ACh a nivel postsináptico y por lo tanto, alteran la formación de los segundos mensajeros que intervienen en los cambios de la transmisión neuronal, citando de esta manera el mecanismo implícito del SA: depleción de neurotransmisores colinérgicos o sobreactividad de fármacos que funcionan como neurotransmisores colinérgicos. Es posible que el desconocimiento del SA, lleve a un mal diagnóstico o mal entendimiento de su sintomatología, como lo es la agitación después de la anestesia general, en particular con sevoflurano y/o con óxido nitroso.^{18,60,61} Por otro lado, se reporta que los anestésicos inhalados potencializan el efecto tóxico de los anticolinérgicos en el SNC.⁶²

B) **ANESTÉSICOS:** Está descrito que la ketamina suele desencadenar el SA ya que compite activamente con la acetilcolina por los receptores muscarínicos a nivel SNC.⁶³⁻⁷⁰ El etomidato y el propofol, también están relacionados como agentes causales del SA pero se desconoce su mecanismo.^{71,72}

C) **RELAJANTES MUSCULARES:** Los relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes, actúan con la ACh en los receptores nicotínicos, por lo tanto no tienen capacidad para desencadenar el SA.⁷³

D) **OPIOIDES:** La metadona, fentanyl, meperidina y buprenorfina, son fármacos opioides que tienen relación como agentes causales del SA. El mecanismo exacto es desconocido, pero se ha comprobado que los opioides causan deterioro en la transmisión central colinérgica por reducción en la liberación de acetilcolina en la corteza cerebral, y en el caso del fentanyl hay unión dosis dependiente a los receptores muscarínicos.⁷⁴⁻⁷⁶

E) **BENZODIAZEPINAS:** No se conoce el mecanismo desencadenante, pero existen en la literatura reportes de SA desencadenado por benzodiazepinas, en especial el midazolam, diazepam y lorazepam.⁷⁷⁻⁸⁵

2. ANESTESIA REGIONAL

La anestesia regional predispone menos a la incidencia del SA, ya que al no exponer al paciente a los fármacos

inductores (halogenados, benzodiazepinas, ketamina, etomidato, propofol, fentanyl, meperidina, buprenorfina y anticolinérgicos) las posibilidades de desencadenar el síndrome son menores.

3.3. REVERSIÓN DE FÁRMACOS

La reversión de relajantes musculares, implica la utilización de un fármaco anticolinesterasa (neostigmina, edrofonio, fisostigmina, piridostigmina) para inhibir el desdoblamiento de la acetilcolina (ACh), y a su vez aumenta la concentración de la misma en la unión neuromuscular, restableciéndose la transmisión neuromuscular normal, pero como efectos colaterales no deseados de los fármacos anticolinesterasa se presentan: sialorrea, broncorrea, bradicardia y miosis por estimulación muscarínica, por lo cual se utiliza un anticolinérgico, generalmente atropina junto con estos fármacos.⁸⁶ El riesgo del SA posterior al uso de anticolinérgicos ya sea a dosis convencionales o a sobredosis siempre está latente.⁸⁷

3.4. SOBREDOSIS DE FÁRMACOS

Los fármacos anteriormente descritos, que tienen la capacidad de atravesar la BHE y actuar competitivamente con los receptores muscarínicos, tienen la posibilidad de desencadenar el SA a dosis terapéuticas; y con mayor posibilidad a dosis tóxicas,⁸⁸ existiendo reportes de casos de SA desencadenado por la aplicación de colirios de homatropina vía oftálmica, intoxicación vía oral por la ingesta de hongos con alcaloides sucedáneos a los de la belladona,^{89,90} así como dosis tóxica de atropina vía intravenosa, como se reporta en un niño de 4 años con 14.5 kg de peso al cual se le realizó circuncisión, utilizando atropina en la premedicación y en la prevención de colaterales de Neostigmina, en la reversión del bloqueo neuromuscular (BNM), alcanzando dosis de atropina de 42 mg/kg, siendo las dosis terapéuticas de 10-20 mg/kg.⁹¹

3.5. TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO

Las alteraciones del ritmo cardíaco que para su tratamiento requieren atropina estarán expuestos a desencadenar el SA. Existiendo un reporte de una paciente de 42 años sometida a hernioplastia bajo bloqueo subaracnoideo, la cual desarrolla un reflejo vagal, manifestado con una FC 35/min. Siendo tratada con 0.5 MG de atropina revirtiéndose la bradicardia pero desencadenando el SA.⁹¹

4. DIAGNÓSTICO

El SA debe ser considerado en quienes presentan una recuperación mental anormal después de sedación o anestesia.

