**UDS**

Ensayo farmacosinetica de farmacos.

Sergio fabian trejo ruiz.

Disculpe doc pero no se como hacer mapas mentales de farmacosinetica asi que mejor hise ensayo.

**Relajantes musculares y sus interacciones**

Resumen

Los fármacos bloqueadores neuromusculares son utilizados para la relajación de los músculos esqueléticos, con el fin de facilitar la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y unas condiciones quirúrgicas óptimas. Estos son usados rutinariamente, en los procedimientos quirúrgicos realizados en sala de operaciones.

Como el procedimiento anestésico y la recuperación conforman un período en el cual el paciente recibe medicamentos específicos, los cuales se suman a los que el paciente recibe con anterioridad o posterioridad, cobra gran importancia las interacciones medicamentosas, especialmente al considerar la cantidad residual del relajante muscular presente durante el postoperatorio.

El presente documento ofrece una revisión sobre el tema de los bloqueadores neuromusculares, con énfasis en el aspecto de interacciones medicamentosas, como un factor relevante que contribuye a los riesgos inherentes al uso clínico de medicamentos en el postoperatorio, momento en el cual debe tenerse una vigilancia estricta del paciente.

Palabras clave: bloqueadores neuromusculares, interacciones, succinilcolina, pancuronio.

Introducción

Las interacciones entre drogas resultan cuando la disposición o el efecto de una droga son alterados por la administración de otra. La probabilidad de que la interacción ocurra aumenta con el número de drogas recibidas por un paciente. Se ha calculado que con 6 drogas, la probabilidad de una interacción adversa es del 5%. Por lo tanto, el tema de las interacciones es relevante debido a que los pacientes reciben un promedio de 10 medicamentos durante su estadía en un hospital.

En el entorno del acto anestésico, es frecuente documentar que cada paciente recibe terapia medicamentosa con fármacos que se relacionan o no necesariamente con la cirugía o el acto anestésico; por eso, las interacciones medicamentosas pueden alcanzar relevancia clínica durante el período postoperatorio, tras el uso de los relajantes musculares. Esto es de gran importancia debido a que, en presencia de cantidades residuales, el riesgo resultante de una o más interacciones hacen indispensables las medidas de vigilancia estricta al paciente.

A continuación se presenta una revisión sobre el tema de los bloqueadores neuromusculares, con énfasis en el aspecto de interacciones medicamentosas, como un factor relevante que contribuye a los riesgos inherentes al uso clínico de medicamentos en el postoperatorio.

Interacciones

Las interacciones de las drogas se describen en dos categorías fundamentales: las interacciones farmacocinéticas y las farmacodinámicas.

1. Interacciones farmacocinéticas: se refieren a la interferencia de una droga en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otra droga. Esta interacción modifica la concentración sanguínea de la droga y, por tanto, la disponibilidad de la droga activa para llegar a ponerse en contacto con los receptores.

2. Interacciones farmacodinámicas: resultan de la administración de dos o más fármacos con efectos similares (u opuestos), lo cual conlleva a la modificación de la respuesta por un mecanismo a nivel de receptores, enzimas u otros.

Las interacciones pueden ocurrir por 1° el fármaco que usamos interfiere con la farmacocinética de otro de su misma clase (por ejemplo, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con otro fármaco AINE, 2° otros fármacos interfieren con la droga que estamos administrando o (3) el fármaco que administramos interfiere con la farmacocinética de otras drogas.

Bloqueadores neuromusculares

Los fármacos que actúan sobre la conducción en la unión neuromuscular se clasifican con base en el tipo de relación que establece con el receptor nicotínico; a saber: despolarizante y no despolarizante, en ambos casos tipifica su naturaleza bloqueante o antagonista (Cuadro 1).

1. Bloqueo despolarizante: es producido por compuestos que actúan de forma similar a la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, en la unión neuromuscular; ocurre una estimulación inicial que se sigue del bloqueo de la transmisión neuromuscular.
2. Bloqueo no despolarizante:: es causado por fármacos que se unen al receptor nicotínico en la unión neuromuscular pero no tienen la capacidad para provocar un respuesta (no lo activan). Estos fármacos compiten con la acción de la acetilcolina endógena (son competitivos) y su efecto es de tipo antagonista puro. Para producir el bloqueo neuromuscular debe estar bloqueado más del 75 % de los receptores nicotinicos por el relajante.



Se necesita que un 75% de receptores esté ocupado por el fármaco para que el bloqueo sea aparente y la relajación muscular manifiesta. El bloqueo es completo cuando están ocupados el 92% por fármaco relajante muscular. Los primeros efectos del bloqueo neuromuscular se pueden ver en los músculos de los ojos, luego en las vías respiratorias y en los músculos de la deglución.

Para monitorear la fuerza muscular idealmente se debe tener un estimulador de nervio para evaluar la fuerza muscular; esto porque con el método visual o manual, no es posible evaluar objetivamente y medir un bloqueo real. La posibilidad de aplicar el estimulador se debe combinar con el examen clínico, dirigido a establecer la habilidad del paciente para levantar la cabeza por 5 segundos, sacar la lengua o deglutir, precisamente porque éstos protegen la vía aérea contra la obstrucción o aspiración.

Con una aproximación muy flexible, se puede considerar que un fármaco al cumplir el tiempo equivalente a tres vidas medias de eliminación, ha sido eliminado casi por completo del cuerpo (Cuadro 2). En el caso del atracurium, el tiempo mínimo necesario sería de 60 minutos después de la última dosis, para el pancuronio correspondería un tiempo de 360 min (equivale a 6 horas) tras la última administración. No obstante, se tienen estudios que afirman que 24 horas después, aún se está excretando pancuronio por orina.

Otros medicamentos con acción relajante muscular

Existen compuestos que tienen la capacidad de producir relajación muscular, ya sea actuando por sí solas o de forma aditiva o sinérgica; por ello, el riesgo de la interacción potencial con los relajantes musculares es permanente. Algunos de estos agentes se enumeran a continuación:

Anestésicos generales:

Todos los agentes anestésicos generales potencian el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, en especial: enfluorano y halotano . Su efecto ocurre por acción central y periférica a nivel postsináptico; estos compuestos acortan el tiempo de apertura del canal iónico y parecen generar cierta desensibilización del mismo, así como disminución de la liberación de acetilcolina a nivel muscular.

3. Calcio antagonistas:

Pueden potenciar el efecto de los bloqueadores no despolarizantes.

4. Citotóxicos:

La ciclofosfamida tiene acción inhibidora sobre las pseudocolinesterasas, así aumenta el tiempo de acción de la succinilcolina.

5. Diuréticos de asa ( furosemida):

La furosemida, y los diuréticos de asa en general, potencian la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

6. Sales de litio:

La administración de sales de litio prolonga el bloqueo neuromuscular dado por la succinilcolina, al parecer por inhibición de la síntesis de acetilcolina; también se prolonga el efecto del pancuronio, pero con éste aún no está claro el mecanismo.

7. Beta bloqueadores:

En general, los beta-bloqueadores potencian el bloqueo neuromuscular.

8. Quinidina:

La quinidina aumenta el bloqueo de los relajantes neuromusculares no despolarizantes y de la succinilcolina.

9. Inmunosupresores:

La ciclosporina potencia la acción de los relajantes neuromusculares no despolarizantes. Por su parte, la azatioprina aumenta el bloqueo despolarizante inducido por la administración de succinilcolina.

10. Anestésicos locales, antiarrítmicos.

Se citan, pero la información no es precisa en cuanto a su mecanismo.

11. Sulfato de magnesio:

El sulfato de magnesio aumenta significativamente el bloqueo neuromuscular de la d-tubocurarina, mivacurium, rocuronio y vecuronio.

12. Salbutamol:

Existen datos que confirman la potencialización del pancuronio y vecuronio con este fármaco.

13.Drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenitoina):

La ingesta crónica de carbamacepina y de fenitoína produce una resistencia relativa a los relajantes no despolarizantes y aceleran la recuperación de los efectos inducidos por los bloqueadores neuromusculares.

Conclusión

En la práctica médica, el conocimiento de las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas nos permite hacer uso de ellas para obtener un mayor beneficio clínico; o bien, para evitarlas, o al menos antecederlas, y así disminuir el riesgo de efectos adversos.

A continuación, se presentan unas recomendaciones en torno al uso de medicamentos y sus interacciones, a considerar durante el acto anestésico y el postoperatorio inmediato.

La espasticidad y los espasmos musculares son condiciones frecuentes que afectan tanto la capacidad funcional como la calidad de vida de los pacientes que las presentan. En este artículo se revisan las opciones farmacológicas de tratamiento de estas alteraciones: bloqueadores neuromusculares y espasmolíticos.

La espasticidad se presenta como secuela de lesiones o enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y los espasmos musculares suelen ser consecuencia de lesiones del sistema nervioso periférico o muscular: traumatismos, síndromes miofasciales, síndromes de fibromialgia, espasmos de protección, etc. El tratamiento de estos problemas suele requerir la combinación de medicamentos y la utilización de medios físicos y corrientes eléctricas, así como de reeducación neuromuscular y, en algunos casos, bloqueo de puntos gatillo y bloqueos de puntos motores. A veces precisa, incluso, de tratamiento quirúrgico.

Relajantes musculares esqueléticos

Los relajantes musculares esqueléticos son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios. Hay dos grupos de fármacos con acciones y finalidades diferentes:

* Bloqueadores neuromusculares. Utilizados durante los procedimientos quirúrgicos. Interfieren en la transmisión en la placa neuromuscular y no son activos sobre el SNC; se utilizan junto a los anestésicos generales. En este grupo se incluyen: atracuronio, pancuronio, succinilcolina, etc.
* Espasmolíticos. Reducen la espasticidad en diversas afecciones neurológicas. Se emplean para el espasmo muscular local agudo.

A diferencia de otros fármacos, los relajantes del músculo esquelético son un grupo heterogéneo y no están químicamente relacionados. Debido a esto, existen diferencias importantes en cuanto a eficacia o seguridad que necesitan ser consideradas a la hora de elegir una medicación para tratar a pacientes con espasticidad o con problemas osteomusculares.

Los fármacos más eficaces con que se cuenta para el control de la espasticidad incluyen el baclofeno, el diazepam y el dantroleno.

La mayoría de los medicamentos que se describen a continuación tienen en común su capacidad para mejorar la función del músculo esquelético principalmente mediante sus acciones sobre el SNC. La mayoría de estos medicamentos (los utilizados para el tratamiento de la espasticidad y de los espasmos musculares agudos) deprimen con grado variable de selectividad ciertos sistemas neuronales que controlan el tono muscular.

De estas pruebas durante el tratamiento.

Las dosis iniciales deben ser bajas y se incrementan lentamente agregando 5 mg cada 3 o 4 días. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día, dividida en 4 dosis. En algunos casos se requieren dosis altas hasta de 240 mg/día.

Su administración sistémica se acompaña frecuentemente de efectos adversos como somnolencia, mareo, debilidad, ataxia y estados de confusión (desorientación en el tiempo y en el espacio). La sobredosis puede producir crisis convulsivas, depresión respiratoria y coma. No se recomienda suspender bruscamente el tratamiento crónico.

En los últimos años se ha empleado la administración intratecal (mediante una aguja dirigida al canal espinal) de baclofeno con buenos resultados. El tratamiento implica el uso de una bomba de infusión continua programable, con la ventaja de poder alcanzar niveles del fármaco más alto en el SNC y disminuir los efectos colaterales. El criterio de elección de los pacientes más importante es la falta de respuesta positiva a cualquier fármaco antiespástico oral o la aparición de efectos adversos debidos al tratamiento oral. Actualmente, el tratamiento de la espasticidad con baclofeno vía intratecal es la forma más eficaz de reducir la espasticidad independientemente de la causa que la origina.

Diazepam

El diazepam es una benzodiacepina útil en el tratamiento de la agitación y la ansiedad. Reduce el reflejo polisináptico produciendo relajación muscular y sedación, y tiene efecto antiespástico. El tratamiento se inicia con dosis de 5 mg una vez al día, que se van incrementando hasta 10 mg si es necesario. Se absorbe por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen al cabo de 1 hora. El diazepam se metaboliza a un compuesto activo, N-desmetildiazepam. La vida media es de 20-80 horas y se une en un 98-99% a proteínas plasmáticas. Los signos de intoxicación con diazepam son somnolencia progresiva hasta llegar al coma, aunque las benzodiacepinas tienen un rango alto de seguridad. Los síntomas de la retirada brusca con dosis elevadas (> 40 mg/día) incluyen: ansiedad, irritabilidad, temblor, fasciculaciones, náusea, hipersensibilidad a la luz, sonidos, presión, insomnio, convulsiones, psicosis y posiblemente la muerte. Los síntomas aparecen a los 2-4 días de haber suspendido el medicamento para las benzodiazepinas de acción prolongada. Para las de acción corta, los síntomas tienen lugar al cabo de 1-2 días de haber suspendido el medicamento.

Al igual que otras benzodiazepinas, el diazepam ejerce su acción facilitando la transmisión GABAérgica. En la médula espinal, estos efectos se manifiestan como una disminución de la actividad eléctrica espontánea o provocada, regulada por interneuronas inhibitorias —en su mayoría GABAérgicas o glicinérgicas— que participan en circuitos de retroalimentación y de inhibición recurrente. Una activación de estas neuronas o los efectos del neurotransmisor liberado se manifiesta como un aumento o potenciación de la inhibición presináptica.

Los efectos antiespásticos del diazepam son aparentes incluso en pacientes con sección medular completa, lo que indica que el fármaco ejerce directamente sus acciones en el tejido nervioso. Los efectos electrofisiológicos incluyen un aumento de la inhibición de reflejos tendinosos producida por estímulos vibratorios, que contrastan con los producidos por el baclofeno.

Las reacciones colaterales del diazepam incluyen sedación, ataxia, ralentización de las funciones psicomotoras, sequedad de la boca, cefalea, molestias gástricas, etc. Después de la administración crónica, el diazepam induce cierto grado de dependencia, con signos de abstinencia que pueden incluir insomnio y una exacerbación del cuadro espástico.

El fármaco es eficaz en pacientes con esclerosis múltiple o alteraciones puramente espinales, en particular, las relacionadas con traumatismos.

Existen otras benzodiazepinas ensayadas con relativo éxito en casos de espasticidad, como el ketazolam y el midazolam. En general, no hay evidencia de que alguna benzodiazepina sea más efectiva que otra si se administra la dosificación adecuada; sin embargo, las diferencias farmacocinéticas entre los fármacos pueden ser consideraciones importantes en la elección de las prescripciones.

