

# **ANALGESIA Y SEDACIÓN EN URGENCIAS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES**

## **Autores:**

Panadero JA \*, Gómez M \*\*, García R \*\*.

---

\* Especialista en Medicina Intensiva. Hospital Insalud de Ceuta.

\*\* Médicos de Emergencia. SUE 061 de Ceuta.

---

Juan Antonio Panadero de Manuel

C/ Playa Benítez, 13, 1ºB

51004 Ceuta

Tfno: 639-522583

## INDICE

### I. INTRODUCCIÓN.

### II. DOLOR

1. Anatomofisiología del dolor.
2. Neurotransmisores del dolor.
3. Clasificación y valoración del dolor.

### III. FÁRMACOS ANALGÉSICOS

#### 1. Analgésicos no narcóticos.

A/ Mecanismo de acción.

B/ Uso clínico.

1/ Indicaciones.

2/ Precauciones.

3/ Selección del AINE.

4/ Utilización. Aspectos prácticos.

C/ Efectos secundarios.

D/ Analgésicos no opiáceos empleados en analgesia. Características específicas.

E/ Manejo de los AINE en el dolor agudo.

1/ Normas de manejo.

#### 2. Analgésicos narcóticos.

A/ Características.

B/ Mecanismo de acción.

C/ Clasificación.

D/ Acciones farmacológicas.

E/ Uso clínico.

1/ Indicaciones.

2/ Utilización. Aspectos prácticos.

F/ Efectos secundarios.

G/ Analgésicos opioides empleados en analgesia. Características específicas.

#### 3. Fármacos coadyuvantes y coanalgésicos.

- A. Antidepresivos.
- B. Corticoides.
- C. Anticonvulsivantes.
- D. Neurolépticos.
- E. Ansiolíticos.
- F. Antiespasmódicos.
- G. Sales de litio.
- H. Anestésicos locales por vía oral.
- I. Capsaicina.
- J. Espasmolíticos.
- K. Antieméticos.
- L. Calcitonina.

- 4. Normas para el uso de analgésicos en el tratamiento del dolor.
- 5. Estrategia analgésica en situaciones urgentes de dolor.
- 6. Tratamiento del dolor crónico.

#### IV. SEDACIÓN

- 1. Valoración del nivel de sedación y su manejo.
- 2. Fármacos con propiedades sedantes.

##### A/ Benzodiazepinas

- 1/ Características físico-químicas.
- 2/ Propiedades farmacocinéticas.
- 3/ Mecanismo de acción.
- 4/ Acciones farmacológicas.
- 5/ Efectos indeseables.
- 6/ Indicaciones.
- 7/ Uso de benzodiazepinas en sedación.

##### B/ Propofol.

- 1/ Farmacodinámica.
- 2/ Efectos generales.
- 3/ Inconvenientes.
- 4/ Dosis.

##### C/ Etomidato.

##### D/ Neurolépticos.

##### E/ Ketamina.

F/ Barbitúricos.

G/ Pregnanolona.

H/ Clonidina.

I/ Clormetiazol.

## V. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (BNM)

1. Clasificación y mecanismo de acción de los BNM.

2. Indicaciones de los BNM.

3. Monitorización.

4. Características de los BNM.

A/ BNM despolarizantes.

B/ BNM no despolarizantes.

5. Efectos secundarios.

6. Recomendaciones de uso y dosificación.

## VI. BIBLIOGRAFIA

## VII. FIGURAS Y TABLAS

## I. INTRODUCCIÓN.

La analgesia, sedación y relajación neuromuscular son necesarias por tres motivos <sup>1,2</sup>.

1. Consiguen una situación psicofísica adecuada para que el enfermo tenga el menor discomfort posible: controlar la agitación, conseguir analgesia, ser complemento del apoyo psicológico, procurar amnesia.

2. Proporcionan una ayuda para la curación: evitamos reacciones condicionadas por el dolor o la ansiedad que alterarían ciertas funciones orgánicas, recuperación del ritmo sueño-vigilia, evitar el arrancamiento de vías y tubos, mantener posiciones y evitar caídas.

3. Hacen posible actos terapéuticos que de otra manera serían muy traumáticos e incluso imposibles de efectuar: facilitar exploraciones y técnicas <sup>3</sup>, permitir la adaptación a aparataje de soporte vital (por ejemplo, respiradores), permitir la realización de procedimientos quirúrgicos.

Las características de estos fármacos, las dosis y ritmo de administración se seleccionarán en función de las necesidades: mayor o menor nivel de colaboración del paciente, patología de base, repercusión que puedan tener sus efectos secundarios (hipotensión, broncoespasmo), interferencia con otros fármacos que puedan potenciar sus efectos, etc., por ello, conocer bien los fármacos que utilizemos constituye la premisa fundamental para obtener una correcta sedación y analgesia (se debe usar un número limitado de fármacos, generalmente entre cuatro y nueve) y como sucede en tantas ocasiones, el arte en el manejo del fármaco puede ser de casi igual importancia que su acción <sup>4</sup>.

## II. DOLOR

El Diccionario de la Lengua Española define el dolor como una sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior <sup>5</sup>. Según la IASP (International Association for the Study of Pain) dolor es una experiencia desagradable sensorial y emocional asociada con daño tisular potencial o actual o descrita en términos de tal daño <sup>6,7</sup>.

El dolor forma parte de las vivencias de la mayoría de las personas que solicitan asistencia médica. Hasta el 40% de los ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos refieren haber sufrido en algún momento de su estancia en dichas unidades esta sensación a pesar de que muchos de ellos han recibido fármacos sedantes con capacidad de producir

amnesia; en pacientes postquirúrgicos o traumatológicos este porcentaje es aún mayor <sup>8</sup>.

### 1. Anatomofisiología del dolor <sup>7,8</sup>.

El daño tisular produce la estimulación de las terminaciones nerviosas (nociceptores), que transmiten la información dolorosa por medio de fibras nerviosas que tiene sus cuerpos neuronales en el asta dorsal de la médula, la mayoría de ellas terminan en la sustancia gris medular, estratificándose en diferentes láminas (láminas de Rexed). Algunos impulsos nociceptivos pasan a las neuronas del asta anterior y anterolateral, donde estimulan motoneuronas y neuronas sinápticas preganglionares provocando respuestas reflejas segmentarias. Otros impulsos se transmiten a neuronas cuyos axones se decusan formando los sistemas ascendentes.

Las fibras ascendentes se reúnen en dos sistemas principales. El lateral o lemniscal que asciende hasta el tálamo ventrobasal y posteriormente hasta corteza somatosensorial. Este sistema está involucrado en la transmisión rápida de información discriminativa generando rápidas respuestas de protección. El sistema medial es de transmisión más lenta y conecta con los núcleos talámicos, formación reticular, sustancia gris periacueductal e hipotálamo, posteriormente contacta con otras estructuras límbicas y otras partes cerebrales. Su conexión límbica genera el comportamiento general afectivo ante el dolor y por sus conexiones hipotalámicas es responsable de los efectos autonómicos generados por el dolor.