El diagnóstico suele ser clínico y presuntivo, no hay examen de laboratorio, que confirme o descarte el SA.^{92,93} Sin embargo, se describe una prueba consistente en instalar pilocarpina al 1% en el ojo, si en 15-30 minutos no se contrae la pupila, indica que esta dilatación se deba a intoxicación aguda atropínica excepto en el glaucoma y en el traumatismo ocular. La limitación de esta prueba es que únicamente es útil si el SA fue desencadenado por atropina y/o escopolamina.³³

La determinación en sangre y orina de los niveles de los agentes anticolinérgicos y otros fármacos desencadenantes no tiene ningún valor.⁹⁴

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales incluyen: hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno, hipoxia cerebral, hipotermia, hipercarbia, hipoglicemia, alteraciones neurológicas, sistémicas, hepáticas, renales, toxicomanías, síndromes neurotóxicos (Cuadro IV),⁹⁵ el dolor trans y/o postquirúrgico, abstinencia a drogas, y/o alcohol.⁹⁶⁻⁹⁹

Cuadro IV. Síndromes neurotóxicos.

SÍNDROME	CUADRO CLÍNICO	EJEMPLO DE DROGAS
Anticolinérgico	Fiebre, taquicardia, retención urinaria, midriasis, visión borrosa, mioclonías, convulsión, coreoatetosis, alucinaciones y coma	Antihistamínicos Baclofen Antidepresivos tricíclicos Fenotiazinas
Colinérgico	Salivación, lagrimeo, vómitos, bradicardia, dolor abdominal	Carbamato Pilocarpina y órgano fosforado
Extrapiramidal	Coreoatetosis, hiperreflexia, trismo, rigidez, temblor	Haloperidol Fenotiazinas
Alucinogénico	Distorsión de las percepciones, despersonalización, alteración de la conciencia, convulsión	Anfetaminas Cocaína y Cannabis Alcaloides
Narcótico	Alteración del estado mental, miosis, bradicardia, hipotermia, alteración de la respiración	Opiáceos Propoxifeno
Serotoninico	Confusión, temblor, mioclonía, hiperreflexia, diarrea, fiebre	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina Clomipramina, L-triptófano
Sedativo	Sedación, delirio, confusión, alucinación, coma, apnea	Antiepilépticos, Antidepresivos tricíclicos Antipsicóticos, barbitúricos Benzodiazepinas, opioides
Convulsivo	Convulsiones, hipertermia, hiperreflexia, temblor Anticolinérgicos, Isoniazida Cocaína, Lidocaína, Nicotina Hidrocarburo Clorinado Cuadro IV. Síndromes Neurotóxicos	Anticolinérgicos, Isoniazida Cocaína, Lidocaína, Nicotina Hidrocarburo Clorinado

6. TRATAMIENTO

El tratamiento primario es de soporte.

1. Contención física o farmacológica.¹⁰⁰
2. Se recomienda monitoreo cardiorrespiratorio.¹⁰¹
3. Monitoreo de la diuresis para no pasar en alto la retención urinaria ya que este síntoma puede persistir por varios días.¹⁰²
4. La fisostigmina es el antídoto específico para el SA (tiene la capacidad de atravesar la BHE y aumentar la actividad de la Acetilcolina en los receptores muscarínicos y nicotínico por inhibición de la Acetilcolinesterasa).¹⁰³⁻¹¹¹ La dosis recomendada es de 0.04 mg/kg ó 2-3 mg en adultos. Se recomienda administrarlo lentamente para prevenir estimulación colinérgica (parasimpática) a 1 mg/min. Sus contraindicaciones relativas son: diabetes, gangrena, enfermedad arterial coronaria, bloqueo cardíaco, úlcera péptica, hipotiroidismo, asma, colitis ulcerativa, obstrucción intestinal, embarazo, glaucoma, miotonía congénita y/o atípica.¹¹²

Actualmente, en nuestro país no se cuenta con este fármaco por lo que debemos emplear otras medidas para el tratamiento de esta entidad.