Los tratamientos de la espasticidad tienen el objetivo de preservar y optimizar el funcionalismo y la movilidad, aliviar los espasmos musculares dolorosos, prevenir complicaciones como las contracturas y facilitar los cuidados de enfermería y la rehabilitación

Tizanidina

La tizanidina es un derivado de la imidazolina relacionado con los agonistas alfa2-adrenérgicos que se une a los receptores de éstos en sitios espinales y supraespinales. Es un fármaco antiespasmódico que ha mostrado en estudios en animales que además del efecto miorrelajante y antinociceptivo tiene también efectos gastroprotectores que pueden favorecer su combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En el ámbito espinal, la tizanidina disminuye la actividad refleja, especialmente la polisináptica. La tizanidina puede restaurar o mejorar la inhibición noradrenérgica presináptica en pacientes espásticos. Produce efectos antiespásticos y es menos sedativa que el baclofeno y el diazepam. Es bien tolerada en el tratamiento de la espasticidad de diversas etiologías. No produce disminuciones significativas de la presión arterial; cuando ésta es sintomática generalmente está asociada a ingesta de antihipertensivos concomitantes.

Hay numerosas evidencias que demuestran la eficacia del uso de la tizanidina en monoterapia en el tratamiento de la espasticidad. Además, se ha demostrado en un estudio que la terapia de la tizanidina en combinación con baclofeno puede controlar eficazmente la espasticidad con menor incidencia de acontecimientos adversos dependientes de la dosis, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados.

La tizanidina se absorbe por vía oral y tiene un extenso metabolismo hepático para inactivar componentes que posteriormente son eliminados por la orina. Se debe usar con precaución en pacientes con anormalidades hepáticas. Los principales efectos secundarios son vértigo y debilidad. Se recomienda comenzar con dosis únicas de 2 a 4 mg. Se puede incrementar la dosis de 2 a 4 mg cada 2-4 días. La dosis máxima recomendada es de 36 mg al día.

Ciclobenzaprina

La ciclobenzaprina está relacionada estructural y farmacológicamente con los antidepresivos tricíclicos. Es un relajante muscular de acción central útil para el tratamiento del espasmo muscular localizado de cualquier etiología. Actualmente se cree que actúa en el tronco encefálico en lugar de actuar sobre la médula espinal. La dosis usual para adultos es de 10 mg 3 veces al día. Al igual que los antidepresivos tricíclicos, produce efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, retención urinaria y estreñimiento. Está contraindicado en pacientes con anormalidades cardíacas y en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa. Puede utilizarse con precaución en pacientes con historial de enfermedad psiquiátrica. La sobredosis de 900 mg se trata con fisostigmina (1 mg, iv).

Clorzoxazona

La clorzoxazona es un benzimidazol con propiedades inhibitorias centrales, pero su utilidad es limitada por su baja potencia. La dosis usual en adultos es de 250-750 mg, 3-4 veces al día. Puede producir toxicidad hepática, y en algunos casos la muerte por fallo hepático, por lo que está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática. Requiere un estricto control de la función hepática durante el tratamiento.

Orfenadrina

La orfenadrina es un análogo de la difenhidramina. Ha demostrado alguna eficacia en el tratamiento de la espasticidad en pacientes con traumatismo raquimedular. La dosis usual es de 100 mg dos veces al día. Tiene propiedades anticolinérgicas y raramente se ha reportado anemia aplásica como efecto adverso del medicamento.

Metaxalona

La metaxolona produce efectos antiespasmódicos moderados y sedación leve. Los principales efectos de la metaxalona fueron descritos en un estudio doble ciego con 200 pacientes que padecían dolor lumbar. Un alto porcentaje mejoró sus arcos de movilidad y vio disminuir los espasmos musculares. Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan náuseas, vómito, vértigo, poliuria, cefalea y, paradójicamente, calambres musculares. También puede producir anemia hemolítica y trastornos de la función hepática; por ello se debe hacer un seguimiento de la función eritrocitaria y de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. La metaxalona se presenta en tabletas de 400 mg. La dosis usual para adultos es de 800 mg, 3 o 4 veces al día.

Tolperisona

La tolperisona presenta una actividad similar a la de la lidocaína y estabiliza las membranas nerviosas. Bloquea los reflejos monosinápticos y polisinápticos a nivel espinal de una manera dependiente de la dosis. Se cree que la tolperisona media la relajación muscular sin sedación concomitante ni fenómenos de retirada.

El uso excesivo puede provocar dependencia psicológica y física.

Entre los relajantes musculares de acción periférica destacan el dantroleno y la toxina botulínica.

Dantroleno

El dantroleno es un derivado de la hidantoína. A diferencia del baclofeno y el diazepam, sus acciones terapéuticas se deben a que actúa directamente sobre el músculo esquelético, bloqueando el canal de calcio del retículo sarcoplásmico y reduciendo así la concentración de calcio y disminuyendo la interacción de la miosina con la actina. El dantroleno tiene un efecto diferencial en los diferentes tipos de fibras musculares: las unidades rápidas (las que se contraen rápidamente por cortos períodos) son debilitadas significativamente en mayor medida que las fibras lentas (aquéllas que tienden a contraerse tónicamente por largos períodos y son más resistentes a la fatiga), sin afectar la transmisión neuromuscular.

El dantroleno es particularmente ¡ficaz en pacientes con espasticidad de origen cerebral o espinal, a excepción de la esclerosis múltiple, en la que la espasticidad parece ser más resistente a este agente. El inicio del tratamiento de la espasticidad debe ser con 25 mg al día, incrementándose la dosis cada 4-7 días, con un máximo de 100 mgs 4 veces al día.

Este fármaco se absorbe parcialmente por vía oral (aproximadamente el 20% de la dosis), por ello la forma oral se presenta en forma de sal para mejorar la absorción (aproximadamente 70%), que tiene lugar principalmente en el intestino delgado. Después de una dosis de 100 mg, la concentración plasmática máxima de ácido libre tiene lugar al cabo de 3-6 horas, y el metabolito activo (5-hidroxidantroleno) aparece a las 4-8 horas. El dantroleno tiene carácter lipófilo y puede atravesar la barrera placentaria. La eliminación del medicamento no metabolizado es por vía urinaria (15-25%), seguida por excreción urinaria del metabolito después de la administración oral. La vida media de eliminación es de 15,5 horas tras una dosis oral, y de 12,1 horas después de una administración intravenosa. No se ha descrito tolerancia después de su administración crónica.

Entre los efectos adversos, el más serio constituye la hepatotoxicidad. Se ha descrito hepatitis fatal en 0,1-0,2% de pacientes tratados con este fármaco durante más de dos meses. Por esta razón, es conveniente suspender el tratamiento con dantroleno si después de 45 días no se ha observado mejoría, o ante alteraciones hepáticas, que pueden detectarse mediante pruebas de laboratorio. El efecto colateral más frecuentemente es la debilidad, que puede ser más invalidante que la misma espasticidad en algunos pacientes.

El dantroleno se ha utilizado solo o combinado con baclofeno. Su asociación con diazepam puede aumentar los característicos efectos sedantes de este último.

La espasticidad no es en sí una enfermedad, sino consecuencia de alteraciones como la esclerosis múltiple, enfermedades cerebrovasculares (hemorragias o embolias cerebrales), parálisis cerebral o lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal

Toxina botulínica

Constituyen una familia de neurotoxinas producidas por la bacteria anaerobia Clostridium botulinum. Inhiben específicamente la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular y causan parálisis del músculo esquelético. La toxina botulínica (BTX) purificada se ha utilizado en la clínica para tratar trastornos de la contracción del músculo, tales como espasticidad y distonía. La toxina botulínica se purifica en forma de complejos de elevado peso molecular que contengan proteínas bacterianas adicionales que protejan a la molécula de la toxina.

La toxina botulínica se utiliza conjuntamente con otras medidas, tales como productos medicinales orales o intratecales o fisioterapia. Se ha descrito que mejora la capacidad de andar y el soporte de pacientes con espasticidad de cadera y del flexor de la rodilla. El tratamiento con la toxina botulínica facilita el cuidado de pacientes con espasticidad aductora severa y espasticidad del flexor de las extremidades y las manos y también la autosuficiencia y capacidad para vestirse de pacientes con espasticidad del brazo. Con el uso local de la toxina botulínica los espasmos dolorosos han llegado a ser tratables sin tener que aceptar los efectos generalmente adversos de los fármacos orales antiespásticos. Para los niños con espasticidad congénita o adquirida en la niñez temprana, el tratamiento a largo plazo puede contribuir a la mejora del desarrollo motor.

La inyección intramuscular cuidadosa es esencial ya que una inyección equivocada podría dar lugar a parálisis de un músculo no afectado.

Conclusiones

Los tratamientos de la espasticidad tienen el objetivo de preservar y optimizar el funcionalismo y la movilidad, aliviar los espasmos musculares dolorosos, prevenir las complicaciones como las contracturas y facilitar los cuidados de enfermería y la rehabilitación. Su aplicación requiere una evaluación cuidadosa por especialistas de muchas disciplinas, con el fin de individualizar las diferentes modalidades terapéuticas y combinarlas de manera óptima. Estas modalidades son diversas formas de fisioterapia, tratamiento farmacológico (baclofeno) por vía oral o intratecal, bloqueo nervioso y neuromuscular y cirugía. Incluso en pacientes discapacitados por la espasticidad, un tratamiento cuidadosamente planificado puede ayudar a dar sensación de confort y a facilitar los cuidados de enfermería.

Por otro lado, gran parte de las publicaciones sobre el tratamiento de la espasticidad procede de estudios no controlados o de estudios observacionales. Son necesarios ensayos clínicos bien diseñados, con seguimiento adecuado, para investigar cómo las modalidades individuales de tratamiento y sus combinaciones contribuyen a mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida en diferentes situaciones clínicas. Los ensayos clínicos con fármacos administrados por vía oral, que han sido generalmente breves, demuestran que se puede reducir el exceso de tono muscular y aliviar los espasmos musculares dolorosos. Sin embargo, hay pocas pruebas de que modifiquen de manera consistente el nivel global de discapacidad, ni de que mejoren la calidad de vida. Aunque cada fármaco tiene un mecanismo de acción diferente, no se han encontrado pruebas convincentes de que esto se traduzca en una eficacia superior en alguna situación clínica determinada.

Bibliografía general

Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative Efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: A systematic review. J Pain Symptom Manage. 2004;2:140-75.

Dones I. Intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. Acta Neurochir Suppl. 2007; 97(Pt 1):185-8.

Kamen L, Henney HR, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. Curr Med Res Opin. 2008;2:425-39.

Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. Handb Exp Pharmacol. 2008; (182):335-60.

Reichel G. Botulinum toxin: a new dimension for spasticity. MMW Fortschr Med. 2007;Suppl 2:65-9.

See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. Pharmacotherapy. 2008;2:207-13.

Los fármacos opioides en atención primaria

El tratamiento del dolor crónico de moderado a intenso, y en ocasiones también del dolor agudo, exige la administración de opioides por vía oral. La eficacia de este tipo de terapéutica depende, por una parte, de una adecuada valoración de las características del dolor, siempre diferente de un paciente a otro y de la correcta selección de opioide y del establecimiento de dosis y pautas terapéuticas correctas. En términos generales, los opioides tienen un mecanismo de acción y unos efectos farmacológicos cualitativamente parecidos cuando son administrados tanto por vía oral como parenteral, pero pueden diferir notablemente en cuanto a su farmacocinética, lo que añade otro factor de variación interindividual y, en ocasiones, intraindividual de particular relevancia en la administración oral.

TEXTO COMPLETO

El término «opioide» es de tipo genérico para los compuestos naturales derivados del opio y fármacos sintéticos y semisintéticos que producen sus efectos mediante su combinación con receptores opioides y son antagonizados por la naloxona.

Características

Los analgésicos opiáceos son un grupo de fármacos con las siguientes características:

1. Su acción analgésica deriva de la interacción con receptores farmacológicos específicos llamados receptores opioides (µ, \* y \*), ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico:

­ De forma aferente, interactúan con las neuronas de la primera sinapsis en el asta posterior medular, con los haces espinotalámicos, mesencéfalo y diencéfalo, disminuyendo la transmisión del estímulo doloroso.

­ En el SNC actúan sobre la corteza cerebral y el sistema límbico, interfiriendo la percepción del estímulo nociceptivo y evitando la afectividad asociada a los procesos y estados de dolor.

­ De forma eferente, inhiben la liberación de neurotransmisores presinápticos y la actividad neuronal postsináptica.

El fármaco opioide se une a estos receptores y deprime la transmisión del estímulo porque reduce la excitabilidad de la neurona y la cantidad de neurotransmisor liberado. Esto se debe al aumento de la conductancia del potasio en la neurona, que la hiperpolariza y acorta los potenciales eléctricos dependientes. También se alteran los potenciales eléctricos dependientes del calcio.

1. Producen una serie de efectos psicológicos subjetivos, independientes de su acción analgésica, que pueden llevar a conductas de autoadministración.

Así, se describen cuadros de intenso bienestar y euforia asociados a la acción sobre los receptores µ y síntomas disfóricos con sensación de cansancio, debilidad, des orientación, intranquilidad y nerviosismo asociados a la acción sobre receptores \*.

La depresión respiratoria acompaña de forma constante a la acción analgésica, en relación con la dosis, los valores plasmáticos y la potencia analgésica del fármaco empleado. Se produce una reducción del ritmo respiratorio ­no se afecta la amplitud respiratoria­ por acción sobre el centro respiratorio, en la protuberancia, debido a la interacción con receptores µ y \*.

1. Otras acciones centrales incluyen las siguientes: hipotermia de origen hipotalámico con diaforesis y miosis por desinhibición del núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al nervio motor ocular común. En situaciones de hipoxia grave, puede no apreciarse por quedar enmascarado por midriasis.