Los procesos emocionales y cognitivos intervienen modulando la intensidad del dolor a través de sistemas descendentes inhibitorios que conectan los centros superiores del cerebro con las astas posteriores medulares.

*Por tanto, el dolor es el resultado de una sensación somática periférica modulada en el asta posterior por mecanismos de control inhibitorios o amplificadores, generados a nivel local o a distancia en el tronco del encéfalo, en el sistema límbico o en la corteza.*

### 2. Neurotransmisores del dolor <sup>8</sup>.

El estímulo lesivo puede activar directamente el nociceptor o hacerlo a través de la liberación local de mediadores. A grandes rasgos podemos dividir estos mediadores químicos en tres grupos: sustancias algésicas periféricas (destacar las prostaglandinas, acetilcolina, histamina, etc.) que activan o sensibilizan a los nociceptores, neuropéptidos implicados en la producción y modulación del dolor (sustancia P) mientras que otros tienen un papel predominantemente analgésico (endorfinas) y monoaminas que activan la transmisión

sináptica y sensibilizan los nociceptores.

Dentro de todos los neurotransmisores destacan los péptidos opioides endógenos, descritos en 1975 y llamados así por su capacidad de interactuar con los receptores opiáceos, descubiertos con anterioridad, en 1973. Se han descrito tres grupos: las encefalinas que tienen un papel importante en la percepción del dolor, las dinorfinas con un papel predominante en la nocicepción espinal y las betaendorfinas que probablemente no juegan un papel importante en la percepción del dolor pero sí en su modulación.

La interacción entre los neurotransmisores propios de los aferentes primarios y los opioides endógenos es de vital importancia para la génesis y transmisión de la información nociceptiva. Su manipulación, sea o no farmacológica, es la clave para el tratamiento del dolor (figura 1).

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología del dolor y por tanto, de su potencial tratamiento. Por ahora, esto no ha ido seguido del descubrimiento de analgésicos seguros, capaces de producir analgesia sin efectos secundarios pero sí del uso más racional de los disponibles.

### 3. Clasificación y valoración del dolor <sup>9</sup>.

Se han propuesto múltiples *clasificaciones* del dolor en base a su cualidad, origen, localización, intensidad, duración o etiología (tabla 1). El dolor es una sensación causada por la existencia de una lesión o enfermedad de base y por tanto, un síntoma de alerta; cuando este dolor se perpetua en el tiempo y se hace crónico (se ha establecido el límite en tres meses) pierde su sentido protector (de alarma) y se convierte en sí mismo en una enfermedad con importantes repercusiones en la personalidad del individuo. Estos hechos nos permiten diferenciar los dos tipos fundamentales de dolor, el agudo y el crónico, los cuales presentan un abordaje terapéutico totalmente distinto ya que mientras en el dolor agudo lo esencial es la búsqueda de la etiología, en el crónico es tanto o más importante el tratamiento del dolor en sí mismo.

Para *valorar* el grado de dolor que un paciente sufre, lo primero es medir la intensidad del mismo y hacer la interpretación posterior de esa medición relacionándolo con otras características del dolor (inicio, irradiación, desencadenantes, ...). Habitualmente, realizamos este proceso de medición de forma automática y subconsciente según la actitud que presente el enfermo y por determinados datos fisiológicos. Es el proceso habitual por el cual se prescriben y administran los tratamientos analgésicos. Sería totalmente deseable, manejar algún tipo de método de medición del dolor que fuese fiable, específico, sensible,

reproducibile y que tuviese aceptación clínica; sin embargo, el dolor tiene un componente emocional que hace que el conseguir un patrón de medición sea extraordinariamente difícil; a pesar de ello, se ha intentado en base a tres apartados:

A/ Experimentación humana. En general, los estudios de dolor experimental son útiles para la valoración de la actividad analgésica de nuevos fármacos pero son difícilmente extrapolables al dolor clínico producido por un proceso patológico.

B/ Medición de parámetros fisiológicos relacionados con el dolor. Al ser el dolor una sensación se podría medir la actividad eléctrica en diferentes lugares del organismo (registro de la actividad electromiográfica, registro electroencefalográfico, potenciales evocados) pero es demasiado complejo para ser usado en clínica. Sí es más factible medir cambios derivados de la actividad del sistema nervioso autónomo (tensión arterial, frecuencia cardíaca, sudoración, temperatura y conductancia de la piel, etc.), cambios en determinados niveles hormonales (ACTH, ADH, catecolaminas, glucagón, cortisol, péptidos opioides endógenos, etc.) o cambios en los parámetros respiratorios (capacidad vital, capacidad residual funcional, FEV1, etc.). Es cierto que los cambios del sistema nervioso autónomo y hormonales se producen en presencia de dolor pero también ante diversos tipos de agresión aguda y además sin guardar una relación estrecha entre el grado de dolor y la magnitud del cambio. En el caso de los cambios respiratorios sí se correlaciona con el grado de dolor agudo postoperatorio tras intervenciones abdominales altas y torácicas pero no tanto con otros tipos de dolor.

C/ Evaluación clínica. Desde el punto de vista clínico, el dolor se puede valorar desde tres vertientes: 1/ obteniendo información escrita o verbal del paciente, 2/ observando la conducta del mismo (lloros, muecas, gritos, agitación, intranquilidad, etc.) y 3/ midiendo las variaciones del sistema nervioso autónomo ya comentadas (en caso de pacientes privados de conciencia, por el motivo que sea, son los únicos accesibles y a nuestra disposición).

1/ Medición del dolor a partir de la información proporcionada por el paciente. La mejor forma de conocer si un paciente tiene dolor o no y cuanto le duele es preguntárselo directamente: escala descriptiva verbal. La más usada actualmente es la escala de valoración verbal ordinal de Loan, Morrison y Dundee de 1968 que consta de cinco adjetivos (0: sin dolor; 1: dolor ligero; 2: dolor moderado; 3: dolor fuerte o severo; 4: dolor muy fuerte o severo). Una segunda utilidad de este tipo de escalas es la medición del grado de alivio con las medidas analgésicas aplicadas (por ejemplo: 0: sin alivio; 1: alivio ligero; 2: alivio moderado; 3: alivio completo). En general, este tipo de escalas que usan adjetivos suelen ser muy bien comprendidas por los pacientes independientemente de su nivel cultural o intelectual y por ello resultan de fácil aplicabilidad; sin embargo, tiene escasa sensibilidad al



no poder medir pequeñas variaciones del dolor, estas escalas tampoco tienen en cuenta los aspectos psicológicos asociados al cuantificar el dolor (muy importante en el dolor crónico).