La neostigmina, piridostigmina y el edrofonio son aminos cuaternarias, y no atraviesan la BHE, por lo que sólo son útiles en revertir los efectos anticolinérgicos periféricos.¹¹³

5. Se recomienda el diazepam o propofol para disminuir la excitación cortical. Diazepam a dosis de 5 a 10 mg intravenosa, repitiendo la dosis como sea necesario hasta un máximo de 30 mg. La dosis pediátrica de diazepam es de 0.25 a 0.4 mg/kg a una dosis máxima de 5 mg en niños debajo de 5 años y 10 mg en niños arriba de 5 años. El propofol a dosis de 2-2.5 mg/kg dando los cuidados necesarios que implica la administración de este fármaco.^{114,115}

7. EVOLUCIÓN

La recuperación del paciente es completa e inmediata cuando se dispone de la fisostigmina; y en horas a días cuando no se dispone de este fármaco, y se utiliza propofol o diazepam, sin secuela alguna a corto y/o a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Longo VG. Behavioural and electroencephalographic effects of Atropina and related compounds. *Pharmacol Rev* 1966;18: 965-96.
2. Perry PJ, Brian CL. Anticholinergic psychosis. *Clin Psychopharmacol Sem* 1996;1:1-14.
3. Bryson P. *Comprehensive Review in Toxicology*. Hemisphere Publishing: 1989;3:566-7.