Clasificación

Farmacológicamente, y atendiendo a las interacciones con los distintos receptores, los fármacos disponibles en atención primaria se dividen en:

Agonistas puros

Presentan afinidad para unirse a los receptores celulares que inducen cambios en la célula estimulantes de la actividad psicológica. Son fármacos que aparentemente no presentan efecto techo para la analgesia: a medida que la dosis se incrementa, el efecto analgésico aumenta como una función lineal hasta que se alcanza dicha analgesia o aparecen efectos secundarios. En la práctica, la aparición de dichos efectos secundarios impone un límite en la dosis de un agonista puro. La eficacia viene definida por la máxima respuesta obtenida por la administración del agente activo. En la práctica, ésta es determinada por el grado de analgesia producida siguiendo una dosificación ascendente dentro de un rango limitado por el desarrollo de efectos adversos. En cambio, la potencia refleja la relación dosis-respuesta. En la potencia influyen factores farmacocinéticos y el grado de actividad intrínseca del fármaco en el receptor. Los fármacos agonistas puros son los siguientes: morfina, metadona, meperidina, tramadol, codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno.

Agonistas parciales

Son fármacos con una baja actividad intrínseca (eficacia), de forma que su curva dosis-respuesta presenta un efecto techo menor que el máximo efecto produci do por un agonista puro. La buprenorfina es el prin cipal representante de este grupo. Incrementando la dosis de dicho fármaco por encima de su valor máxi mo no se obtiene una mayor respuesta. Cuando se administra un agonista parcial junto con un antagonista,

El desplazamiento del agonista puede causar una reducción neta de la acción farmacológica que puede ser suficiente para generar un síndrome de abstinencia agudo.

Agonistas-antagonistas mixtos

Son fármacos que producen efectos agonistas sobre un receptor y efectos antagonistas sobre otros. Presentan un efecto techo para la analgesia. La pentazocina es el prototipo de este grupo: se comporta como agonista \* y como antagonista µ débil. Cuando se administra un agonista-antagonista junto con un agonista, el efecto antagonista sobre los receptores µ puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

Antagonistas

Son fármacos sin acción farmacológica intrínseca pero pueden interferir con la acción de un agonista. Los antagonistas competitivos se unen a los mismos receptores y compiten por los receptores, mientras que los no competitivos bloquean los efectos de los agonistas de otras formas. Son la naloxona y la naltrexona.

Clínicamente, los opiodes se pueden clasificar atendiendo al tipo de interacción con sus receptores, la intensidad de dolor en el que se usan convencionalmente y su vida media. Esta clasificación ha remplazado la antigua división de los agonistas opioides en opioides menores y mayores incorporada en la escala analgésica del dolor propuesta por la OMS.

Farmacocinética

Los opiáceos se absorben en el tracto gastrointestinal, las mucosas nasal y oral, en el pulmón y por inyección subcutánea o intramuscular. También pueden ser administrados por vía intravenosa, espinal y transdérmica.

La concentración del fármaco en los tejidos depende de su grado de perfusión, siendo máxima en el hígado, el riñón, el pulmón y el cerebro.

Dosis se puede aumentar hasta alcanzar la dosis máxima del coanalgésico no opioide (p. ej., 4.000-6.000 mg/día de paracetamol; por encima de esta dosis el opioide contenido en esta combinación podría aumentarse como un componente aislado o bien cambiar a otro agonista puro). Actualmente, se están desarrollando fórmulas de liberación retardada para la codeína y la oxicodona que todavía están en fase de ensayo.

Codeína

Es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica, menor techo antiálgico, menor acción depresora del SNC y ninguna capacidad para inducir dependencia al fármaco. Posee capacidad antitusígena.

Es un excelente analgésico y el más comúnmente utilizado para dolores de intensidad moderada o ligeramente intensos, normalmente asociado a AINE, con lo que su potencia se ve incrementada.

Su absorción por vía oral es buena y su potencia analgésica es de 6 a 12 veces inferior a la morfina. Admite un margen amplio de dosificación, pudiendo comenzar con 30 mg/4-6 h hasta llegar a los 200 mg/4 h; el incremento de dosis favorece la aparición de efectos secundarios, como náuseas, vómitos, somnolencia, retención de orina y estreñimiento, entre los más frecuentes, que habrá que tratar.

Dihidrocodeína

Con propiedades analgésicas más potentes que las de la codeína, tiene la gran ventaja de presentarse en el mercado en forma de liberación retardada, pudiéndose administrar cada 12 h.

La dosis recomendada es de 60 mg/12 h y puede elevarse, si es insuficiente, a 120 mg/12 h.

Depropoxifeno

Es un opioide de potencia intermedia. Su metabolito principal, el norpropoxifeno, tiene una vida media lar ga y se asocia con efectos adversos como el temblor y la sensación de mareo, aunque clínicamente y a las dosis habituales (50-100 mg/4 h) no tienen relevancia clínica.

Tramadol

Es un nuevo analgésico opioide sintético de acción central que presenta propiedades como agonista de los receptores µ con afinidad moderada y afinidad débil para los receptores \* y \*. Además, actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo cual se acepta su acción dual. Por una parte, es un analgésico de acción central y, por otra, actúa como un analgésico de acción periférica.

Puede comenzar a usarse cuando con dosis máximas de dihidrocodeína el paciente no obtenga alivio suficiente para su dolor, con una dosis inicial de 50 mg/6 h que se puede ir subiendo hasta llegar a los 150 mg/6 h.

Su potencia analgésica, cuando usamos la vía oral o la intravenosa, es 10 veces inferior a la de la morfina, pero sus efectos secundarios son menos potentes, con escasa depresión del centro respiratorio y con menor índice de vómitos y estreñimiento. También puede ser administrado por vía rectal, subcutánea, intramuscular y espinal.

Agonistas opiáceos convencionalmente utilizados en el dolor agudo

Los anteriormente denominados narcóticos menores e intermedios constituyen el tercer escalón de la escala terapéutica de la OMS.

Fármacos de vida media corta

Morfina

Es el analgésico más utilizado a escala mundial para tratar el dolor secundario al cáncer.

El empleo de morfina está indicado en todo paciente oncológico con dolor, a pesar del empleo del tramadol a dosis de hasta 600 mg/día, independientemente del estado causal de la enfermedad, y la disnea; otros síntomas, como la tos y la diarrea, pueden ser paliados de forma eficaz, aunque no se consideran una indicación para el empleo de morfina.

La morfina se metaboliza en el hígado mediante glucuronización y los metabolitos son excretados por el riñón. Su metabolito principal, el glucurónido-3-morfina, no es analgésico y se cree que pueda estar implicado en alguno de los efectos secundarios, incluyendo el fenómeno de hiperalgesia (también llamado «dolor paradójico») que aparece tras la administración de morfina. Otro metabolito, el glucurónido-6-morfina, presenta potentes efectos analgésicos en animales y humanos; su excreción renal está directamente relacionada con el aclaramiento de la creatinina, por lo que para evitar fenómenos de toxicidad hay que ser cuidadoso en la administración en aquellos pacientes que presenten disminuida su función renal.

En el dolor crónico oncológico, se puede usar la morfina por las siguientes vías:

Solución acuosa de morfina (SAM). Difícilmente se van a presentar fenómenos de acumulación, salvo en aquellos pacientes con graves alteraciones en su función hepática o renal, pues su vida media es prácticamente igual a su período de analgesia. El mayor problema que plantea es la necesidad de administrarla cada 4 h, ya que su vida media es de 2 a 3 h.

Actualmente, no está comercializada y sólo se prescribe como fórmula magistral, con una concentración inicial de 1 mg/ml que se irá incrementando a medida que lo haga el dolor, con el objeto de administrar siempre al paciente un mismo volumen de líquido (entre 10 y 15 ml/ 4 h). También existen comprimidos de liberación inmediata (Seyredal® 10, 20 mg) que se administran cada 4 horas, subiendo la dosis en un 50% en la siguiente toma si no se ha controlado el dolor.

Morfina de liberación retardada (MLR). En la actualidad existe en el mercado español en dos presentaciones:

­ MST continus® o sulfato de morfina de liberación controlada. En forma de comprimidos de 10, 30, 60 y 100 mg de morfina.

Su utilización es más cómoda para el paciente ya que se puede administrar cada 8-12 h. El comprimido debe ingerirse entero no pudiendo partirlo ni machacarlo. Las administraciones repetidas de MST no producen efecto acumulativo.

­ Oblioser® o sulfato de morfina de liberación prolongada. En forma de cápsulas con microgránulos.

Tiene la ventaja de poder usarse por vía oral ingiriendo la cápsula entera o abriéndola y mezclándola con alimentos o a través de una sonda nasogástrica. Su presentación es la misma que la MST.

Con ambos compuestos la cantidad total diaria de morfina es la misma, la única diferencia es que se fracciona de diferente forma: seis administraciones para la SAM y dos o tres administraciones para MLR.

Precauciones

­ Es preferible iniciar y estabilizar la dosis por vía oral con un preparado de administración rápida y pasar posteriormente al de liberación sostenida. Para calcular la dosis de morfina diaria, sumar los miligramos consumidos al día, incluida la medicación de rescate y dividirlo en dos dosis iguales. Dejar dosis de rescate de morfina de absorción rápida (dosis de rescate aproximadamente igual al 20-25% de la dosis diaria). Evitar la tentación de disminuir la dosis cuando el paciente está asintomático, únicamente si aparecen efectos secundarios.

­ Se realizará un estrecho control del paciente, evaluando su estado a las 36-48 h de iniciado el tratamiento, con el objeto de valorar el efecto analgésico y la aparición de efectos adversos.

­ El paciente debe respetar escrupulosamente la dosis y la pauta horaria. El uso de la morfina de forma programada y racional no acorta en absoluto las expectativas de vida del paciente.

­ Evitar la supresión brusca de la medicación (riesgo de síndrome de abstinencia).

­ En algunos pacientes se puede producir una intolerancia a la morfina, manifestada en forma de molestias digestivas, intenso prurito, alteraciones del comportamiento o sedación excesiva, lo que obligará a sustituirlo por otro opiáceo, generalmente la metadona.

­ Está contraindicada su asociación con IMAO y con otros compuestos opiáceos especialmente con propiedades antagonistas (buprenorfina o pentazocina), ya que pueden aumentar el dolor o provocar un síndrome de abstinencia.

­ Los pacientes con enfermedades graves (insuficiencia renal, hepática, suprarrenal, hipotiroidismo, etc.) o ancianos requieren un control más exhaustivo por existir mayor posibilidad de sobredosificación.

­ La utilización de opiáceos no está indicada en pacientes con hipertensión endocraneal.

Meperidina

Es un opioide sintético con efectos agonistas similares a los de la morfina, pero con un perfil de efectos adversos que limitan su utilidad en pacientes que requieren administraciones repetidas. Se administra fundamentalmente por vía intramuscular e intravenosa con una duración de acción de 2-3 h, aunque también se puede usar por vía oral con una biodisponibilidad del 40-60%.

Posee actividad anticolinérgica, por lo que no produce miosis y provoca un efecto tóxico cardiovascular, así como en pacientes con insuficiencia renal, por lo que su uso no se recomienda en el manejo del dolor agudo y está relativamente desaconsejado en el manejo del dolor crónico de origen oncológico. Posee efectos antiespasmódicos.

Número actual

Último número

Archivo

Lo más leído

Información de la revista

Artículo anterior | Artículo siguiente

Vol. 38. Núm. 3.

Páginas 116-126 (Julio 2001)

Exportar referencia Compartir Imprimir Descargar PDF

 Acceso a texto completo

Los fármacos opioides en atención primaria

ML. Valiente Millána, F. Salinas Ruizb, MA. Verdejo Gonzálezc

A Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Sierrallana. Servicio de Urgencias. Torrelavega. Cantabria.

B Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Avenida del Cid. Burgos.

C Especialista en Farmacología Clínica. Gerencia Atención Primaria. Vigo.

Información del artículoResumen Texto completo Descargar PDF Estadísticas

El tratamiento del dolor crónico de moderado a intenso, y en ocasiones también del dolor agudo, exige la administración de opioides por vía oral. La eficacia de este tipo de terapéutica depende, por una parte, de una adecuada valoración de las características del dolor, siempre diferente de un paciente a otro y de la correcta selección de opioide y del establecimiento de dosis y pautas terapéuticas correctas. En términos generales, los opioides tienen un mecanismo de acción y unos efectos farmacológicos cualitativamente parecidos cuando son administrados tanto por vía oral como parenteral, pero pueden diferir notablemente en cuanto a su farmacocinética, lo que añade otro factor de variación interindividual y, en ocasiones, intraindividual de particular relevancia en la administración oral.

TEXTO COMPLETO

El término «opioide» es de tipo genérico para los compuestos naturales derivados del opio y fármacos sintéticos y semisintéticos que producen sus efectos mediante su combinación con receptores opioides y son antagonizados por la naloxona.

Características

Los analgésicos opiáceos son un grupo de fármacos con las siguientes características:

1. Su acción analgésica deriva de la interacción con receptores farmacológicos específicos llamados receptores opioides (µ, \* y \*), ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico:

­ De forma aferente, interactúan con las neuronas de la primera sinapsis en el asta posterior medular, con los haces espinotalámicos, mesencéfalo y diencéfalo, disminuyendo la transmisión del estímulo doloroso.

­ En el SNC actúan sobre la corteza cerebral y el sistema límbico, interfiriendo la percepción del estímulo nociceptivo y evitando la afectividad asociada a los procesos y estados de dolor.

­ De forma eferente, inhiben la liberación de neurotransmisores presinápticos y la actividad neuronal postsináptica.

El fármaco opioide se une a estos receptores y deprime la transmisión del estímulo porque reduce la excitabilidad de la neurona y la cantidad de neurotransmisor liberado. Esto se debe al aumento de la conductancia del potasio en la neurona, que la hiperpolariza y acorta los potenciales eléctricos dependientes. También se alteran los potenciales eléctricos dependientes del calcio.

1. Producen una serie de efectos psicológicos subjetivos, independientes de su acción analgésica, que pueden llevar a conductas de autoadministración.

Así, se describen cuadros de intenso bienestar y euforia asociados a la acción sobre los receptores µ y síntomas disfóricos con sensación de cansancio, debilidad, des orientación, intranquilidad y nerviosismo asociados a la acción sobre receptores \*.

1. La depresión respiratoria acompaña de forma constante a la acción analgésica, en relación con la dosis, los valores plasmáticos y la potencia analgésica del fármaco empleado. Se produce una reducción del ritmo respiratorio ­no se afecta la amplitud respiratoria­ por acción sobre el centro respiratorio, en la protuberancia, debido a la interacción con receptores µ y \*.
2. Otras acciones centrales incluyen las siguientes: hipotermia de origen hipotalámico con diaforesis y miosis por desinhibición del núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al nervio motor ocular común. En situaciones de hipoxia grave, puede no apreciarse por quedar enmascarado por midriasis.