En un intento de mejorar la sensibilidad proporcionada por el instrumento de medida se utiliza la escala analógica visual. Consiste en una línea de 10 cm., horizontal o vertical donde en un extremo se indica ausencia de dolor y en el otro dolor máximo, el paciente solo tiene que marcar el punto de la línea donde piensa que está situado su dolor. Es relativamente sencilla de manejar y de entender por los pacientes; desde el punto de vista del observador es práctica y fiable, con mayor sensibilidad que las anteriormente descritas al permitir al paciente marcar cualquier posición de la línea, permite la elaboración estadística de los datos como variable cuantitativa (se mide la distancia desde el extremo izquierdo al punto marcado) y también sirve para medir el alivio del dolor que se obtiene con la medicación; es la escala que más adeptos tiene en la actualidad. Posteriormente se han hecho modificaciones a esta escala: escala analógico visual basada en escalas de colores (desde el blanco al negro con gama intermedia de grises o desde el blanco al rojo vivo intenso con gama intermedia y continua de amarillo, naranjas y rojos) o en caras (muestra desde una cara sonriente hasta otra con marcado sufrimiento y llanto, en la cual los niños suelen reflejar con bastante facilidad su estado, [figura 2]).

2/ Observación de la conducta. Cuando la manifestación subjetiva por parte del enfermo se hace imposible (postoperatorios inmediatos, semiinconscientes, niños muy pequeños, etc.) es necesario recurrir a la observación de pautas de conducta del paciente. La observación del paciente es eminentemente subjetiva, dependiendo de la capacidad de interpretación del observador de determinadas posturas, lloros, muecas, estado de agitación, intentos de levantarse de la cama, etc. En general el grado de correlación obtenido entre la apreciación del observador y lo manifestado por los pacientes cuando están en condiciones de hacerlo suele ser muy pobre.

3/ Cambios en los parámetros fisiológicos. Como ya se ha expuesto son de utilidad relativa y nunca, por si solos, permiten establecer la magnitud del dolor padecido, aunque algunos si permiten con cierto grado de fiabilidad presumir la existencia o no de dolor (respiración superficial, taquipnea, alteraciones de la capacidad vital, etc.).

*En definitiva, no existe ningún método de valoración del dolor, que sea absolutamente fiable, y la elección de uno u otro dependerá de las posibilidades de que se disponga, así como del tipo de dolor y las características del paciente a evaluar.*

### III. FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Una clasificación conveniente de los analgésicos podría basarse en la intensidad del dolor que tratan, pudiéndose entonces clasificar en analgésicos débiles y potentes; sin embargo, una clasificación más lógica es la que incluye tres grupos:

1. Analgésicos no narcóticos.
2. Analgésicos narcóticos.
3. Fármacos coadyuvantes y coanalgésicos.

#### 1. Analgésicos no narcóticos.

Este grupo de fármacos, llamados genéricamente antiinflamatorios no esteroideos (Aines), constituyen los medicamentos fundamentales para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico, son un grupo de fármacos sin relación química entre si, lo que hace difícil su clasificación, con efectos farmacológicos y toxicidad similares. Habitualmente se clasifican por su estructura química (tabla 2) <sup>10</sup>.

Tienen generalmente tres efectos comunes: analgésico, antitérmico y antiinflamatorio; el único hecho que los diferencia es una dispersión de dosis entre los tres efectos alcanzándose los dos primeros con dosis menores que el efecto antiinflamatorio <sup>7</sup>. Estas diferencias se pueden comprender al profundizar en el mecanismo de acción de este grupo de sustancias.

#### A/ Mecanismo de acción <sup>10</sup>.

Se pueden clasificar en tres grupos:

1/ inhibidores periféricos de las prostaglandinas (PG), el representante más conocido de este grupo es el ácido acetil salicílico (AAS). Realizan su efecto farmacológico mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) que inicia la síntesis de PG, prostaciclina y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. El descubrimiento de las dos isoenzimas de la COX es un tema de actualidad que estará sujeto a novedades en los próximos años. Se sabe que la COX-1 es la responsable de múltiples efectos fisiológicos, algunos protectores (favorecen la microcirculación gástrica, hepática y renal) debido a la producción de PG (E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub> e I<sub>2</sub>) y tromboxanos. Esta enzima es constitutiva para todas las células del organismo aunque algunas estirpes celulares sólo pueden producir este tipo. La COX-2 es inducible y se produce por estímulos inflamatorios sobre células endoteliales, macrófagos y fibroblastos sinoviales; su misión es sintetizar PG con aumento paralelo de aniones superóxido y proteasas que perpetúan el cuadro de flogosis (figura 3) <sup>7</sup>. La inhibición por los AINE de la COX-1 explica sus efectos adversos característicos y la inhibición de la COX-2 su efecto

antiinflamatorio <sup>11</sup>.

2/ inhibidores centrales de las PG, grupo formado por el paracetamol y el metamizol ya que por su naturaleza química actúan selectivamente sobre los tejidos nerviosos. Este efecto central explica las importantes propiedades antitérmicas de ambas drogas.

3/ inactivadores del receptor sensibilizado, el metamizol (como la morfina), además de sus efectos centrales específicos, tienen la propiedad de bloquear la transmisión del impulso doloroso desde el receptor ya sensibilizado por los mediadores, llevándolo a una situación de reposo.

B/ Uso clínico.

1/ Indicaciones <sup>11</sup>.

a) La principal indicación es el dolor de intensidad leve-moderada. Se están empleando a menudo para el tratamiento del dolor postoperatorio, sobre todo a raíz de la aparición de preparados para administración parenteral. Tiene relación dosis-efecto, aunque rápidamente se obtiene por lo general la máxima eficacia al doblar las dosis habituales (efecto techo), por lo que no están indicados en dolores de gran intensidad <sup>9</sup>.

b) como antiinflamatorios. Son los fármacos de elección en síndromes dolorosos agudos o crónicos secundarios a un proceso inflamatorio subyacente. El efecto analgésico máximo ocurre normalmente a las pocas horas de la dosis inicial recomendada, pero el efecto antiinflamatorio puede que no se produzca durante una semana o más y cuando éste se produce puede dar lugar a un aumento de la analgesia.

c) como antitérmicos.

d) como antiagregantes plaquetarios. Fundamentalmente el AAS porque produce acetilación irreversible de la COX, mientras que el resto de los AINE la inhiben de forma reversible y competitiva.

2/ Precauciones <sup>11</sup>. La única contraindicación absoluta para su empleo es el antecedente de reacción de hipersensibilidad grave con algún AINE o broncoespasmo con AAS. En el resto de los casos, si existe indicación precisa para su empleo, pueden utilizarse aunque con una estrecha vigilancia del paciente y utilizando las medidas profilácticas adecuadas (tabla 3).