4. Ellenhorn MJ, Barceloux D. Medical toxicology. In: Elsevier applied science. Elsevier Science 1988;16:106-9.
5. Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, et al. Anticholinergic poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:17-25.
6. Haddad LM, Winchester JB, Eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. WB Saunders Co 1990:861-7.
7. Kaye S. Handbook of emergency toxicology: a guide for the identification, diagnosis and treatment of poisoning. 5th ed. Charles C Thomas Pub Ltd 1988:31-44.
8. Torline RL. Central anticholinergic syndrome the forgotten diagnosis. *Anesthesiol* 1993;20:47-50.
9. Dworacek B, Ruprecht J, Erdmann W. The Central anticholinergic syndrome. An overview. *Anaesthesiol Reanim* 1988;13:319-26.
10. Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, Guggenmoos-Holzmann E. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:15-23.
11. Goodman AG, Goodman LS, Gillman A. Atropina, Escopolamina y drogas antimuscarínicas afines. En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica Médica, 9ª edición: PP: 133-149.
12. Ali-Melkkita T, Kaila T, Antila L, Halkota L, Lisalo E. Effects of glycopyrrolate and atropine on heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:436-441.
13. Lambert DG, Appadu BL. Muscarinic receptor subtypes: do they have a place in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995;74:75-80.
14. Li Z, Wu CF, Pei G, Xu NJ. Reversal of Morphine-induced memory impairment in mice by withdrawal in morris water maze: possible involvement of cholinergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;68:507-13.
15. Mandelli GR, Maiorana S, Terni P, Lamperti G, Colibretti ML, Imbimbo BP. Synthesis of new cardioselective M2 muscarinic receptor antagonists. *Chem Pharm Bull* 2000;48:1611-22.
16. Shiigi Y, Casey DE. Effects of Benzotropine on ketamine-induced behaviours in Cebus Monkeys. *Behav Pharmacol* 2001;12:293-8.
17. Greenblatt DJ, Shader RI. Drug Therapy: Anticholinergics. *N Engl J Med* 1973;288:1215-1219.
18. Schneck HJ, Ruprecht J. Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40:219-28.
19. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, et al. 1966 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 1997;15:447-500.
20. Gowdy JM. Stramonium Intoxication Review of symptomatology in 212 cases. *JAMA* 1972;221:585-7.
21. Yang MJ, Cheen CC. Herbally induced anticholinergic intoxication: a report of three cases. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Ko Hsueh Ko Hsueh Tsai Chih* 1987;3:133-6.
22. Litovitz TL, Clark LR, Soloway RA. Annual report of the association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 1994;12:546-85.
23. Ballin JC. Toxicity of tricyclic antidepressants. *JAMA* 1975;231:1369.
24. Cleghorn G, Bourke G. Physostigmine for promethazine poisoning. *Lancet* 1980;8190:368-369.
25. Ananth JV, Jain RC. Benzotropine psychosis. *Can Psychiatr Assoc J* 1973;18:409-14.
26. Ananth JV, Lehman HE, Ban TA. Toxic psychosis induced by Benzhexol Hydrochloride. *Can Med Assoc J* 1970;103:771.
27. Mikolich JR, Paulson GW, Gross CJ. Acute anticholinergic syndrome due to Jimson Seed Ingestion. *Ann Inter Med* 1975;83:321-5.
28. Goff DC, Garber HJ, Jenike MA. Partial resolution of Ranitidine associated delirium with Physostigmine: Case Report. *J Clin Psychiatry* 1985;46:400-1.
29. Jenike MA, Levy JC. Physostigmine reversal of Cimetidine-induced delirium and agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:43-4.
30. Hulme EC, Birdsall NJM, Buckley NJ. Muscarinic receptor subtypes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:633-673.
31. Bustamante SE, Morales MA. Farmacología de los antagonistas muscarínicos. *Apuntes Docentes Enfermería* 2002:1-9.
32. Torline RL. Extreme hyperpyrexia associated with central anticholinergic syndrome. *Anesthesiol* 1992;76:470-471.
33. Fernández JU, Cenoz JO, Jáuregui MG, Gallego JC. Síndrome anticolinérgico central. *Atención Primaria* 1991;8:694-696.
34. Parisi P, Francia A. A female with central anticholinergic syndrome responsive to neostigmine. *Pediatr Neurol* 2000;23:185-7.
35. Tiberiu E, Szmuk P, Konichezky S, Abramson D, Geva D. Central anticholinergic syndrome complicating management of a difficult airway. *Can J Anaesth* 1996;10:1079.
36. O'Keefe ST, Chonchubhair AN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994;73:5.
37. Adcock EW. Cyclopentolate (Cyclogyl) toxicity in pediatric patients. *Pediatr Pharmacol Ther* 1971;79:127-9.
38. Tune L, Carr S, Hoag E. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry* 1992;149:1393-4.
39. Kabatnik M, Heist M, Beiderlinden K, Peters J. Hepatic encephalopathy-a physostigmine-reactive central anticholinergic syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2002;16:140-142.
40. Smith DS, Orkin EK, Gardner SM. Prolonged sedation in the elderly after intraoperative Atropine administration. *Anesthesiol* 1979;51:348.
41. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Fisiología y Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo en: Anestesia Clínica, 3ª edición 2000:134-136.
42. Collins VJ. Anticolinérgicos en anestesiología. 2ª Edición 2000:894-901.
43. Link J. Central anticholinergic syndrome or central physostigmine responsive syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:664-5.
44. Radhakrishnan J, Jesudasan S, Jacob R. Delayed awakening or emergence from anaesthesia. *Physiology* 2001;13:1-6.
45. Pécora JL. Atropine pupils. *JAMA* 1974;229:1864.
46. Bernstein S, Leff R. Toxic psychosis for sleeping medicines containing scopolamine. *N Engl J Med* 1967;277:638-9.
47. Crowell EB, Ketchum JS. The Treatment of scopolamine induced delirium with physostigmine. *Clin Pharmacol Ther* 1967:409-14.
48. Shafer DJ, Allen RP. The Central effects of scopolamine in man. *Biol Psychiatry* 1971;3:347-55.
49. Ullman KC, Groh RH, Wolf FW. Treatment of scopolamine induced delirium. *Lancet* 1970;1:252.
50. Shaw CA, Kelleher A, Gill CP, Murdoch U, Stabies RH, Black ANE. Comparison of the incidence of complications at induction and emergence in infants receiving oral Atropine vs no premedication. *Br J Anaesth* 2000; 84:174-178.
51. Tramer MR, Fuchs-Buder T. Effects of Anticholinergics on postoperative vomiting, recovery and hospital stay in children undergoing tonsillectomies with or without adenoidectomy. *Anesthesiol* 1999;82:379-386.
52. Alfonsi P, Hungnat JM, Lebraul C, Chawin M. Anticholinergic Premedication influences the incidence of postoperative shivering. *Br J Anaesth* 1994;72:291-4.
53. Olli KA, Jussi KH, Hanna ME, Esko L. Anticholinergic Drugs: Effects on oxygen consumption and energy expenditure. *Anesth Analg* 1994;78:995-9.
54. Rubin B. Use of Anticholinergic bronchodilation in children. *Am J Med* 1996;1:49-53.
55. Land W, Pinsky D, Salzmann C. Abuse and misuse of anticholinergic medications. *Hosp Comm Psychiatry* 1991;42:580-1.
56. Salmenpera M, Kuoppamaki R, Salmenpera A. Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanesthetic nausea. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:445-448.