Clasificación

Farmacológicamente, y atendiendo a las interacciones con los distintos receptores, los fármacos disponibles en atención primaria se dividen en (tabla 1):

Agonistas puros

Presentan afinidad para unirse a los receptores celulares que inducen cambios en la célula estimulantes de la actividad psicológica. Son fármacos que aparentemente no presentan efecto techo para la analgesia: a medida que la dosis se incrementa, el efecto analgésico aumenta como una función lineal hasta que se alcanza dicha analgesia o aparecen efectos secundarios. En la práctica, la aparición de dichos efectos secundarios impone un límite en la dosis de un agonista puro. La eficacia viene definida por la máxima respuesta obtenida por la administración del agente activo. En la práctica, ésta es determinada por el grado de analgesia producida siguiendo una dosificación ascendente dentro de un rango limitado por el desarrollo de efectos adversos. En cambio, la potencia refleja la relación dosis-respuesta. En la potencia influyen factores farmacocinéticos y el grado de actividad intrínseca del fármaco en el receptor. Los fármacos agonistas puros son los siguientes: morfina, metadona, meperidina, tramadol, codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno.

Agonistas parciales

Son fármacos con una baja actividad intrínseca (eficacia), de forma que su curva dosis-respuesta presenta un efecto techo menor que el máximo efecto produci do por un agonista puro. La buprenorfina es el prin cipal representante de este grupo. Incrementando la dosis de dicho fármaco por encima de su valor máxi mo no se obtiene una mayor respuesta. Cuando se administra un agonista parcial junto con un antagonista,

El desplazamiento del agonista puede causar una reducción neta de la acción farmacológica que puede ser suficiente para generar un síndrome de abstinencia agudo.

Agonistas-antagonistas mixtos

Son fármacos que producen efectos agonistas sobre un receptor y efectos antagonistas sobre otros. Presentan un efecto techo para la analgesia. La pentazocina es el prototipo de este grupo: se comporta como agonista \* y como antagonista µ débil. Cuando se administra un agonista-antagonista junto con un agonista, el efecto antagonista sobre los receptores µ puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

Antagonistas

Son fármacos sin acción farmacológica intrínseca pero pueden interferir con la acción de un agonista. Los antagonistas competitivos se unen a los mismos receptores y compiten por los receptores, mientras que los no competitivos bloquean los efectos de los agonistas de otras formas. Son la naloxona y la naltrexona.

Clínicamente, los opiodes se pueden clasificar atendiendo al tipo de interacción con sus receptores, la intensidad de dolor en el que se usan convencionalmente y su vida media. Esta clasificación ha remplazado la antigua división de los agonistas opioides en opioides menores y mayores incorporada en la escala analgésica del dolor propuesta por la OMS.

Farmacocinética

Los opiáceos se absorben en el tracto gastrointestinal, las mucosas nasal y oral, en el pulmón y por inyección subcutánea o intramuscular. También pueden ser administrados por vía intravenosa, espinal y transdérmica.

La concentración del fármaco en los tejidos depende de su grado de perfusión, siendo máxima en el hígado, el riñón, el pulmón y el cerebro.

El paso de la barrera hematoencefálica es limitado y atraviesan la barrera placentaria alcanzando la circulación fetal.

Se metabolizan principalmente en el hígado y la eliminación tiene lugar, sobre todo, por vía renal.

Farmacodinámica

La concentración que alcanza el opioide en el plasma y en el SNC, y por tanto su efecto final, es distinta para cada opioide; este hecho se debe al amplio margen existente entre los distintos pacientes en cuanto a la concentración analgésica mínima efectiva, que se define como el valor plasmático mínimo de un opiode que puede controlar el dolor intenso en un determinado

Sujeto.

Por tanto, para obtener analgesia en la mayoría de los pacientes deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas superiores a 2-3 desviaciones estándares de la MEAC (minimal effective analgesic concentration).

Hasta que no se alcanza cierta concentración plasmática la modificación en la intensidad del dolor es mínima. Después de alcanzar dicho valor, pequeñas variaciones en la concentración plasmática ocasionan modificaciones significativas en la reducción de la intensidad del dolor (ventana terapéutica de los opioides).

Agonistas opiáceos usados convencionalmente en el dolor moderado

Los anteriormente denominados narcóticos menores constituyen el segundo escalón de la escala analgésica de la OMS. Están representados, fundamentalmente, por la codeína, la dihidrocodeína y el dextropropoxifeno. Todos estos fármacos tienen una vida media corta y la duración de su acción se estima entre 2 y 4 h. Típicamente, son prescritos en bajas dosis en fórmulas que combinan ácido acetilsalicílico o paracetamol. La dosis se puede aumentar hasta alcanzar la dosis máxima del coanalgésico no opioide (p. ej., 4.000-6.000 mg/día de paracetamol; por encima de esta dosis el opioide contenido en esta combinación podría aumentarse como un componente aislado o bien cambiar a otro agonista puro). Actualmente, se están desarrollando fórmulas de liberación retardada para la codeína y la oxicodona que todavía están en fase de ensayo.

Codeína

Es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica, menor techo antiálgico, menor acción depresora del SNC y ninguna capacidad para inducir dependencia al fármaco. Posee capacidad antitusígena.

Es un excelente analgésico y el más comúnmente utilizado para dolores de intensidad moderada o ligeramente intensos, normalmente asociado a AINE, con lo que su potencia se ve incrementada.

Su absorción por vía oral es buena y su potencia analgésica es de 6 a 12 veces inferior a la morfina. Admite un margen amplio de dosificación, pudiendo comenzar con 30 mg/4-6 h hasta llegar a los 200 mg/4 h; el incremento de dosis favorece la aparición de efectos secundarios, como náuseas, vómitos, somnolencia, retención de orina y estreñimiento, entre los más frecuentes, que habrá que tratar.

Dihidrocodeína

Con propiedades analgésicas más potentes que las de la codeína, tiene la gran ventaja de presentarse en el mercado en forma de liberación retardada, pudiéndose administrar cada 12 h.

La dosis recomendada es de 60 mg/12 h y puede elevarse, si es insuficiente, a 120 mg/12 h.

Depropoxifeno

Es un opioide de potencia intermedia. Su metabolito principal, el norpropoxifeno, tiene una vida media lar ga y se asocia con efectos adversos como el temblor y la sensación de mareo, aunque clínicamente y a las dosis habituales (50-100 mg/4 h) no tienen relevancia clínica.

Tramadol

Es un nuevo analgésico opioide sintético de acción central que presenta propiedades como agonista de los receptores µ con afinidad moderada y afinidad débil para los receptores \* y \*. Además, actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo cual se acepta su acción dual. Por una parte, es un analgésico de acción central y, por otra, actúa como un analgésico de acción periférica.

Puede comenzar a usarse cuando con dosis máximas de dihidrocodeína el paciente no obtenga alivio suficiente para su dolor, con una dosis inicial de 50 mg/6 h que se puede ir subiendo hasta llegar a los 150 mg/6 h.

Su potencia analgésica, cuando usamos la vía oral o la intravenosa, es 10 veces inferior a la de la morfina, pero sus efectos secundarios son menos potentes, con escasa depresión del centro respiratorio y con menor índice de vómitos y estreñimiento. También puede ser administrado por vía rectal, subcutánea, intramuscular y espinal.

Agonistas opiáceos convencionalmente utilizados en el dolor agudo

Los anteriormente denominados narcóticos menores e intermedios constituyen el tercer escalón de la escala terapéutica de la OMS.

Fármacos de vida media corta

Morfina

Es el analgésico más utilizado a escala mundial para tratar el dolor secundario al cáncer.

El empleo de morfina está indicado en todo paciente oncológico con dolor, a pesar del empleo del tramadol a dosis de hasta 600 mg/día, independientemente del estado causal de la enfermedad, y la disnea; otros síntomas, como la tos y la diarrea, pueden ser paliados de forma eficaz, aunque no se consideran una indicación para el empleo de morfina.

La morfina se metaboliza en el hígado mediante glucuronización y los metabolitos son excretados por el riñón. Su metabolito principal, el glucurónido-3-morfina, no es analgésico y se cree que pueda estar implicado en alguno de los efectos secundarios, incluyendo el fenómeno de hiperalgesia (también llamado «dolor paradójico») que aparece tras la administración de morfina. Otro metabolito, el glucurónido-6-morfina, presenta potentes efectos analgésicos en animales y humanos; su excreción renal está directamente relacionada con el aclaramiento de la creatinina, por lo que para evitar fenómenos de toxicidad hay que ser cuidadoso en la administración en aquellos pacientes que presenten disminuida su función renal.

En el dolor crónico oncológico, se puede usar la morfina por las siguientes vías:

Solución acuosa de morfina (SAM). Difícilmente se van a presentar fenómenos de acumulación, salvo en aquellos pacientes con graves alteraciones en su función hepática o renal, pues su vida media es prácticamente igual a su período de analgesia. El mayor problema que plantea es la necesidad de administrarla cada 4 h, ya que su vida media es de 2 a 3 h.

Actualmente, no está comercializada y sólo se prescribe como fórmula magistral, con una concentración inicial de 1 mg/ml que se irá incrementando a medida que lo haga el dolor, con el objeto de administrar siempre al paciente un mismo volumen de líquido (entre 10 y 15 ml/ 4 h). También existen comprimidos de liberación inmediata (Seyredal® 10, 20 mg) que se administran cada 4 horas, subiendo la dosis en un 50% en la siguiente toma si no se ha controlado el dolor.

Morfina de liberación retardada (MLR). En la actualidad existe en el mercado español en dos presentaciones:

­ MST continus® o sulfato de morfina de liberación controlada. En forma de comprimidos de 10, 30, 60 y 100 mg de morfina.

Su utilización es más cómoda para el paciente ya que se puede administrar cada 8-12 h. El comprimido debe ingerirse entero no pudiendo partirlo ni machacarlo. Las administraciones repetidas de MST no producen efecto acumulativo.

­ Oblioser® o sulfato de morfina de liberación prolongada. En forma de cápsulas con microgránulos.

Tiene la ventaja de poder usarse por vía oral ingiriendo la cápsula entera o abriéndola y mezclándola con alimentos o a través de una sonda nasogástrica. Su presentación es la misma que la MST.

Con ambos compuestos la cantidad total diaria de morfina es la misma, la única diferencia es que se fracciona de diferente forma: seis administraciones para la SAM y dos o tres administraciones para MLR.

La dosis de inicio dependerá, entre otros factores, del tratamiento analgésico previo seguido por el pacien te. Para su cálculo pueden utilizarse dos procedimientos:

1. Método aproximado (tabla 2) para calcular la dosis inicial en el tratamiento con morfina. 2. Método ba sado en la potencia equianalgésica de los opiáceos. En este caso es preciso transformar la cantidad diaria del opiáceo utilizado hasta el momento en morfina según lo expuesto en la tabla 3. Esta dosis inicial de berá ser disminuida en un 30-40% si el paciente padece insuficiencia hepática o renal grave, insuficien cia suprarrenal, hipotiroidismo o tiene una edad avanzada. La prescripción se realizará mediante pauta ho raria.

Precauciones

­ Es preferible iniciar y estabilizar la dosis por vía oral con un preparado de administración rápida y pasar posteriormente al de liberación sostenida. Para calcular la dosis de morfina diaria, sumar los miligramos consumidos al día, incluida la medicación de rescate y dividirlo en dos dosis iguales. Dejar dosis de rescate de morfina de absorción rápida (dosis de rescate aproximadamente igual al 20-25% de la dosis diaria). Evitar la tentación de disminuir la dosis cuando el paciente está asintomático, únicamente si aparecen efectos secundarios.

­ Se realizará un estrecho control del paciente, evaluando su estado a las 36-48 h de iniciado el tratamiento, con el objeto de valorar el efecto analgésico y la aparición de efectos adversos.

­ El paciente debe respetar escrupulosamente la dosis y la pauta horaria. El uso de la morfina de forma programada y racional no acorta en absoluto las expectativas de vida del paciente.

­ Evitar la supresión brusca de la medicación (riesgo de síndrome de abstinencia).

­ En algunos pacientes se puede producir una intolerancia a la morfina, manifestada en forma de molestias digestivas, intenso prurito, alteraciones del comportamiento o sedación excesiva, lo que obligará a sustituirlo por otro opiáceo, generalmente la metadona.

­ Está contraindicada su asociación con IMAO y con otros compuestos opiáceos especialmente con propiedades antagonistas (buprenorfina o pentazocina), ya que pueden aumentar el dolor o provocar un síndrome de abstinencia.

­ Los pacientes con enfermedades graves (insuficiencia renal, hepática, suprarrenal, hipotiroidismo, etc.) o ancianos requieren un control más exhaustivo por existir mayor posibilidad de sobredosificación.

­ La utilización de opiáceos no está indicada en pacientes con hipertensión endocraneal.

Meperidina

Es un opioide sintético con efectos agonistas similares a los de la morfina, pero con un perfil de efectos adversos que limitan su utilidad en pacientes que requieren administraciones repetidas. Se administra fundamentalmente por vía intramuscular e intravenosa con una duración de acción de 2-3 h, aunque también se puede usar por vía oral con una biodisponibilidad del 40-60%.

Posee actividad anticolinérgica, por lo que no produce miosis y provoca un efecto tóxico cardiovascular, así como en pacientes con insuficiencia renal, por lo que su uso no se recomienda en el manejo del dolor agudo y está relativamente desaconsejado en el manejo del dolor crónico de origen oncológico. Posee efectos antiespasmódicos.

Otros

Existen otros fármacos, como la hidromorfona, la oxicodona y la oximorfona, sólo disponibles en los EE.UU.

El fentanilo es un opioide semisintético caracterizado por su alta potencia y liposolubilidad, con una vida media corta tras su administración en bolos. En la actualidad se utiliza parenteralmente como premedi cación en procesos dolorosos y en infusión continua en analgesia perioperatoria. Se han desarrollado fórmulas orales de absorción transmucosa y fórmulas transdérmicas que consisten en un reservorio separa-

Do de la piel por una membrana que controla la can tidad de fármaco que se libera, fundamentalmente indicadas cuando existe intolerancia oral o han reaccionado de forma poco favorable a otros opioides. Liberan fentanilo a la velocidad de 100 µg/hora. Puede utilizarse también la vía epidural e intratecal.