3/ Selección del AINE <sup>10, 11</sup>. Las diferencias en actividad antiinflamatoria y toxicidad entre los distintos AINEs son pequeñas pero la respuesta individual es muy variable. Es imposible predecir que pacientes con un problema específico de dolor responderán favorablemente y qué paciente responderá mejor a un fármaco en particular.

Tener en cuenta a la hora de seleccionar el fármaco más adecuado: a) la falta de

respuesta a un AINE concreto no excluye la respuesta a otro de la misma o de diferente clase química (aunque no hay ninguna investigación que lo confirme, puede ser más útil cambiar a otro de una categoría química distinta que seleccionar otro de la misma categoría química); b) las enfermedades subyacentes y las experiencias previas de un uso anterior con buenos resultados influyen en la elección del AINE; c) en historia de enfermedad ulcerosa considerar los derivados del ácido propiónico, metamizol o paracetamol. Evitar indometacina y AAS; d) en caso de mala función renal, el diflunisal es el que menos efecto renal tiene; e) ante problemas hemorrágicos considerar los salicilatos no acetilados y el paracetamol; f) a igualdad de eficacia, el coste puede decidir la elección.

4/ Utilización. Aspectos prácticos <sup>10,11</sup>. La vía de administración más empleada es la oral puesto que se absorben bien, proporcionando un efecto terapéutico rápido. La mayoría se pueden administrar por vía rectal, aunque su absorción es variable, y por vía tópica. Algunos están disponibles para administración IM o IV. Las recomendaciones sobre dosis cambian con frecuencia por lo que hay que usar referencias actuales para determinar la dosis (generalmente las nuevas recomendaciones sobre dosis tienden a ser más altas que las habituales y las dosis recomendadas para analgesia suelen ser menores que las recomendadas por su efecto antiinflamatorio) (tabla 4).

C/ Efectos secundarios <sup>11</sup>.

1/ *Toxicidad gastrointestinal*. Es el efecto secundario más frecuente. Se puede manifestar como:

a) intolerancia menor: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, pirosis, disfagia, diarrea o estreñimiento. Estos síntomas disminuyen tomando el fármaco con las comidas o con la administración de antiácidos y desaparecen al suspender el tratamiento.

b) complicaciones gastrointestinales graves: hemorragia digestiva alta y perforación, sobre todo en ancianos y pacientes con enfermedad de base. El 60% de ellos no tienen síntomas previos.

c) lesiones de la mucosa gastroduodenal, con o sin molestias digestivas asociadas.

d) otros: estomatitis, esofagitis, perforación de divertículo de colon, colitis y pancreatitis.

Para la prevención es necesario identificar a los pacientes de riesgo (tabla 3) y, en ellos, evitar el uso de AINE o usar la dosis más baja posible. Si no se puede suspender el AINE, hay que realizar profilaxis farmacológica con misoprostol, ranitidina, famotidina u omeprazol. Los enfermos sin factores de riesgo no necesitan realizar profilaxis.

2/ *Toxicidad renal*. Producen reducción del filtrado glomerular cuando la perfusión

renal está comprometida (insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, cirrosis hepática o hipovolemia de cualquier origen). Otras situaciones predisponentes son la edad avanzada, el uso concomitante de diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y la existencia de insuficiencia renal previa. Suele ser reversible con la suspensión de la medicación. También pueden producir toxicidad renal por ingesta crónica y nefritis intersticial aguda por reacción idiosincrásica.

3/ *Toxicidad hepática.* Puede producirse un patrón de citolisis y/o colestasis en las primeras semanas de su administración, existiendo casos de fallo hepático fulminante. Los factores predisponentes son: a) administración de dosis altas; b) asociación de varios AINE; c) uso prolongado; d) edad avanzada; e) insuficiencia renal subyacente; y f) empleo en artritis crónica juvenil y lupus eritematoso sistémico.

4/ *Toxicidad hematológica.* Prolongan el tiempo de hemorragia. Hay que suspender el AAS una semana antes de la cirugía, y 24-48 horas antes si se trata de otro AINE. La anemia aplásica, agranulocitosis y trombopenia son excepcionales, excepto con pirazolonas.

5/ *Reacciones de hipersensibilidad.* Se han descrito cuadros de urticaria, angioedema, asma y erupciones cutáneas. Existe hipersensibilidad cruzada entre distintos AINE.

6/ *Sintomatología respiratoria.* En pacientes asmáticos cualquier AINE puede producir una crisis de broncoespasmo. Están descritos casos de neumonitis.

7/ *Reacciones cutáneas.* Pueden producir urticaria, exantemas, fotosensibilidad y prurito. Son excepcionales la necrólisis epidérmica tóxica, el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson.

8/ *Alteraciones neurológicas.* Pueden producir mareo, vértigo, ansiedad, cefalea, desorientación, depresión, somnolencia y confusión mental, sobre todo la indometacina y en ancianos. El tinnitus es un efecto secundario dosis-dependiente de los salicilatos (cuando se presenta hay que sospechar intoxicación). Ibuprofeno, sulindaco, tolmetin y naproxeno pueden producir meningitis aséptica aguda.

9/ *Reacciones locales.* Los supositorios pueden producir dolor, tenesmo o hemorragia rectal leve. La administración IM puede originar induraciones y necrosis.

10/ *Embarazo, parto y lactancia.* Interfieren con el parto si se administran en los periodos finales del embarazo. Su uso prolongado puede provocar el cierre prematuro del conducto arteriovenoso y el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Por su paso a la leche materna, existe riesgo de aparición de erupción cutánea e hipoprotrombinemia en los lactantes.

11/ *Síndrome de Reye.* Los salicilatos juegan un papel etiológico evidente en la

mayoría de casos de síndrome de Reye. No se ha encontrado ninguna asociación con el empleo de paracetamol <sup>10</sup>.

12/ *Alteraciones metabólicas.* El AAS, a dosis altas (6-10 g/día), aumenta la eliminación de ácido úrico por el riñón pero a dosis pequeñas dan lugar a hiperuricemia (bloquean la secreción activa tubular del ácido úrico) <sup>10</sup>.

D/ Analgésicos no opioides empleados en analgesia. Características específicas.

1/ AAS (Aspirina<sup>®</sup>, Adiro<sup>®</sup>, AAS<sup>®</sup>, Inyesprin<sup>®</sup>, Tromalyt<sup>®</sup>, Solusprin<sup>®</sup>). Tiende a ser el patrón para comparación y evaluación de otros AINE. Las plaquetas son especialmente susceptibles a su acción acetilante, de modo que una sola dosis de 40 mg/día de AAS inhibe la ciclooxigenasa de las plaquetas durante la vida de estas (8-11 días) <sup>10</sup>. Es el AINE de elección en el embarazo aunque hay que suspenderlo cuatro semanas antes del parto <sup>11</sup>.

2/ Diflunisal (Dolobid<sup>®</sup>). Es de mayor eficacia analgésica y de mayor duración (8-12 horas) que el AAS. Tiene poca actividad antiinflamatoria y mínimo efecto antipirético. Menor gastrolesividad que el AAS pero más diarreas <sup>12</sup>.