57. Simpson KH, Smith RJ, Davies LE. Comparison of the effects of Atropine and Glycopyrrolate on cognitive function following general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987;59:966-969.
58. Grum DF, Osborne LR. Central anticholinergic syndrome following Glycopyrrolate. *Anesthesiol* 1991;74:191-193.
59. Johr M. Is time to question the routine use of anticholinergic agents in pediatric anaesthesia. *Pediatric Anaesthesia* 1999;9:99-101.
60. Shichno T, Murakawa M, Adachi T, Arai T, Miyazaki Y, Mori K. Effects of inhalation anesthetics on the release of acetylcholine in the rat cerebral cortex *in vivo*. *Br J Anaesth* 1998;80:365-371.
61. Schultz U, Idelberger R, Rossaint R, Buhre W. Central Anticholinergic Syndrome in a Child Undergoing circumcision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:224-6.
62. Holzgrafe RE, Vondrel JJ, Mintz SM. Reversal of central anticholinergic syndrome of postoperative reactions to Scopolamine with Physostigmine. *Anesth Analg* 1973;52:921.
63. Erbguth PH, Reiman B, Klein RL. The Influence of chlorpromazine, diazepam and droperidol on emergence from ketamine. *Anesth Analg* 1972;51:693-699.
64. Katsuji O, Kasumi A, Stanley RN. The Influence of droperidol, diazepam and physostigmine on ketamine-induced behaviour and brain regional glucose utilization in Rat. *Anesthesiol* 1982;57:353-358.
65. Roy CR, Gray B. Rational use of reversal agents. *Anesth Analg* 1981;60:120.
66. Toros-Matos A, Rendón PA, Avila EV. Physostigmine antagonizes Ketamine. *Anesth Analg* 1980;59:764-767.
67. Kulkarni RS, Zorn LS, Anantharam V, Barley H, Triestman SN. Inhibitory effects of Ketamine and halotane on recombinant potassium channels from mammalian brain. *Anesthesiol* 1996;84:900-909.
68. Durum ME, M.D. Inhibition by Ketamine of muscarinic Acetylcholine receptor Function. *Anesth Analg* 1995;81:57-62.
69. Ballmer HG, Wyte SR. Antagonism of Ketamine by Physostigmine. *Br J Anaesth* 1977;49:510.
70. Whaite PF, Walter L, Trevor AJ. Ketamine its pharmacology and therapeutic use. *Anesthesiol* 1982;56:119-131
71. Jost U, Schmid A, Ruppert M. Physostigmine reversal of central anticholinergic syndrome induced by Midazolam/Fentanyl, Benzocetamide/Buprenorphine and Etomidate/Prometazine/Pethidine for premedication. *Anaesth* 1982;31:21-4.
72. Kaiser-Stadler M, Altmayer P. Central anticholinergic syndrome after Propofol Anesthesia. *Anesthesiol intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995;30:116-7.
73. Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C. Apéndice en: Massachusetts General Hospital, Procedimientos en Anestesia. 5ª. Edición 2000:693.
74. Links J, Kline, Mark D. After transdermal Fentanyl: acute toxic delirium of central anticholinergic syndrome. *Anesthesiol* 1996;85:436-7.
75. Eisendrath SJ, Goldman B, Douglas J, Dimateo L, Van Dyke C. Meperidine-induced delirium. *Am J Psychiatry* 1987;144:1062-5.
76. Crawford RD, Baskoff JD. Fentanyl-associated delirium in man. *Anesthesiol* 1980;53:168-9.
77. Bidwal AV, Theodore HR. Reversal of Diazepam-induced postanesthetic somnolence with Physostigmine. *Anesthesiol* 1976;44:249-253.
78. Caldwell CB, Gross JB. Reversal of Midazolam induced-sedation by Physostigmine. *Anesthesiol* 1982;57:125-127.
79. Cuca DJ, Edelman JD. Atropine in Physostigmine reversal of Diazepam. *Anesth Analg* 1980;59:459-460.
80. Di liberty, O' Brien J, Lynn M, Turner T. The use of Physostigmine an antidote in accidental diazepam intoxication. *J Pediatr* 1975;86:106-107.
81. Ghoneim MN. Antagonism of diazepam by physostigmine. *Anesthesiol* 1980;52:372-373.
82. Shader RI, Greenblatt DJ. Clinical implications of Benzodiazepine Pharmacokinetics. *Am J Psychiatry* 1977;134:652-5.
83. Ullman KC, Groh RH. Identification and treatment of acute psychotic states secondary to the usage of over-the counter sleeping preparations. *Am J Psychiatry* 1972;128:1244-8.
84. Larson GF., Hurlbert BJ, Wingard DW. Physostigmine reversal of Diazepam-induced depression. *Anesth Analg* 1977;56:348-51.
85. Blitt CD, Petty WC. Reversal of Lorazepam delirium by Physostigmine. *Anesth Analg* 1975;54:607-8.