Fármacos de vida media larga

Metadona

Es un opioide sintético con una biodisponibilidad oral de más del 85%. Su vida media es muy larga, apro ximadamente de 24 h. Después de haber iniciado el tratamiento o haber incrementado la dosis, las concentraciones plasmáticas se elevan durante un período prolongado y esto puede asociarse con el desarrollo tardío de efectos adversos. Una vez que se alcanza la analgesia, la frecuencia de dosificación debería ser determinada por la duración de la analgesia que sigue a cada dosis. A pesar de su larga vida media, muchos pacientes requieren intervalos de administración de 4-8 h para mantener el efecto analgésico.

Agonistas parciales

Buprenorfina

Se trata de un agonista parcial de los receptores µ; por tanto, si se utiliza conjuntamente con un agonista puro, nos encontraremos con una reducción en la acción de éste y la aparición de un cierto antagonismo; por otra parte, nunca se podrá alcanzar el máximo efecto alcanzado con un agonista puro, esto es, tiene un techo analgésico.

La mayor ventaja de la buprenorfina radica en su absorción sublingual, lo que le confiere especial utilidad en aquellos enfermos con cáncer gástrico y cáncer orofaríngeo con dificultad para poder deglutir.

Por unidad de peso, la buprenorfina es 20 o 30 veces más potente que la morfina, pero los efectos de ambas son cualitativamente similares. Sin embargo, el efecto analgésico de la buprenorfina es de mayor duración (hasta 6 h), al igual que los efectos subjetivos y depresores respiratorios.

Se puede comenzar con una dosis de 0,2 mg/8 h hasta llegar a una dosis de 0,4 mg/4 h. Los efectos secundarios son similares a los de la morfina, siendo bastante frecuentes las náuseas y los vómitos. Desarrolla menos tolerancia que la morfina.

Agonistas-antagonistas mixtos

Pentazocina

Es un antagonista competitivo débil de los receptores µ y agonistas de los receptores \*. Se absorbe bien por todas las vías, aunque por vía oral tiene una biodisponibilidad del 20%. Presenta una alta incidencia de efectos adversos, como disforia, alucinaciones, taquicardia e hipertensión, por lo que no se recomienda en el manejo de pacientes con dolor crónico y está contraindicado en pacientes cardiópatas.

Butorfanol

Es un agonista-antagonista opioide estereoquímicamente similar a la naloxona. Existe un techo para la anal gesia y la administración en pacientes previamente tratados con analgésicos opioides puede producir un síndrome de abstinencia. Su utilidad terapéutica se ha visto ampliada a raíz del desarrollo de una fórmula transnasal cuyo inicio de acción y su biodisponibilidad sistémica es similar a los que se observan tras su administración parenteral. Su eficacia clínica se ha demostrado, sobre todo, en el manejo del dolor agudo (dolor postoperatorio, migraña, dolor postepisiotomía y do lor musculosquelético).

Nalbufina

Normalmente se utiliza en el dolor agudo, pero también se emplea para revertir el prurito y la excesiva sedación en los pacientes postoperados que han recibido fármacos opioides por vía epidural o en aquellos que se recuperan de la anestesia con fentanilo.

Principios para la administración de opioides

Indicaciones de analgesia con opioides

Son el analgésico de elección en el manejo del dolor moderado-intenso asociado al cáncer y frecuentemente se utilizan en el dolor agudo relacionado con los quemados, traumatología y cirugía.

Otras enfermedades en las que la utilización de opioides despierta mayores controversias son el dolor agudo recurrente (pancreatitis, cefalea paroxística, dismenorrea), el dolor crónico de origen no neoplásico y los síndromes dolorosos neuropáticos.

La dosis necesaria es aproximadamente la mitad de la dosis empleada oralmente.

Rectal

Los supositorios de morfina, así como la administración por vía rectal de los comprimidos orales de MST, son realmente efectivos y en una relación de equivalencia a las dosis orales de 1/1. Aunque la absorción puede verse retrasada o limitada, en la práctica la potencia de los opioides administrados por vía rectal es aproximadamente igual a la alcanzada mediante administración oral.

Transdérmica

Muy útil en niños, pacientes desorientados y poco co laboradores, con disfagia o defectos de absorción in testinal, ya que es indolora, económica y de uso sencillo.

Se dispone de parches transdérmicos de Fentanyl y Sulfentanyl y dispositivos desechables de iontoforesis para mórficos. Ya que el pico analgésico no se alcanza hasta transcurridas 8-12 h desde la administración inicial, es esencial disponer de un analgésico alternativo durante ese tiempo. Se recomienda aplicar el parche por la mañana para minimizar el riesgo de sobredosis durante las horas de sueño. Pueden permanecer concentraciones significativas de fentanilo en plasma después de retirar el parche al menos durante 24 h por liberación retardada desde el tejido subcutáneo.

Sublingual

Deben ser fármacos muy lipofílicos, como la morfina y la buprenorfina.

Transmucosa

Se ha desarrollado un preparado de absorción transmucosa oral de citrato de fentanilo disponible en los EE.UU. como medicación preanestésica, que actualmente está siendo evaluado para el tratamiento del dolor oncológico.

Transnasal

El butorfanol está disponible en forma de nebulizador nasal en algunos países y parece ser equianalgésico con la administración parenteral. El pico analgésico se observa entre 30 y 60 min tras su aplicación y la duración de la analgesia oscila entre 4 y 6 h.

**ANALGESICOS LOCALES:**

Los anestésicos locales son fármacos capaces de bloquear de manera reversible la conducción del impulso nervioso en cualquier parte del sistema, lo que da lugar a una pérdida de sensibilidad, aunque la función nerviosa se recupera completamente una finalizado su efecto. De su tipología y mecanismos de acción nos habla el autor de este artículo.

Dolor y farmacología son dos conceptos que han estado vinculados desde que el hombre es hombre. Puesto que el dolor es compañero inseparable del ser humano desde el inicio mismo de la vida, la búsqueda de remedios para remitir su intensidad ha estado presente en cada una de las civilizaciones que han poblado nuestro planeta. Los valores y significados que se han dado al dolor a lo largo del tiempo han estado sujetos a una gran variabilidad, por ello no es de extrañar que su concepto, su interpretación, la forma de afrontarlo, su clasificación y también su tratamiento hayan presentado muy distintos matices, variando desde la componente mágica y sobrenatural hasta la médico-científica.

Actualmente el dolor físico está considerado como una señal de alerta o como un complejo proceso de defensa indicativo de que algo no funciona como debiera, sin embargo, su percepción sensitiva es subjetiva y se asocia a una componente emocional. No obstante, y con carácter universal, el dolor es un síntoma asociado a numerosas enfermedades que afecta de forma negativa – en mayor o menor grado- la calidad de vida del paciente.

De las definiciones existentes, una de las más difundidas y aceptadas es la propuesta por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor: «El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión».

Partiendo de este concepto, en esta revisión se abordará la componente sensorial, que es la responsable de proporcionar la información nociceptiva como resultado de la transmisión del estímulo lesivo al córtex cerebral, es decir, la sensación dolorosa en sí. El dolor nociceptivo se asocia a lesiones de estructuras corporales y, por tanto, a los estímulos de los receptores específicos periféricos del dolor. Su duración e intensidad dependen de la modulación que la vía nociceptiva sea capaz de efectuar a partir de las lesiones lesivas originales.

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales son fármacos capaces de bloquear de manera reversible la conducción del impulso nervioso en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen, originando una pérdida de sensibilidad y siendo la recuperación de la función nerviosa completa una finalizado su efecto.

ESTRUCTURA

Estructuralmente, las moléculas de los actuales anestésicos locales están integradas por tres elementos básicos:

 Un grupo hidrofóbico: un anillo aromático, determinante de la liposolubilidad, difusión y fijación de la molécula. La liposolubilidad del fármaco determina la potencia farmacológica: a mayor liposolubilidad mayor potencia.

 Un grupo hidrofílico: una amina secundaria o terciaria,que modula la hidrosolubilidad y por consiguiente su difusión sanguínea e ionización.

 Una cadena intermedia con un enlace de tipo éster o amida, responsable de la velocidad de metabolización del fármaco y, por tanto, determinante de la duración de la acción y su toxicidad.

La naturaleza del enlace que une la cadena intermedia con el anillo aromático será determinante de las propiedades farmacocinéticas del fármaco y servirá de base para la clasificación de este grupo de medicamentos. El enlace tipo éster se hidroliza con mayor rapidez que el tipo amida al ser degradado, a nivel sanguíneo, por las colinesterasas plasmáticas versus la degradación hepática que requiere el enlace amida. Esta misma característica es también la que confiere mayor estabilidad fisicoquímica a los anestésicos tipo aminoamida, permitiendo así su combinación con ácidos y bases fuertes y disminuyendo su sensibilidad respecto a la luz y la temperatura.

Los anestésicos locales son bases débiles que poseen un valor de pKa variable entre 7,5-9, y están ionizados parcialmente a pH fisiológico. La fracción no ionizada, liposoluble, es la fracción capaz de atravesar las vainas lipófilas que cubren el nervio y, por tanto, la fracción capaz de acceder hasta el axón. Los anestésicos que posean un valor de pKa próximo al pH fisiológico presentarán mayor proporción de forma no ionizada y serán los que con mayor rapidez penetren a través de las membranas de los nervios hasta el espacio intraaxonal e inicien su acción anestésica, es decir, son los que presentan un menor tiempo de latencia. Sin embargo, la forma activa del fármaco es la molécula ionizada -cargada positivamente-, que será la forma que tenga capacidad de interaccionar con el receptor y, por tanto, mediar la acción anestésica.

El factor pH es, por tanto, un elemento importante a la hora de determinar la efectividad del anestésico local, tanto el pH de la formulación galénica en la que vehicula, como el pH de los tejidos donde se administra. Los tejidos inflamados y/o infectados poseen un pH ácido, y en esas zonas se ve reducido el efecto anestésico del fármaco administrado.

Otra característica de la mayoría de estas moléculas es la existencia de un carbono asimétrico. Son moléculas quirales en las que pueden diferenciarse dos estereoisómeros: S(-) y R(+), con propiedades farmacológicas distintas en cuanto a capacidad de interactuar con los receptores biológicos, bloqueo nervioso y toxicidad. Normalmente se hallan comercializadas en forma racémica, con excepción de la levobupicaína y la ropivacaína, que están disponibles en la forma S enantiomérica.

Activo que introduce iones potasio en el interior celular y extrae iones sodio hacia el exterior. La membrana en esta situación está despolarizada, estando los canales de sodio en reposo e impidiendo así el paso de Na+ a su través.

Al producirse un estímulo nervioso se inicia la despolarización de la membrana: se activan los canales de Na+, permitiendo la introducción al espacio intracelular de iones Na+. Al alcanzarse la máxima despolarización, la permeabilidad del canal de sodio disminuye bloqueando la entrada de este ión al interior celular. Paralelamente, el canal de potasio incrementa su permeabilidad facilitando que el ión potasio pase del espacio intracelular al extracelular por gradiente de concentración. El paso siguiente es la repolarización de la membrana: el restablecimiento de las condiciones iniciales, siendo los iones Na+ y K+ transportados, en dirección inversa, gracias a la bomba de Na-K y pasando el canal de sodio de estado inactivo a estado de reposo.

En condiciones normales el impulso nervioso o potencial de acción se transmite, periféricamente, hasta llegar a otro canal iónico cuya apertura perpetuará el cambió de polaridad y permitirá el avance de forma autónoma de dicho impulso.

Los anestésicos locales actúan a este nivel. Impiden la propagación de los potenciales de acción en las membranas neuronales mediante el bloqueo de los canes de Na+ voltaje dependientes, disminuyendo así la entrada de ión Na+ al espacio intracelular. Para la consecución de esta acción es fundamental que estos fármacos atraviesen la membrana nerviosa y se unan al receptor situado en la porción interna de la región transmembrana del canal. La forma no ionizada del anestésico es la que actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal, no obstante, una vez se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la causante de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica.

CLASIFICACIÓN

Los anestésicos tópicos se pueden clasificar en: aminoamidas y aminoésteres.

AMINOAMIDAS

En este subgrupo se encuentran:

 Lidocaína: derivado del ácido acético, considerado el prototipo de anestésico de duración corta. Se utiliza a dosis que varían según la respuesta del paciente y el lugar de administración, en infiltración local y en el bloqueo nervioso. Tiene una duración de la acción intermedia. Su utilización tópica está muy extendida para tratar el picor y el dolor asociado a heridas, quemaduras, picaduras, hemorroides…, en maniobras de intubación del tracto respiratorio y en la uretra, así como en intervenciones de cirugía menor e intervenciones ginecológicas, de nariz, oído y dentales.

 Prilocaína: anestésico derivado del ácido propiónico utilizado en cirugía ambulatoria por su corta acción y rápida recuperación. Su mezcla eutéctica con lidocaína proporciona una anestesia local efectiva sobre piel intacta muy recurrida en pediatría dermatológica. En general no presenta diferencias notables con respecto a la lidocaína, sin embargo su uso en infiltración local, bloqueo periférico y anestesia epidural se ha visto desplazado por otros fármacos por el riesgo (bajo a dosis normales) de causar metahemoblobinemias.

 Mepivacaína: se utiliza tanto con fines terapéuticos como diagnósticos, en anestesia local por infiltración, bloqueo nervioso central y periférico, anestesia endovenosa regional y anestesia epidural y caudal. Su dosificación debe ajustarse según edad, peso y el estado de salud de cada paciente. Niños y ancianos requieren una dosis menor que los adultos y en obstetricia debe reducirse un 30% atendiendo las características anatómicas alteradas del espacio epidural y la mayor sensibilidad a los anestésicos locales durante el embarazo.

Es un anestésico de acción intermedia, con un inicio de la acción rápido. Posee, adicionalmente, cierto carácter vasoconstrictor, lo que permite reducir la dosis y generalmente prescindir del uso de vasoconstrictores adicionales en su administración.

 Bupivacaína: anestésico local de larga duración indicado en anestesia subaracnoidea para efectuar intervenciones en extremidades inferiores, perineo, abdomen inferior; parto vaginal normal y cesárea y cirugía reconstructiva de las extremidades inferiores. También está indicada en anestesia de procesos odontológicos por infiltración o bloqueo troncular. La técnica anestésica, área y vascularización de los tejidos a anestesiar, número de segmentos neuronales a bloquear, grado de anestesia y relajación muscular requerida, así como la propia condición física del paciente condicionarán su dosificación; no obstante, las dosis usualmente empleadas deben reducirse en niños, ancianos, pacientes debilitados y/o con enfermedades hepáticas o renales. Su principal inconveniente es su potencial cardiotoxicidad.

Tópico de mezclas eutécticas de prilocaína y lidocaína o de métodos especiales de liberación (electroforesis).