3/ Salsalato (Umbradol<sup>®</sup>). Se absorbe en el intestino hidrolizándose en dos moléculas de ácido salicílico, lo que le hace menos gastrolesivo, aunque puede producir lesiones duodenales <sup>12</sup>.

4/ Benorilato (Benorile<sup>®</sup>). Son ésteres del AAS y del paracetamol que en el hígado se separan actuando cada principio activo por separado <sup>12</sup>.

5/ Ibuprofeno (Neobrufen<sup>®</sup>, Dalsy<sup>®</sup>, Espidifen<sup>®</sup>, Saetil<sup>®</sup>, existe como genérico). Es el AINE mejor tolerado a nivel digestivo a dosis bajas; a dosis altas se iguala con el resto. Más efectivo que el AAS y sus sales para el alivio de la dismenorrea. No se debe administrar a los alérgicos a salicilatos ni junto con AAS. Se puede usar en niños <sup>10, 11, 12</sup>.

6/ Naproxeno (Naproxyn<sup>®</sup>, existe como genérico). El más potente del grupo. Más efectivo que el AAS y sus sales para el alivio de la dismenorrea. Suele ser de los AINE mejor tolerados. Se puede usar en niños <sup>10, 11</sup>.

7/ Naproxeno sódico (Antalgín<sup>®</sup>). Similar al naproxeno pero con un inicio más rápido de la analgesia <sup>10</sup>.

8/ Diclofenaco (Dolo-Voltaren<sup>®</sup>, Dolotren<sup>®</sup>, existe como genérico). Muy usado como analgésico en traumatismos que han producido tumefacción inflamatoria (también inhibe la producción de leucotrienos <sup>8</sup>). No se han descartado posibles efectos teratógenos por lo que no se recomienda en embarazadas <sup>10</sup>. Es el más usado del grupo, es el AINE de elección en pacientes anticoagulados. En ocasiones se ha usado por vía IV pero con riesgo de reacciones

anafilácticas cruzadas, parece ser que por uno de los excipientes, por lo que no debe usarse hasta disponer de una formulación específica para esta vía <sup>11, 12</sup>.

9/ Indometacina (Inacid<sup>®</sup>, Indonilo<sup>®</sup>). Su uso como analgésico debería restringirse a unos pocos días, por ejemplo, dolor postoperatorio (usarlo con precaución si el paciente corre riesgo de hemorragia postoperatoria). La administración crónica, durante semanas, comporta un riesgo elevado de efectos secundarios. Por razones desconocidas, las dosis que se administran por las noche se toleran mejor. Una forma útil de emplear el fármaco y evitar los efectos secundarios es usar una dosis elevada por la noche y durante el día emplear otro analgésico mejor tolerado. No se recomienda en embarazadas ni mujeres lactantes, tampoco en ancianos, niños menores de 14 años ni en la artritis crónica juvenil. No debe darse junto a diflunisal <sup>10</sup>. Produce efectos adversos a nivel del SNC (cefalea pulsátil y mareo fundamentalmente) <sup>11</sup>.

10/ Sulindaco (Sulindal<sup>®</sup>). Posee rapidez de acción y vida media prolongada (permite dosificación cada 12 horas). Menor incidencia de toxicidad gastrointestinal que con indometacina. Relativamente desprovisto de efecto sobre los riñones. Escasa o nula capacidad para atravesar la barrera placentaria, a pesar de ello no dar a embarazadas (tampoco a niños o en la lactancia). Puede producir linfadenopatía <sup>10, 11</sup>.

11/ Metamizol (Nolotil<sup>®</sup>, Lasain<sup>®</sup>). Es un potente analgésico y antitérmico. Su acción sobre la hemostasia es poco importante. Tiene además efecto espasmolítico sobre la musculatura lisa, lo que le hace útil en dolores de tipo cólico. Se emplea en dolores de intensidad moderada en los que otros AINE son menos eficaces, como dolor postoperatorio y dolor neoplásico. El efecto indeseable más temido es la agranulocitosis que, aunque de baja incidencia, es superior a la de otros analgésicos. Su administración IV rápida puede provocar colapso vascular e hipotensión. Su gastrolesividad es muy baja, comparable a la del paracetamol <sup>12</sup>.

12/ Piroxicam (Feldene<sup>®</sup>, Improntal<sup>®</sup>, Sasulen<sup>®</sup>, existe como genérico). Semivida de eliminación muy prolongada de hasta 50 horas por su intensa recirculación enterohepática, por ello se administra una vez al día aunque se puede dar cada 12 horas. No es útil si se necesita un alivio sintomático rápido. Mejor tolerado que la AAS o la indometacina. El máximo efecto antiinflamatorio requiere dos semanas o más. Produce reacciones cutáneas con mas frecuencia que otros AINE. Se debe evitar en ancianos <sup>10, 11, 12</sup>.

13/ Meloxicam (Movalis<sup>®</sup>, Parocín<sup>®</sup>, Uticox<sup>®</sup>). Inhibe preferentemente la COX-2. Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales pero normalmente no es necesario

cambiar el tratamiento <sup>10, 11</sup>.

14/ Ácido mefenámico (Coslan<sup>®</sup>). Presenta escaso poder antipirético. Sólo indicado para analgesia. Escasa utilización en nuestro medio por no presenta ventajas sobre otros AINE y por sus frecuentes efectos indeseables. No se debe administrar más de siete días <sup>10, 12</sup>.

15/ Ácido meclofenámico (Meclomen<sup>®</sup>). El más potente del grupo. Mayor efecto analgésico que antiinflamatorio. Causan frecuentemente efectos secundarios, sobre todo diarrea importante, no aportando ventaja alguna sobre otros AINE <sup>11</sup>.

16/ Ketorolaco (Toradol<sup>®</sup>, Tonum<sup>®</sup>, Droal<sup>®</sup>). Sus efectos secundarios son de baja intensidad, reversibles y dosis dependientes. Está indicado en todos los procesos dolorosos sea cual sea su etiología. Está especialmente indicado, en su presentación parenteral, para el tratamiento de corta duración del dolor postoperatorio agudo de intensidad moderada o severa (30 mg tiene una eficacia similar a 10 mg de morfina pero la acción analgésica apenas aumenta con dosis superiores). No se recomienda durante el embarazo o la lactancia <sup>8, 10, 12</sup>.

17/ Oxolamina (Perebron<sup>®</sup>). Además de su efecto analgésico, antitérmico y antiinflamatorio presenta acción vasodilatadora e hipotensora por actuar sobre la microcirculación, es espasmolítico e inhibe la tos sin afectar al centro respiratorio <sup>10</sup>.