86. Shader RI, Greenblatt DJ. Belladonna alkaloids and synthetic anticholinergics; uses and toxicity. Psychiatric complications of medical drugs. New York: Raven Press 1972:102-47.
87. Hidalgo HA, Mowers RM. Anticholinergic drug abuse. *DICP, Ann Pharmacother* 1990;24:40-8.
88. Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M. Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:491-5.
89. Roig C, Rodríguez ST. Síndrome Anticolinérgico Central Secundario a Colirio Midriático. *Neurología (esp.)* 1990;5:33-34.
90. Adcock EW. Cyclopentolate toxicity in pediatric patients. *Pediatr Pharmacol Ther* 1971;79:127-9.
91. Gómez PJ, Gutiérrez MB, Colunga SA, Santoyo MD. Síndrome Anticolinérgico Central: Reporte de 2 casos. *Rev Méx Anest* 2003;26:25-27.
92. Rupreth J, Dworacek B. Central anticholinergic in anesthetic practice. *Acta Anaesthesiol Belg* 1976;27:45-60.
93. Duvoisin RC, Katz R. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by Physostigmine. *JAMA* 1968;206:1962-1965.
94. Tune L. Serum levels of anticholinergic drug in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:293-7.
95. Nice A, Leikin JB, Maturen A, et al. Toxidrome recognition to improve efficiency of emergency urine drug screens. *Ann Emerg Med* 1988;17:676-80.
96. Viby-Mogensen J. Central anticholinergic syndrome or postoperative residual block. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:466-7.
97. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000;85:129-135.
98. Relton JES, Creighton RE, Johnston AE, Pelton DA, Conn AWW. Hyperpyrexia in association with general anesthesia in children. *Can Anaesth Soc J* 1966;13:419-24.
99. Lagorio J, Thompson V, Sternberg D. Akathisia and anesthesia: refusal of surgery after the administration of metoclopramide. *Anesth Analg* 1998;87:224-227.
100. Joel SW. Atropine pupils. *JAMA* 1974;229:1863.
101. Vlymen V, Janet M, Parlow JL. The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. *Anesth Analg* 1997;84:148-54.
102. Parlow JL, Vlymen V, Janet M, Michael J. The Duration of impairment of autonomic control after anticholinergic drug administration in humans. *Anesth Analg* 1997;84:155-9.
103. Martin B, Howell PR. Physostigmine: going...going...gone? Two cases of central anticholinergic syndrome following anaesthesia and its treatment with Physostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:467-470.
104. Granacher RP, Baldessarini RJ. Physostigmine: its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and Antiparkinson drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:375-82.
105. Slovis TL, Ott JE, Teitelbaum DT. Physostigmine therapy in acute tricyclic antidepressant poisoning. *Clin Toxicol* 1971;4:451-9.
106. Heiser JF, Wilbert DE. Reversal of delirium induced by tricyclic antidepressant drugs with physostigmine. *Am J Psychiatry* 1974;131:1275-1277.
107. Dauderer M. Physostigmine salicylate as an antidote. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980;18:523-35.

108. Heiser JF, Gillin JC. The Reversal of anticholinergic drug-induced delirium and coma with Physostigmine. *Am Psychiatry* 1971;127:1050-4.
109. Granacher RP, Baldessarini RJ. Physostigmine treatment of delirium induced by anticholinergics. *Am Fam Physician* 1976;13:99-103.
110. Rumack BH. Anticholinergic poisoning: treatment with Physostigmine. *Pediatrics* 1973;52:449-51.
111. The influence of physostigmine on the vigilance in the Schneck G, Handelshausen BV, Tempel G, Borsh R. Postoperative period. *Anesthetist* 1985;36:456-9.
112. Pental P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med* 1980;5:588-590.
113. Parisi P, Francia A. A Female with central anticholinergic syndrome responsive to neostigmine. *Pediatr Neurol* 2000;23:185-7.
114. Burns MJ, Linden CH, Graudins A, et al. A Comparison of Physostigmine and Benzodiazepines for the treatment of the anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000;35:374-81.
115. Perry PJ, Wilding DC, Juhl RP. Anticholinergic psychosis. *Am J Hosp Pharm* 1978;35:725-8.