INFILTRACIÓN EXTRAVASCULAR E INTRAVASCULAR

Es el método de elección en los casos de cirugía menor. Se realiza mediante una inyección del anestésico que difunde y afecta a las terminaciones nerviosas del tejido a anestesiar. Los más utilizados son lidocaína, procaína y bupivacaína; en su administraciónextravascular se suelen asociar con adrenalina (1:200.000) con el objeto de prolongar la duración de la acción. La infiltración intravenosa de un anestésico en un vaso de una extremidad requiere que previamente se haya exanguinado dicha extremidad por compresión y se haya aplicado un torniquete para evitar el paso del anestésico a circulación sistémica.

BLOQUEO DE NERVIOS Y TRONCOS NERVIOSOS

El alcance de la anestesia es variable: puede afectar desde un solo nervio hasta todo un plexo nervioso. La asociación con adrenalina es frecuente en esta modalidad de anestesia.

ANESTESIA EPIDURAL Y ESPINAL O INTRATECAL

Requiere la administración del anestésico en el espacio epidural y subaracnoideo del canal raquídeo a nivel torácico, lumbar o caudal, respectivamente. En anestesia espinal pueden utilizarse soluciones hiperbáricas obtenidas con glucosa (con una densidad superior a la del líquido cefalorraquídeo), para asegurar la permanencia de la solución al nivel deseado, dificultando así su difusión y paso a circulación sistémica. En esta modalidad de anestesia también se suelen asociar los anestésicos locales con opiáceos, consiguiendo una aceleración del bloqueo sensitivo, un incremento de su eficacia y una mayor duración analgésica. Esta asociación que suele utilizarse en el tratamiento del dolor intra y postoperatorio, obstétrico, traumático, crónico y cancerosoconsigue una anestesia profunda y extensa y asimismo permite el empleo de dosis más bajas del anestésico, reduciendo la incidencia e intensidad de los potenciales efectos adversos.

AMINOÉSTERES

En este grupo (cocaína, benzocaína, procaína, tetracaína, 2-cloroprocaína):

 Cocaína: puede decirse que fue el primer anestésico local de la medicina moderna, utilizado en técnicas oftalmológicas y odontológicas.

 Benzocaína: se utiliza tópicamente sobre mucosas o para aliviar afecciones bucofaríngeas y dolores osteomusculares. Presenta una baja potencia y una pobre absorción, por lo cual su uso se limita al tratamiento de afecciones menores. Puede provocar reacciones adversas especialmente en individuos que hayan desarrollado hipersensibilidad al ácido p-aminobenzoico.

 Procaína o novocaína: presentan una alta efectividad y baja toxicidad, sin embargo, aunque su acción es rápida, la duración de la acción es corta, la cual puede incrementarse si se combina con un vasoconstrictor. Se utiliza vía tópica y mediante infiltración subcutánea o intramuscular para tratar el dolor asociado a heridas, cirugía menor, abrasiones… y para el bloqueo de nervios periféricos. Actualmente es también utilizado junto con penicilina para conseguir formas de liberación lentas y para mitigar el dolor en la administración intramuscular.

 Tetracaína: se administra generalmente como anestésico tópico en piel y mucosas y también se utiliza en oftalmología y como coadyuvante en preparados lubricantes urológicos. Su uso en anestesia espinal se ha visto desplazado por el potencial riesgo de producir reacciones anafilácticas.

La mayoría de estos fármacos presentan una alta eficacia y han sido experimentados en la práctica clínica ampliamente, sin embargo no por ello están exentos de toxicidad, que es su principal inconveniente. Los últimos anestésicos comercializados y las moléculas sobre las que actualmente se sigue investigando persiguen mejorar el perfil de seguridad de este tipo de fármacos, como ventaja diferencial respecto a los activos anestésicos tradicionales.

Los anestésicos locales pueden producir reacciones adversas de distinto grado y a diferentes niveles. Las reacciones menos graves son las locales, normalmente asociadas a la punción con aguja, manifestándose en forma de edema, eritema, prurito, isquemia y hematoma.

La toxicidad sistémica afecta principalmente el sistema nervioso central y es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada, normalmente por inyección intravascular accidental, y de su rápido paso al cerebro debido a su liposolubilidad. En primer lugar los síntomas que se observan son entumecimiento perioral y lingual, aturdimiento y acúfenos, inquietud y verborrea, nistagmos, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas; a dosis más elevadas se manifiesta depresión generalizada del sistema nervioso central con coma, paro respiratorio y muerte.

La toxicidad a nivel cardiovascular requiere mayor nivel sanguíneo de anestésico local. Está correlacionada con la potencia anestésica del fármaco. En una primera fase producen un aumento de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, por estimulación simpática, para posteriormente producir hipotensión por acción vasodilatadora y finalmente colapso cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Hodgson PS, Liu SS. New developments in spinal anesthesia. Anesthesiol Clin North America. 2000 Jun;18(2):235-49. Review.

Lorenzo Velázquez B. Farmacología básica y clínica. 18.ª ed. Madrid: Médica panamericana; 2008.

Mccaughey W. Adverse effects of local anaesthetics. Drug Saf. 1992 May-Jun;7(3):178-89. Review.

Muñoz López F. Reactions to local anesthetics. Allergol Immunopathol (Madr). 2002;30:1-2.

Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. Clin Pharmacokinet. 1999 Jan;36(1):67-83. Review.

**Farmacocinetica Ansiolíticos.**

Benzodiacepinas producen un sueño prolongado, pero sin depresión grave de las funciones respiratoria y cardiovascular. Sin embargo, en presencia de otros depresores del sistema nervioso central, en especial alcohol, pueden provocar una grave depresión respiratoria que llega incluso a ser mortal. La existencia de un antagonista eficaz, flumacenilo, permite contrarrestar los efectos de la sobredosis aguda, lo que no sucede con otros depresores del SNC. Efectos secundarios durante el uso terapéutico

Los efectos secundarios comprenden somnolencia, confusión, amnesia y trastornos de la coordinación, con un notable deterioro de las habilidades manuales como la conducción de vehículos. Estos fármacos potencian el efecto depresor de otras sustancias, entre ellas el alcohol, con efectos superiores a los de la simple adicción. La prolongada e imprevisible duración de la acción de muchas benzodiacepinas es importante en relación con sus efectos secundarios. Las de acción prolongada, como nitracepam, dejaron de usarse como hipnóticos, e incluso las de acción corta como loracepam pueden producir una alteración considerable del rendimiento laboral y la habilidad en la conducción el día después de la toma.

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor sensibilidad a determinados efectos adversos de las benzodiacepinas, como la ataxia y los cuadros confusionales, aumentando el riesgo de caídas y, consecuentemente, el riesgo de fracturas óseas.

Número actual

Último número

Archivo

Lo más leído

Información de la revista

Artículo anterior | Artículo siguiente

Vol. 21. Núm. 1.

Páginas 50-55 (Enero 2007)

Exportar referencia Compartir Imprimir Descargar PDF

 Acceso a texto completo

Ansiedad

Juana Benedía, M Ángeles Gómez del Ríob

A Profesora titular de Farmacología. Facultad Farmacia. UCM.

B Licenciada en Farmacia.

Información del artículoTexto completo Descargar PDF Estadísticas

TEXTO COMPLETO

Tratamiento farmacológico y fitoterapéutico

La ansiedad es un trastorno muy frecuente y estrechamente ligado al entorno social y laboral altamente cambiante, estresante, competitivo y exigente en el que se mueven cada vez más personas en los tiempos que corren. Aunque el médico es el responsable de atender a estos pacientes, la farmacia debe estar preparada para afrontar también sus consultas, en especial las relacionadas con el tratamiento farmacológico.

La ansiedad puede definirse como una anticipación de un daño o desgracia futuros, acompañada de un sentimiento de disforia (desagradable) o de síntomas somáticos de tensión. El objetivo del daño anticipado puede ser interno o externo. En la ansiedad se pueden distinguir síntomas a cuatro niveles:

­ Cognitivo: miedo, irritabilidad, agobio, insomnio, etc.

­ Motor: temblor, tensión muscular, etc.

­ Vegetativo: palpitaciones, sudoración, náuseas, sequedad de boca, etc.

­ Conductual: evitación o huida de determinadas situaciones.

Es importante entender la ansiedad como un sentimiento normal ante determinadas situaciones, y que, sólo cuando sobrepasa ciertos límites o la capacidad adaptativa del individuo se convierte en patológica.

Los fármacos ansiolíticos, destinados al tratamiento de la ansiedad, son sustancias depresoras del sistema nervioso central con propiedades ansiolíticas a dosis relativamente bajas y con efectos sedativos-hipnóticos a dosis altas. Su utilización continuada puede producir dependencia y conlleva el riesgo de aparición de un fenómeno de rebote al suspender el tratamiento. El empleo a largo plazo sólo está justificado en un subgrupo de pacientes con ansiedad crónica. Pero incluso en estos casos, se debe reevaluar el tratamiento a intervalos regulares y siempre teniendo en cuenta la posibilidad de aplicar terapias no farmacológicas.

Benzodiacepinas

En este apartado se aborda el mecanismo de acción, los efectos farmacológicos y las aplicaciones, la farmacocinética, los efectos adversos y las indicaciones clínicas de este grupo de fármacos.

Mecanismo de acción

Las benzodiacepinas actúan de manera selectiva sobre subtipos específicos de receptores de tipo A del ácido gamma aminobutírico (GABAA), que interviene en la transmisión sináptica inhibidora rápida de todo el sistema nervioso central (SNC). La actividad farmacológica de los receptores benzodiacepínicos varía de acuerdo con la subunidad αexpresada. La acción ansiolítica de estos derivados parece estar mediada por receptores que contienen la subunidad α2. Las benzodiacepinas potencian la respuesta al GABA, facilitando la apertura de los canales de cloro activados por éste, lo que produce la hiperpolarización de la neurona. Como consecuencia, ésta se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores, por lo que se produce un estado de inhibición neuronal.

Efectos farmacológicos y aplicaciones

Las benzodiacepinas presentan acciones diversas:

Acción ansiolítica: reducción de la ansiedad y la agresividad. Las benzodiacepinas se utilizan sobre todo en el tratamiento de los estados de ansiedad aguda, aunque su empleo está disminuyendo a favor de los antidepresivos que, en los casos más graves, se combinan con tratamientos conductistas. Se trata de la acción fundamental, puesta de manifiesto experimental y clínicamente. En animales de experimentación, las benzodiacepinas disminuyen la actividad motora, la agresividad y la evitación pasiva, motivando al animal a realizar maniobras que en situaciones de conflicto tiende a evitar; es decir, se alivia su miedo y su ansiedad frente al conflicto, permitiéndoles enfrentarse a él. Los fármacos neurolépticos, en cambio, deprimen toda conducta operativa, situando al animal en un estado de inhibición conductual.

Desde el punto de vista clínico, reducen la tensión emocional, aunque excepcionalmente pueden producir efectos paradójicos de irritabilidad y hostilidad; mejoran el rendimiento del paciente; inducen la puesta en marcha de su propia capacidad y le proporcionan un dominio de la situación al permitirle salir de la actitud pasiva propia de la ansiedad.

Acción relajante muscular. Es una característica de todas las benzodiacepinas, aunque variable según el tipo de compuesto. Su mecanismo implica varias estructuras del sistema nervioso central: médula espinal, formación reticular, ganglios basales y cerebelo. Este efecto relajante es deseable como complemento terapéutico en cuadros de ansiedad con tensión muscular.

Acción anticonvulsivante. Se produce en convulsiones tanto experimentales (estricnina, cardiazol, electroshock) como clínicas (convulsiones febriles, epilépticas, etc.). El diacepam es especialmente útil en el tratamiento del status epilepticus.

Acción hipnótica. Sedación e inducción del sueño. Las benzodiacepinas reducen el intervalo necesario hasta el sueño y aumentan su duración total, aunque este último efecto sólo se aprecia en las personas que normalmente duermen menos de 6 horas cada noche. Ambos efectos tienden a disminuir cuando el tratamiento con la benzodiacepina se mantiene durante 1-2 semanas.

Los distintos perfiles de acción farmacodinámica de las benzodiacepinas son, a veces, difíciles de precisar, dado que están condicionados por las características farmacocinéticas, la posología y los hábitos de prescripción o consumo. Así, el diacepam y el clonacepam son más anticonvulsivantes, el loracepam y el oxacepam son más sedantes y el nitracepam, el flunitracepam, el midazolam, el medacepam y el triazolam son más hipnóticas. Este efecto hipnótico puede ser deseable en el marco de la propia ansiedad, al corregir el insomnio que este trastorno suele producir, o como medida terapéutica específica contra el insomnio de carácter no ansioso.

En general, en dosis pequeñas las benzodiacepinas son ansiolíticas; en dosis mayores, hipnosedantes y miorrelajantes, y finalmente, en dosis altas, anticonvulsivantes. Asimismo, pueden producir amnesia anterógrada, que es un efecto susceptible de ser utilizado en clínica, en la inducción de la anestesia, o bien un efecto secundario si lo único que se desea es el efecto ansiolítico.

Por otra parte, en función de su farmacocinética, unas benzodiacepinas se transforman en otras, lo que hace más difícil precisar un perfil farmacodinámico específico para cada una de ellas.

Farmacocinética

Las benzodiacepinas se absorben bien cuando se administran por vía oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas tras un intervalo de 1 h aproximadamente. Se unen con fuerza a las proteínas plasmáticas y su elevada liposolubilidad hace que se acumulen gradualmente en la grasa del organismo. Aunque, en general, se administran por vía oral, también pueden aplicarse por vía intravenosa (esto es, diacepam en el estado epiléptico y midazolam en la anestesia). La absorción suele ser lenta tras la inyección intramuscular.

Las benzodiacepinas se metabolizan bien y se excretan por la orina en forma de conjugados glucurónidos. La duración de su efecto es muy variable y por ello pueden dividirse a grandes rasgos en compuestos de acción corta y prolongada. Algunas producen metabolitos activos con una vida media de alrededor de unas 60 h, de ahí la tendencia de muchas benzodiacepinas a causar efectos acumulativos y largas resacas cuando se administran a intervalos regulares. Los compuestos de acción corta se metabolizan de forma directa mediante conjugación con glucurónido.

La edad avanzada afecta a la proporción de reacciones oxidativas, más que a las de conjugación. Por tanto, el efecto de las benzodiacepinas de acción prolongada que se utilizan de manera habitual como hipnóticos o ansiolíticos durante muchos años tiende a aumentar con la edad y es frecuente que, debido a ello, aparezcan somnolencia y confusión de manera insidiosa.