18/ Paracetamol (Efferalgan<sup>®</sup>, Gelocatil<sup>®</sup>, Febrectal<sup>®</sup>). Analgésico y antipirético efectivo, no antiinflamatorio ni antiagregante plaquetario. Bien tolerado, desprovisto de la mayoría de los efectos secundarios del AAS por lo que no produce irritación gástrica ni aumento del tiempo de hemorragia. Se puede usar en alérgicos a salicilatos, enfermos con coagulopatía e intolerancia gástrica, en tratamientos con anticoagulantes orales, y en pacientes con asma, úlcus, hiperuricemia, artritis gotosa. Puede administrarse con otros AINE. La dosis total diaria no debe exceder los 4.000 mg pues se metaboliza en el hígado con producción de metabolitos tóxicos que, en condiciones normales, son rápidamente inactivados por el glutatión; pero con dosis altas, la síntesis de glutatión puede ser insuficiente y los metabolitos afectarán al tejido hepático hasta producir su necrosis <sup>10, 12</sup>.

19/ Nabumetona (Relif<sup>®</sup>, Listran<sup>®</sup>). Es uno de los más recientes AINE comercializados en España. Su metabolito es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa por lo que el producto inicial, al carecer de actividad, evitaría la lesión de la mucosa gástrica tras administración oral, aunque la experiencia clínica es aún limitada <sup>12</sup>.

E/ Manejo de los AINE en el dolor agudo <sup>13</sup>.

Los AINE son los analgésicos de primera línea en el dolor agudo extrahospitalario por



su comodidad de manejo y fácil acceso; por producir una escasa afectación de la motilidad intestinal y del sensorio; y porque sus efectos adversos, a corto plazo, son muy reducidos, presentando un buen margen de seguridad. Sus principales desventajas radican en el estrecho margen entre la dosis eficaz y la dosis techo, así como la falta de presentación para uso IV en la mayoría de ellos.

1/ Normas de manejo.

a) Seleccionar la vía, utilizando los AINE con un comienzo de acción más rápido:

- en el dolor intenso o en el enfermo con intolerancia oral, conceder preferencia a la ruta parenteral.

- cuando esté canalizada una vía venosa, se administrará una dosis IV de carga al comienzo del tratamiento, pasando después a la perfusión continua (lo que garantiza los niveles plasmáticos constantes y una analgesia estable) o en su defecto a las dosis repetidas.

- evitar los AINE retard o de prescripción única diaria.

- la vía rectal, aunque variable, resulta eminentemente eficaz con los AINE.

b) Aplicar dosis elevadas en dolor agudo para obtener la máxima eficacia analgésica.

c) Pautarlos de forma reglada, al menos durante las primeras 12-24 horas.

d) Escogerlos según se busque su mayor capacidad analgésica (lo más habitual) o antiinflamatoria.

e) Manejar los AINE menos gastrolesivos sobre todo en pacientes con gastropatías previas.

f) Son de elección en pacientes con dolor agudo y alteración de la conciencia o del estado respiratorio.

g) Evitar su uso en pacientes con antecedentes severos de asma (el único aconsejado sería el paracetamol).

h) No está indicada la asociación de varios AINE por la potenciación de los efectos adversos, sin incremento de la eficacia analgésica (si se puede asociar un AINE y un opiáceo aumentando la analgesia y reduciendo la dosis del opiáceo).

A modo de conclusión, recordar que el grupo de los AINE representan unos analgésicos de buen perfil de seguridad y fácil aplicación, muy resolutivos en el dolor agudo leve y moderado inflamatorio o incluso en el dolor intenso asociados a los derivados morfínicos o incluso solos.

2. Analgésicos narcóticos.

El término opiáceo u opioide se suelen usar indistintamente; actualmente se ha llegado

al acuerdo de que el término opiáceo debe reservarse a las sustancias derivadas del opio tomando como base la estructura de la morfina, tenga o no tenga actividad a la morfina; por ejemplo, papaverina es un opiáceo (derivado del opio) aunque no tenga actividad de tipo morfínico. El término opioide se usaría para referirse a todas las sustancias, derivadas o no del opio, que tienen la propiedad de unirse a los diferentes tipos de receptores opioides; por ejemplo, la metadona es un opioide porque actúa sobre los receptores produciendo analgesia y sin embargo no es un opiáceo ya que es un producto sintético. También se ha usado la palabra opioide para referirse a los antagonistas de los agentes similares a la morfina y a los receptores que se combinan con dichos agentes<sup>8, 14, 15, 16</sup>.

#### A/ Características<sup>15</sup>.

1/ Actúan sobre receptores farmacológicos específicos, denominados receptores opioides.

2/ La analgesia es consecuencia de la interacción con alguno de estos receptores, afectando tanto a los sistemas aferentes como a los eferentes de la sensibilidad dolorosa.

3/ Producen farmacodependencia demostrable por el desarrollo de tolerancia a la mayoría de los efectos depresores, dependencia psicológica y dependencia física que se objetiva por un síndrome de abstinencia bien definido.

4/ Producen depresión respiratoria que generalmente guarda relación con la potencia analgésica.

5/ Provocan efectos psicológicos subjetivos, independientes de la acción analgésica, algunos de los cuales inducen a algunas personas a iniciar una conducta de autoadministración.

#### B/ Mecanismo de acción.

Ejercen sus acciones a través de la ocupación y posterior activación de receptores específicos localizados en la membrana celular. No solo se han identificado en el sistema nervioso central (tanto a nivel pre como postsináptico) sino que se hallan difusamente extendidos por diferentes sistemas: cardiovascular, endocrino, digestivo, etc.<sup>8</sup>. A nivel neuronal, los opioides son inhibidores.

Se han descrito cinco tipos de receptores opioides denominados según sus agentes prototipo:  $\mu$  (mu) por morfina;  $\kappa$  (kappa) por ketociclazocina, un analgésico del tipo agonista-antagonista;  $\sigma$  (sigma) por el producto SKF 10047, un benzomorfolano con actividad atípica;  $\delta$  (delta) por el vaso deferente del ratón; y  $\epsilon$  (épsilon) por endorfina<sup>14</sup>. El receptor mu media los efectos clásicos de la morfina, mediarían la analgesia supraespinal, tolerancia,

dependencia y depresión respiratoria; el receptor kappa produce analgesia y sedación a nivel de la medula espinal y tienen bajo riesgo de producir dependencia física y depresión respiratoria; el receptor delta también media la analgesia a nivel espinal y desencadenan las alteraciones metabólicas que genera el fenómeno de estrés inducido por el dolor; el receptor sigma es el causante de los efectos psicomiméticos (como las alucinaciones) y vegetativos de los opioides <sup>4, 8</sup> (tablas 5 y 6).

#### C/ Clasificación.

Los narcóticos se pueden clasificar según su origen y estructura química (tabla 7), según su potencia analgésica (tabla 8) y según su actividad en el receptor (tabla 9). Esta última es, probablemente, la clasificación más útil.

#### D/ Acciones farmacológicas <sup>4, 8, 14</sup>.

*1/ Efectos en el sistema nervioso central.* a) Analgesia. Es la propiedad terapéutica más importante. Se produce a diferentes niveles: medular, mesencéfalo, diencefalo, límbico y cortical. El alivio del dolor es relativamente selectivo pues no altera otras modalidades sensoriales (tacto, vibración, vista, oído, etc.). Los pacientes dicen a menudo que el dolor no desaparece, pero se hace más tolerable, se sienten más cómodos. El dolor sordo, continuo se alivia más eficazmente que el dolor breve intermitente. Hasta hace poco se consideraba insignificante su acción periférica, pero investigaciones recientes ponen en evidencia la importancia de los opioides y sus receptores en la modulación inmune de la inflamación. b) Pueden provocar alteraciones en el estado mental, tanto euforia y sensación de bienestar por su acción en el sistema límbico como sedación y depresión del nivel de conciencia a dosis altas. c) Todos los opioides son potencialmente convulsivantes, aunque sólo la meperidina se ha asociado a cuadros convulsivos.

*2/ Efectos respiratorios.* a) Antitusígenos. Suprimen el reflejo de la tos por su acción sobre el centro de la tos. Este efecto no es común a todos los opioides sino que depende más de la estructura química (los más efectivos codeína y heroína). b) Depresión respiratoria. Es el factor más limitante para el empleo de estos fármacos. Actúan directamente sobre el centro respiratorio disminuyendo la sensibilidad a la hipercapnia y a la hipoxia; por su efecto sobre núcleos pontinos, alteran la ritmicidad de la respiración. La depresión respiratoria varía según el fármaco, vía y rapidez de administración, dosis, estado general del paciente y la coadministración de otros fármacos depresores. A dosis bajas influyen más sobre la frecuencia respiratoria, mientras que a dosis mayores también disminuyen el volumen corriente. Si la persona está consciente puede aumentar ambos parámetros respiratorios demostrando que se mantiene el control voluntario sobre la respiración. El dolor,

principalmente el postoperatorio, contrarresta en la mayoría de las ocasiones, los efectos depresores respiratorios.

3/ *Efectos hemodinámicos.* Algunos opiáceos producen vasodilatación venosa y arterial, por acciones centrales y periféricas (liberación de histamina).

4/ *Efectos gastrointestinales:* a) Disminuyen la secreción de ácido clorhídrico, la secreción biliar y pancreática. b) Enlentecen el vaciado gástrico y el peristaltismo intestinal, este efecto puede ser controlado con diversos fármacos, el más efectivo puede ser el cisapride. c) Aumenta la presión en los conductos biliares y en el esfínter de Oddi; es una acción común a todos los opiáceos, incluida la meperidina, aunque con esta, se ha relacionado con elevaciones menores. d) Acción espasmógena sobre todo a nivel del colon. e) Náuseas y vómitos. Se producen por estimulación directa de centros nerviosos; paradójicamente, el efecto emético se produce a dosis bajas, mientras que a dosis altas parecen proteger del vómito. Se potencian por la estimulación vestibular y por tanto con la deambulación. Se controlan habitualmente con neurolépticos.

5/ *Efectos oculares.* Causan miosis (en algunas ocasiones se puede perder el signo de la midriasis como indicador de hipertensión endocraneal).

6/ *Efectos nefrourológicos.* Producen retención urinaria. Estimulan la liberación de ADH, sobre todo la morfina.

7/ *Alteraciones inmunes.* Se ha descrito inhibición de la fagocitosis y de la capacidad bactericida de los neutrófilos y de los CD<sub>8</sub>.

8/ *Otros efectos.* a) Algunos, por su capacidad de liberar histamina, pueden producir cuadros de anafilaxia o broncoespasmo. b) Se ha descrito, por mecanismo desconocido, casos de edema pulmonar. c) Pueden producir alteraciones de la termogénesis, tanto hipertermia por estímulo de la termogénesis, como hipotermia por vasodilatación periférica o por disminución de la capacidad de tiritar. d) Tolerancia y dependencia (existe tolerancia cruzada entre los opiáceos que activan un mismo receptor).

E/ Uso clínico.

1/ Indicaciones<sup>14,17</sup>.

a) Deseo de alivio inmediato de dolor súbito, intenso, incoercible, preferentemente visceral; por ejemplo, traumatizados conscientes, infarto de miocardio, dolor postoperatorio, dolor vascular isquémico.

b) Deseo de alivio inmediato, muy breve y reversible, de dolor moderado a intenso; por ejemplo, realización de citoscopia.

c) Dolor agudo moderado a intenso rebelde a otros analgésicos; por ejemplo,

odontalgias, lumbalgias, herpes zóster, cólico biliar o nefrítico, etcétera.

d) Dolor agudo recurrente; por ejemplo, crisis de células falciformes, curas de quemaduras.

e) Pacientes seleccionados con dolor crónico no maligno que no se benefician de otros métodos de alivio del dolor, pero que son capaces de realizar actividad normal con una dosis estabilizada de narcóticos.

f) Dolor crónico limitado en el tiempo; por ejemplo, enfermedad terminal, dolor neoplásico, quemaduras.

No todos los estados dolorosos son aliviados por los narcóticos (tabla 10).

2/ Utilización. Aspectos prácticos <sup>14</sup>. a) La concentración que alcanza el narcótico en el plasma y, por tanto, su efecto final, es distinta para cada individuo existiendo además un amplio margen en cuanto a la concentración analgésica mínima efectiva entre los distintos pacientes (esto explica las grandes variaciones en los requerimientos diarios de fármacos entre pacientes para el control del dolor postoperatorio). Pero hasta que no se alcanza cierta concentración plasmática umbral, 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). Por tanto, las dosis deben ser individualizadas en cada paciente y administradas de acuerdo con un protocolo flexible, intentando conseguir rápidamente la concentración mínima eficaz sin llegar a producir depresión respiratoria que se podría mantener utilizando una perfusión continua <sup>8, 15</sup>. Debido a estos hechos es difícil precisar las dosis equianalgésicas de los diferentes preparados narcóticos, lo que supone uno de los problemas más importantes en el uso de estos fármacos (tabla 11).

b) Los agonistas parciales y los agonistas-antagonistas son "agonistas" porque se unen a los receptores opioides para producir analgesia pero también son capaces de invertir los efectos de los agonistas puros de modo parecido al efecto antagonista de la naloxona. Debido a esta característica nunca se debe asociar un opiáceo con actividad antagonista a otro agonista puro ya que contrarresta la analgesia. Además, pueden precipitar un síndrome de abstinencia en una persona que ha estado tomando agonistas puros durante un tiempo importante al bloquear bruscamente su acción. Estos fármacos también presentan un techo al grado de depresión respiratoria que pueden producir. Más allá de una cierta dosis no habrá más depresión respiratoria; por lo tanto, un aumento de la dosis resulta en un mayor alivio del dolor sin más depresión respiratoria.