El alprazolam se ha convertido en¡una de las benzodiacepinas más prescritas por una combinación de propiedades farmacocinéticas que se consideran favorables: absorción muy rápida (lo que significa acción rápida en casos de ansiedad aguda), vida media plasmática en torno a 12 h (no se acumula) y carencia de metabolitos hepáticos (acción más uniforme en ancianos).

Efectos adversos

Las benzodiacepinas pueden generar distintos efectos adversos: de toxicidad derivada de una sobredosis aguda, efectos secundarios que aparecen con el uso terapéutico o efectos de tolerancia y dependencia.

Toxicidad aguda

En los casos de sobredosis aguda, las benzodiacepinas son mucho menos peligrosas que la mayoría de los demás ansiolíticos e hipnóticos. En las sobredosis, las benzodiacepinas producen un sueño prolongado, pero sin depresión grave de las funciones respiratoria y cardiovascular. Sin embargo, en presencia de otros depresores del sistema nervioso central, en especial alcohol, pueden provocar una grave depresión respiratoria que llega incluso a ser mortal. La existencia de un antagonista eficaz, flumacenilo, permite contrarrestar los efectos de la sobredosis aguda, lo que no sucede con otros depresores del SNC. Efectos secundarios durante el uso terapéutico

Los efectos secundarios comprenden somnolencia, confusión, amnesia y trastornos de la coordinación, con un notable deterioro de las habilidades manuales como la conducción de vehículos. Estos fármacos potencian el efecto depresor de otras sustancias, entre ellas el alcohol, con efectos superiores a los de la simple adicción. La prolongada e imprevisible duración de la acción de muchas benzodiacepinas es importante en relación con sus efectos secundarios. Las de acción prolongada, como nitracepam, dejaron de usarse como hipnóticos, e incluso las de acción corta como loracepam pueden producir una alteración considerable del rendimiento laboral y la habilidad en la conducción el día después de la toma.

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor sensibilidad a determinados efectos adversos de las benzodiacepinas, como la ataxia y los cuadros confusionales, aumentando el riesgo de caídas y, consecuentemente, el riesgo de fracturas óseas.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia o taquifilaxia (es decir, el aumento gradual de la dosis necesaria para producir el efecto deseado) es común a todas las benzodiacepinas y lo mismo sucede con la dependencia, que es su principal inconveniente. Los demás hipnóticos y sedantes poseen también estas propiedades. Parece que la tolerancia se debe a un cambio del receptor, aunque de mecanismo mal conocido.

La tolerancia es relativamente escasa en el efecto inductor del sueño. Las benzodiacepinas producen dependencia, que es su mayor inconveniente. La interrupción del tratamiento después de semanas o meses conlleva un aumento de los síntomas de ansiedad, que van acompañados de temblor y de mareos. La interrupción de éstas tras la administración crónica origina síntomas similares a los de la abstinencia a opiáceos, es decir, nerviosismo, temblor, pérdida de apetito y, a veces, convulsiones. El comienzo del síndrome de abstinencia es más lento que en el caso de los barbitúricos, probablemente porque la vida media plasmática de la mayoría de las benzodiacepinas es más larga. Las de acción corta pueden producir efectos de abstinencia más bruscos.

Los síntomas físicos y psicológicos de abstinencia pueden ser desagradables para los pacientes que toman benzodiacepinas, pero la adicción (es decir, una dependencia psicológica grave que persiste una vez pasado el síndrome de abstinencia), observada con muchos fármacos, no es un problema importante.

Indicaciones clínicas

Son los fármacos de elección en el tratamiento de la ansiedad patológica en sus diversas modalidades: ansiedad esporádica reactiva de cierta intensidad, neurosis con ansiedad o angustia, sobrecargas emocionales intensas (estrés sentimental, familiar, profesional) y trastornos emocionales de las enfermedades orgánicas (coronopatías, enfermedades malignas, etc.). También se utilizan en el insomnio y otras alteraciones del sueño, así como en trastornos afectivos y esquizofrenia.

Debe evitarse su empleo en los estados de ansiedad esporádica leve, así como durante un tiempo prolongado y no controlado. Estos fármacos actúan como «muletas farmacológicas», que deben utilizarse sólo hasta que el paciente experimente un buen nivel de motivación y una buena capacidad de control y adaptación, que han de ser valorados por el médico; de lo contrario, pueden convertirse para el paciente en muletas imprescindibles y aumentar el riesgo de reacciones adversas, tolerancia y dependencia.

Fármacos no benzodiacepínicos

En este grupo se sitúan los antagonistas β-adrenérgicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la buspirona.

Antagonistas β-adrenérgicos

Los antagonistas del receptor β-adrenérgico como propranolol, atenolol y pindolol, con frecuencia reducen rápidamente la ansiedad en el trastorno de pánico, fobia social y fobias específicas. Pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con síntomas cardíacos pronunciados o temblor, ya que la atenuación de los síntomas físicos tiene un efecto calmante en algunos pacientes. La aparición del efecto clínico es rápida y pueden tomarse como monodosis o regularmente. No tienen, por tanto, un efecto directo sobre la ansiedad pero disminuyen la preocupación de los pacientes sobre su estado físico al reducir el temblor y la respuesta cardíaca a la ansiedad. Esto aumenta la confianza en sí mismos de los pacientes para enfrentarse a situaciones estresantes. Los antagonistas β-adrenérgicos se utilizan especialmente para contrarrestar la ansiedad situacional (un ejemplo sería el «pánico escénico») en músicos y cantantes, ya que reducen el temblor.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

A este grupo pertenecen fármacos antidepresivos como fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina, que han demostrado eficacia en el tratamiento de numerosos cuadros de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-convulsivo, trastorno por estrés postraumático, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y trastornos del control de los impulsos.

Los ISRS son, al menos, tan eficaces como las benzodiacepinas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. La eficacia terapéutica a medio y largo plazo es superior a la de las benzodiacepinas. Los ISRS carecen de potencial adictivo, la mayor parte de ellos no producen sedación, algunos son compatibles con dosis moderadas de alcohol, la mayoría de ellos permite una única toma diaria y presentan un perfil de efectos secundarios muy favorable.

Debido a su vía de acción indirecta de modulación del receptor 5-HT1A, normalmente tardan entre 3-4 semanas en ejercer un beneficio clínico real, aunque algunos síntomas mejoren ya en las primeras semanas. Requieren una toma continuada durante períodos prolongados y, en muchos casos, durante toda la vida.

Muchos de ellos inhiben enzimas hepáticas. No deben asociarse a antihistamínicos u otros antidepresivos.

Buspirona

La buspirona y sus análogos –ipsapirona y gepirona—son potentes agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A y se utilizan en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Aunque la buspirona también se une a los receptores de dopamina, su efecto ansiolítico se debe fundamentalmente a su acción serotoninérgica. Parece ser que actúa sobre receptores presinápticos inhibidores, reduciendo la liberación de serotonina y noradrenalina en el locus coeruleus. Su efecto ansiolítico tarda varios días o semanas en manifestarse, lo que apunta hacia un mecanismo de acción indirecto y más complejo. Por ello no es útil en cuadros agudos de ansiedad. En casos crónicos puede tener interés, sobre todo en acciones o pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol.

A diferencia de las benzodiacepinas, no produce acción hipnótica, relajante muscular ni antiepiléptica. Asimismo, afecta mínimamente a la actividad psicomotriz y presenta un débil efecto sedante. No produce síndrome de abstinencia. Sus principales efectos secundarios consisten en náuseas, mareos, cefaleas e inquietud.

Trastornos de ansiedad: situaciones específicas

Los trastornos de ansiedad se presentan de forma diversa o con predominio de determinados síntomas sobre otros. En función de estas características, pueden categorizarse como:

Trastorno por angustia

Número actual

Último número

Archivo

Lo más leído

Información de la revista

Artículo anterior | Artículo siguiente

Vol. 21. Núm. 1.

Páginas 50-55 (Enero 2007)

Exportar referencia Compartir Imprimir Descargar PDF

 Acceso a texto completo

Ansiedad

Juana Benedía, M Ángeles Gómez del Ríob

A Profesora titular de Farmacología. Facultad Farmacia. UCM.

B Licenciada en Farmacia.

Información del artículoTexto completo Descargar PDF Estadísticas

TEXTO COMPLETO

Tratamiento farmacológico y fitoterapéutico

La ansiedad es un trastorno muy frecuente y estrechamente ligado al entorno social y laboral altamente cambiante, estresante, competitivo y exigente en el que se mueven cada vez más personas en los tiempos que corren. Aunque el médico es el responsable de atender a estos pacientes, la farmacia debe estar preparada para afrontar también sus consultas, en especial las relacionadas con el tratamiento farmacológico.

La ansiedad puede definirse como una anticipación de un daño o desgracia futuros, acompañada de un sentimiento de disforia (desagradable) o de síntomas somáticos de tensión. El objetivo del daño anticipado puede ser interno o externo. En la ansiedad se pueden distinguir síntomas a cuatro niveles:

­ Cognitivo: miedo, irritabilidad, agobio, insomnio, etc.

­ Motor: temblor, tensión muscular, etc.

­ Vegetativo: palpitaciones, sudoración, náuseas, sequedad de boca, etc.

­ Conductual: evitación o huida de determinadas situaciones.

Es importante entender la ansiedad como un sentimiento normal ante determinadas situaciones, y que, sólo cuando sobrepasa ciertos límites o la capacidad adaptativa del individuo se convierte en patológica.

Los fármacos ansiolíticos, destinados al tratamiento de la ansiedad, son sustancias depresoras del sistema nervioso central con propiedades ansiolíticas a dosis relativamente bajas y con efectos sedativos-hipnóticos a dosis altas. Su utilización continuada puede producir dependencia y conlleva el riesgo de aparición de un fenómeno de rebote al suspender el tratamiento. El empleo a largo plazo sólo está justificado en un subgrupo de pacientes con ansiedad crónica. Pero incluso en estos casos, se debe reevaluar el tratamiento a intervalos regulares y siempre teniendo en cuenta la posibilidad de aplicar terapias no farmacológicas.

Benzodiacepinas

En este apartado se aborda el mecanismo de acción, los efectos farmacológicos y las aplicaciones, la farmacocinética, los efectos adversos y las indicaciones clínicas de este grupo de fármacos.

Mecanismo de acción

Las benzodiacepinas actúan de manera selectiva sobre subtipos específicos de receptores de tipo A del ácido gamma aminobutírico (GABAA), que interviene en la transmisión sináptica inhibidora rápida de todo el sistema nervioso central (SNC). La actividad farmacológica de los receptores benzodiacepínicos varía de acuerdo con la subunidad αexpresada. La acción ansiolítica de estos derivados parece estar mediada por receptores que contienen la subunidad α2. Las benzodiacepinas potencian la respuesta al GABA, facilitando la apertura de los canales de cloro activados por éste, lo que produce la hiperpolarización de la neurona. Como consecuencia, ésta se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores, por lo que se produce un estado de inhibición neuronal.

Efectos farmacológicos y aplicaciones

Las benzodiacepinas presentan acciones diversas:

Acción ansiolítica: reducción de la ansiedad y la agresividad. Las benzodiacepinas se utilizan sobre todo en el tratamiento de los estados de ansiedad aguda, aunque su empleo está disminuyendo a favor de los antidepresivos que, en los casos más graves, se combinan con tratamientos conductistas. Se trata de la acción fundamental, puesta de manifiesto experimental y clínicamente. En animales de experimentación, las benzodiacepinas disminuyen la actividad motora, la agresividad y la evitación pasiva, motivando al animal a realizar maniobras que en situaciones de conflicto tiende a evitar; es decir, se alivia su miedo y su ansiedad frente al conflicto, permitiéndoles enfrentarse a él. Los fármacos neurolépticos, en cambio, deprimen toda conducta operativa, situando al animal en un estado de inhibición conductual.

Desde el punto de vista clínico, reducen la tensión emocional, aunque excepcionalmente pueden producir efectos paradójicos de irritabilidad y hostilidad; mejoran el rendimiento del paciente; inducen la puesta en marcha de su propia capacidad y le proporcionan un dominio de la situación al permitirle salir de la actitud pasiva propia de la ansiedad.

Acción relajante muscular. Es una característica de todas las benzodiacepinas, aunque variable según el tipo de compuesto. Su mecanismo implica varias estructuras del sistema nervioso central: médula espinal, formación reticular, ganglios basales y cerebelo. Este efecto relajante es deseable como complemento terapéutico en cuadros de ansiedad con tensión muscular.

Acción anticonvulsivante. Se produce en convulsiones tanto experimentales (estricnina, cardiazol, electroshock) como clínicas (convulsiones febriles, epilépticas, etc.). El diacepam es especialmente útil en el tratamiento del status epilepticus.

Acción hipnótica. Sedación e inducción del sueño. Las benzodiacepinas reducen el intervalo necesario hasta el sueño y aumentan su duración total, aunque este último efecto sólo se aprecia en las personas que normalmente duermen menos de 6 horas cada noche. Ambos efectos tienden a disminuir cuando el tratamiento con la benzodiacepina se mantiene durante 1-2 semanas.

Los distintos perfiles de acción farmacodinámica de las benzodiacepinas son, a veces, difíciles de precisar, dado que están condicionados por las características farmacocinéticas, la posología y los hábitos de prescripción o consumo. Así, el diacepam y el clonacepam son más anticonvulsivantes, el loracepam y el oxacepam son más sedantes y el nitracepam, el flunitracepam, el midazolam, el medacepam y el triazolam son más hipnóticas. Este efecto hipnótico puede ser deseable en el marco de la propia ansiedad, al corregir el insomnio que este trastorno suele producir, o como medida terapéutica específica contra el insomnio de carácter no ansioso.

En general, en dosis pequeñas las benzodiacepinas son ansiolíticas; en dosis mayores, hipnosedantes y miorrelajantes, y finalmente, en dosis altas, anticonvulsivantes. Asimismo, pueden producir amnesia anterógrada, que es un efecto susceptible de ser utilizado en clínica, en la inducción de la anestesia, o bien un efecto secundario si lo único que se desea es el efecto ansiolítico.

Por otra parte, en función de su farmacocinética, unas benzodiacepinas se transforman en otras, lo que hace más difícil precisar un perfil farmacodinámico específico para cada una de ellas.

Farmacocinética

Las benzodiacepinas se absorben bien cuando se administran por vía oral y alcanzan concentraciones plasmáticas máximas tras un intervalo de 1 h aproximadamente. Se unen con fuerza a las proteínas plasmáticas y su elevada liposolubilidad hace que se acumulen gradualmente en la grasa del organismo. Aunque, en general, se administran por vía oral, también pueden aplicarse por vía intravenosa (esto es, diacepam en el estado epiléptico y midazolam en la anestesia). La absorción suele ser lenta tras la inyección intramuscular.

Las benzodiacepinas se metabolizan bien y se excretan por la orina en forma de conjugados glucurónidos. La duración de su efecto es muy variable y por ello pueden dividirse a grandes rasgos en compuestos de acción corta y prolongada. Algunas producen metabolitos activos con una vida media de alrededor de unas 60 h, de ahí la tendencia de muchas benzodiacepinas a causar efectos acumulativos y largas resacas cuando se administran a intervalos regulares. Los compuestos de acción corta se metabolizan de forma directa mediante conjugación con glucurónido.

La edad avanzada afecta a la proporción de reacciones oxidativas, más que a las de conjugación. Por tanto, el efecto de las benzodiacepinas de acción prolongada que se utilizan de manera habitual como hipnóticos o ansiolíticos durante muchos años tiende a aumentar con la edad y es frecuente que, debido a ello, aparezcan somnolencia y confusión de manera insidiosa.

El’alprazolam se ha convertido en una de las benzodiacepinas más prescritas por una combinación de propiedades farmacocinéticas que se consideran favorables: absorción muy rápida (lo que significa acción rápida en casos de ansiedad aguda), vida media plasmática en torno a 12 h (no se acumula) y carencia de metabolitos hepáticos (acción más uniforme en ancianos).

Efectos adversos

Las benzodiacepinas pueden generar distintos efectos adversos: de toxicidad derivada de una sobredosis aguda, efectos secundarios que aparecen con el uso terapéutico o efectos de tolerancia y dependencia.

Toxicidad aguda

En los casos de sobredosis aguda, las benzodiacepinas son mucho menos peligrosas que la mayoría de los demás ansiolíticos e hipnóticos. En las sobredosis, las benzodiacepinas producen un sueño prolongado, pero sin depresión grave de las funciones respiratoria y cardiovascular. Sin embargo, en presencia de otros depresores del sistema nervioso central, en especial alcohol, pueden provocar una grave depresión respiratoria que llega incluso a ser mortal. La existencia de un antagonista eficaz, flumacenilo, permite contrarrestar los efectos de la sobredosis aguda, lo que no sucede con otros depresores del SNC. Efectos secundarios durante el uso terapéutico

Los efectos secundarios comprenden somnolencia, confusión, amnesia y trastornos de la coordinación, con un notable deterioro de las habilidades manuales como la conducción de vehículos. Estos fármacos potencian el efecto depresor de otras sustancias, entre ellas el alcohol, con efectos superiores a los de la simple adicción. La prolongada e imprevisible duración de la acción de muchas benzodiacepinas es importante en relación con sus efectos secundarios. Las de acción prolongada, como nitracepam, dejaron de usarse como hipnóticos, e incluso las de acción corta como loracepam pueden producir una alteración considerable del rendimiento laboral y la habilidad en la conducción el día después de la toma.

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor sensibilidad a determinados efectos adversos de las benzodiacepinas, como la ataxia y los cuadros confusionales, aumentando el riesgo de caídas y, consecuentemente, el riesgo de fracturas óseas.

Tolerancia y dependencia

La tolerancia o taquifilaxia (es decir, el aumento gradual de la dosis necesaria para producir el efecto deseado) es común a todas las benzodiacepinas y lo mismo sucede con la dependencia, que es su principal inconveniente. Los demás hipnóticos y sedantes poseen también estas propiedades. Parece que la tolerancia se debe a un cambio del receptor, aunque de mecanismo mal conocido.

La tolerancia es relativamente escasa en el efecto inductor del sueño. Las benzodiacepinas producen dependencia, que es su mayor inconveniente. La interrupción del tratamiento después de semanas o meses conlleva un aumento de los síntomas de ansiedad, que van acompañados de temblor y de mareos. La interrupción de éstas tras la administración crónica origina síntomas similares a los de la abstinencia a opiáceos, es decir, nerviosismo, temblor, pérdida de apetito y, a veces, convulsiones. El comienzo del síndrome de abstinencia es más lento que en el caso de los barbitúricos, probablemente porque la vida media plasmática de la mayoría de las benzodiacepinas es más larga. Las de acción corta pueden producir efectos de abstinencia más bruscos.

Los síntomas físicos y psicológicos de abstinencia pueden ser desagradables para los pacientes que toman benzodiacepinas, pero la adicción (es decir, una dependencia psicológica grave que persiste una vez pasado el síndrome de abstinencia), observada con muchos fármacos, no es un problema importante.

Indicaciones clínicas

Son los fármacos de elección en el tratamiento de la ansiedad patológica en sus diversas modalidades: ansiedad esporádica reactiva de cierta intensidad, neurosis con ansiedad o angustia, sobrecargas emocionales intensas (estrés sentimental, familiar, profesional) y trastornos emocionales de las enfermedades orgánicas (coronopatías, enfermedades malignas, etc.). También se utilizan en el insomnio y otras alteraciones del sueño, así como en trastornos afectivos y esquizofrenia.

Debe evitarse su empleo en los estados de ansiedad esporádica leve, así como durante un tiempo prolongado y no controlado. Estos fármacos actúan como «muletas farmacológicas», que deben utilizarse sólo hasta que el paciente experimente un buen nivel de motivación y una buena capacidad de control y adaptación, que han de ser valorados por el médico; de lo contrario, pueden convertirse para el paciente en muletas imprescindibles y aumentar el riesgo de reacciones adversas, tolerancia y dependencia.

Fármacos no benzodiacepínicos

En este grupo se sitúan los antagonistas β-adrenérgicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la buspirona.

Antagonistas β-adrenérgicos

Los antagonistas del receptor β-adrenérgico como propranolol, atenolol y pindolol, con frecuencia reducen rápidamente la ansiedad en el trastorno de pánico, fobia social y fobias específicas. Pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con síntomas cardíacos pronunciados o temblor, ya que la atenuación de los síntomas físicos tiene un efecto calmante en algunos pacientes. La aparición del efecto clínico es rápida y pueden tomarse como monodosis o regularmente. No tienen, por tanto, un efecto directo sobre la ansiedad pero disminuyen la preocupación de los pacientes sobre su estado físico al reducir el temblor y la respuesta cardíaca a la ansiedad. Esto aumenta la confianza en sí mismos de los pacientes para enfrentarse a situaciones estresantes. Los antagonistas β-adrenérgicos se utilizan especialmente para contrarrestar la ansiedad situacional (un ejemplo sería el «pánico escénico») en músicos y cantantes, ya que reducen el temblor.

A dosis altas, los antagonistas -adrenérgicos que atraviesan la barrera hematoencefálica (por ejemplo, propranolol) pueden causar cansancio, depresión y, raramente, delirio. Por tanto, es preferible utilizar los que no atraviesen la barrera hematoencefálica, como atenolol. Se debe tener precaución cuando se combinan antagonistas β-adrenérgicos con fármacos que disminuyen la presión arterial, y se debe evitar el uso de aquéllos en pacientes con bradicardia, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, asma o cualquier forma de broncoespasmo. Puede aparecer hipertensión de rebote en pacientes hipertensos a los que se retira repentinamente el antagonista -adrenérgico. Como ventaja frente a las benzodiacepinas, estos fármacos no producen dependencia ni sedación.

En pacientes con síntomas cardíacos marcados, la combinación de un antagonista β-adrenérgico con una benzodiacepina puede reducir la dosis necesaria de benzodiacepina.

En ancianos, los antagonistas β-adrenérgicos son eficaces en el tratamiento de la agitación y la conducta violenta, y también pueden reducir la conducta violenta en personas jóvenes.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

A este grupo pertenecen fármacos antidepresivos como fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina, que han demostrado eficacia en el tratamiento de numerosos cuadros de ansiedad: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia social, trastorno obsesivo-convulsivo, trastorno por estrés postraumático, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y trastornos del control de los impulsos.

Los ISRS son, al menos, tan eficaces como las benzodiacepinas en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. La eficacia terapéutica a medio y largo plazo es superior a la de las benzodiacepinas. Los ISRS carecen de potencial adictivo, la mayor parte de ellos no producen sedación, algunos son compatibles con dosis moderadas de alcohol, la mayoría de ellos permite una única toma diaria y presentan un perfil de efectos secundarios muy favorable.

Debido a su vía de acción indirecta de modulación del receptor 5-HT1A, normalmente tardan entre 3-4 semanas en ejercer un beneficio clínico real, aunque algunos síntomas mejoren ya en las primeras semanas. Requieren una toma continuada durante períodos prolongados y, en muchos casos, durante toda la vida.

Muchos de ellos inhiben enzimas hepáticas. No deben asociarse a antihistamínicos u otros antidepresivos.

Buspirona

La buspirona y sus análogos –ipsapirona y gepirona—son potentes agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT1A y se utilizan en el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Aunque la buspirona también se une a los receptores de dopamina, su efecto ansiolítico se debe fundamentalmente a su acción serotoninérgica. Parece ser que actúa sobre receptores presinápticos inhibidores, reduciendo la liberación de serotonina y noradrenalina en el locus coeruleus. Su efecto ansiolítico tarda varios días o semanas en manifestarse, lo que apunta hacia un mecanismo de acción indirecto y más complejo. Por ello no es útil en cuadros agudos de ansiedad. En casos crónicos puede tener interés, sobre todo en acciones o pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol.

A diferencia de las benzodiacepinas, no produce acción hipnótica, relajante muscular ni antiepiléptica. Asimismo, afecta mínimamente a la actividad psicomotriz y presenta un débil efecto sedante. No produce síndrome de abstinencia. Sus principales efectos secundarios consisten en náuseas, mareos, cefaleas e inquietud.

Trastornos de ansiedad: situaciones específicas

Los trastornos de ansiedad se presentan de forma diversa o con predominio de determinados síntomas sobre otros. En función de estas características, pueden categorizarse como:

Trastorno por angustia

Para los trastornos por angustia las benzodiacepinas de alta potencia como el alprazolam y el clonacepam son eficaces, porque proporcionan un alivio rápido. Sin embargo, la reducción y suspensión del tratamiento con estos fármacos se asocia a recaídas frecuentes, por lo que debería hacerse un seguimiento estrecho de estos pacientes. Entre los ISRS han demostrado eficacia: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y paroxetina. La clorimipramina es efectiva a dosis de 50-100 mg durante 6-12 semanas. La terapia cognitivo-conductual es la psicoterapia de elección para el trastorno por angustia.

Fobia simple o específica

En los casos de fobia simple o específica, el tratamiento de elección es la terapia de exposición al objeto o situación temida. Puede ser útil tomar un bloqueador b antes de una situación estresante (examen, hablar en público, etc.). El propranolol a dosis de 10-40 mg, tomado de 45 a 60 min antes, es suficiente para la mayoría de los pacientes.

Fobia social

La terapia cognitivo-conductual es eficaz en pacientes con fobia social, sobre todo mediante estrategias de exposición a la situación temida. Los ISRS también son útiles y la paroxetina está especialmente indicada.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En casos de trastorno obsesivo-compulsivo la recomendación inicial es utilizar un ISRS durante 10-12 semanas. Han demostrado eficacia la fluvoxamina, la fluoxetina, el citalopram, la sertralina y la paroxetina. La clorimipramina a dosis de 100-300 mg también es efectiva.

Trastorno por ansiedad generalizada (TAG)

Cierto grado de ansiedad está presente en la vida cotidiana. Este umbral emocional normal equivale a un adecuado estado de alerta y permite mejorar el rendimiento. La ansiedad, cuando no es excesiva, presenta aspectos positivos, ya que estimula el aprendizaje y el desempeño de tareas. Sin embargo, cuando rebasa cierto umbral, conduce a una evidente sensación de malestar y a un detrimento del rendimiento, que llevan asociados otros síntomas, tales como aprensión y temor, además de síntomas somáticos de hiperestimulación simpática. Entonces se habla de trastornos de ansiedad. Es frecuente que los pacientes que los experimentan acudan a su medico de cabecera u otros especialistas, preocupados por los síntomas de esta enfermedad, pensando que tienen una enfermedad orgánica grave.

La ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más frecuente en atención primaria. Su prevalencia se sitúa en torno al 5% de la población general, es más frecuente en el sexo femenino (2:1) y su momento de aparición suele ser la edad adulta. Su curso suele ser variable, pero en general tiende a ser fluctuante y crónico, con fases de mejoría y empeoramiento que generalmente se relacionan con situaciones de estrés ambiental.

El tratamiento de la ansiedad generalizada debe orientarse a:

­ Reestructurar elementos del mundo externo e interno del sujeto (psicoterapias introspectivas).

­ Enseñar al paciente técnicas y conocimientos para mejorar el rendimiento (terapias cognitivas, aprendizaje en relajación). Animar al paciente a practicar diariamente métodos de relajación con el fin de reducir los síntomas físicos. Identificar y superar preocupaciones exageradas.

­ Dar recomendaciones que puedan reducir la ansiedad o hacerle sentirse acompañado (terapias de apoyo). Animar al paciente a realizar actividades relajantes o de ocio y a retomar las conductas que han sido beneficiosas para él en el pasado.

Fitoterapia de la ansiedad

Algunas plantas medicinales se utilizan en estados de ansiedad, ya que causan distintos grados de sedación, gracias a que atenúan la hiperexcitabilidad nerviosa. Presentan unos efectos ansiolíticos ligeros, por lo que suelen utilizarse combinadas. Son numerosas las drogas con actividad sedante y entre las más utilizadas en fitoterapia figuran el lúpulo (Humulus lupulus L.), la pasiflora (Passiflora incarnata L.), la valeriana (Valeriana officinalis L.) y la amapola de California (Eschscholzia californica Cham.).

Bibliografía general

Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines-when what to use. Drugs. 1994; 48:25-40.

Fernández SP, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from Valeriana officinalis. Pharmacol Biochem Behav. 2004; 77:399-404.

Humbert MS, Bueno JA. Psicofarmacología. En: Vallejo Ruiloba J, editor. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Barcelona: Masson; 2002.

Stern TA, Herman JB, Slavin PL. Psiquiatría en la consulta de Atención Primaria. Madrid: McGraw-Hill; 2005.