c) Los antagonistas de los receptores opioides (naloxona, naltrexona) revierten en el

hombre los efectos de los agonistas del tipo de la morfina. En los pacientes con depresión respiratoria hay un aumento de la frecuencia respiratoria uno o dos minutos después de su administración IM o IV. Los efectos sedantes se revierten y la presión arterial, si estaba deprimida, vuelve a la normalidad. También pueden revertir los efectos psicomiméticos y disfóricos de agonistas-antagonistas como pentazocina, pero se requieren dosis mayores. Se utilizan además para diagnosticar la dependencia física de los opioides y como agentes terapéuticos en consumidores compulsivos de opioides.

d) La dosis morfínica eficaz de comienzo en el dolor agudo debe ajustarse progresivamente y con mayor precaución que los AINE (sobre todo en sujetos ancianos) para evitar infradosificación y por tanto ineficacia o una sobredosificación y por tanto aparición de efectos adversos.

e) No se debe asociar un opioide débil a otro de mayor potencia analgésica porque el efecto analgésico del potente solapa siempre al débil; por tanto, el paso de un opioide débil a otro potente implica la suspensión del primero <sup>17</sup>.

F/ Efectos secundarios <sup>15, 16</sup>.

1/ INICIALES:

a) *Náuseas y vómitos*. Para evitarlos es útil cambiar el narcótico y administrar antieméticos (metoclopramida, clorpromazina) o antihistamínicos.

b) *Euforia y sedación*. Suelen desaparecer entre tres y cinco días después de iniciado el tratamiento. Si persisten es aconsejable reducir la dosis y aumentar la frecuencia de las mismas.

c) *Síntomas confusionales (confusion, obnubilación, delirio y alucinaciones)*. Se presenta sobre todo en mayores de 70 años y con opioides agonistas-antagonistas.

d) *Inestabilidad (hipotensión ortostática y bradicardia)*.

2/ CONTINUOS:

a) *Sequedad de boca*.

b) *Estreñimiento*. Es el efecto secundario más frecuente de los narcóticos.

c) *Náuseas y vómitos*.

3/ OCASIONALES:

a) *Sudoración*.

b) *Convulsiones y mioclonias*. Se han observado principalmente en pacientes tratados de forma crónica con meperidina; se deben a la acumulación en el sistema nervioso central de normeperidina, su metabolito activo. No revierte con naloxona pero se controlan con fármacos anticonvulsivantes.

c) *Retención urinaria.*

d) *Íleo paralítico.*

e) *Prurito.* Puede controlarse con pequeñas dosis de naloxona y/o hidroxicina.

f) *Depresión respiratoria.* Es un efecto dosis-dependiente. Aparece en pocos minutos tras la administración IV pero puede demorarse entre 30-90 minutos en administración IM o SC. Son especialmente sensibles a este efecto los ancianos, alcohólicos y pacientes con patología respiratoria, hepática o renal. El tratamiento consiste en reducir la dosis; si la depresión respiratoria es severa se revierte con naloxona 0,1-0,4 mg IV de forma lenta.

g) *Tolerancia.* Se desarrolla de forma progresiva disminución del efecto analgésico y de las otras acciones de los narcóticos. Se origina más rápidamente con la administración IV o IM que con la oral. Hay que aumentar la dosis y la frecuencia del fármaco. El cambio a otro narcótico a dosis equianalgésica generalmente no es eficaz.

h) *Dependencia física.* Se debe prevenir disminuyendo lentamente la dosis y evitando la supresión brusca del tratamiento analgésico.

G/ Analgésicos opioides empleados en analgesia. Características específicas.

1/ Morfina (MST continus<sup>®</sup>, Skenan<sup>®</sup>, Sevredol<sup>®</sup>, Oglos<sup>®</sup>, Cloruro mórfico<sup>®</sup>). Es el opioide de referencia para comparar a los demás. Se absorbe bien por todas las vías excepto la transdérmica. Está sometida a una metabolización "de primer paso" hepático cuando se administra por vía oral o rectal de modo que sólo un 30% de la dosis administrada por estas vías alcanza la circulación sistémica (relación entre analgesia oral-rectal/parenteral de 3/1); sin embargo, una vez ajustada la dosis, la analgesia tras la administración oral es equiparable a la parenteral. Es de los opiáceos menos liposolubles, lo que justifica su retardo en alcanzar el efecto deseado; por vía parenteral, su pico de acción ocurre sobre los 15 minutos y su efecto analgésico se mantiene 2-4 horas. Su efecto cardiovascular más importante es la vasodilatación; bien directa o mediada por factores como la liberación de histamina o la disminución central de la actividad alfa-adrenérgica. La disminución de la precarga y la postcarga, el descenso del trabajo respiratorio y la disminución de la descarga simpática hacen a la morfina muy útil para el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico. También actúa periféricamente sobre la musculatura lisa. No se recomienda su empleo en insuficiencia renal (por acúmulo de metabolitos) ni asmáticos (libera histamina)<sup>4, 8, 14, 15, 16</sup>.

2/ Metadona (Metasedin<sup>®</sup>). Muy lipofílica, potencia algo superior a la morfina, produce menor dependencia. Administrada por vía oral tiene comienzo más lento y duración de acción más prolongada. La vida media es de 15 a 30 horas, cuando se toma de forma regular, la vida media aumenta, pudiendo llegar en algunos individuos a ser de 2-3 días por lo

que puede producir efectos acumulativos, por esto se usa muy raramente como analgésico. Puede producir taquicardia <sup>15, 16</sup>.

3/ Meperidina (Dolantina<sup>®</sup>). Es 10 veces menos potente que la morfina pero al ser más liposoluble, su inicio de acción es más rápido. Su duración de acción es más breve que la de la morfina. Se metaboliza en el hígado a normeperidina que es un metabolito activo con actividad proconvulsivante (esta contraindicada en la insuficiencia renal porque se acumularía su metabolito tóxico). Es uno de los opiáceos más depresores del sistema cardiovascular: a su efecto liberador de histamina, se le unen las propiedades inotrópicas negativas y actividad alfa-bloqueante. Su estructura química "atropín-like" justifica la producción de taquicardia (útil en infarto agudo de miocardio con bradicardia) y su escasa producción de miosis. Tiene una acción espasmógena menor que la morfina. Es uno de los fármacos más útiles para cortar un episodio de tiritona, donde bastan dosis bajas de 10-25 mg IV. A diferencia de la morfina, no es útil para el tratamiento de la tos y la diarrea. De 80 a 100 mg de meperidina equivalen a 10 mg de morfina <sup>4, 8, 14, 15</sup>.

4/ Difenoxilato (Protector<sup>®</sup>) y loperamida (Fortasec<sup>®</sup>). Son análogos de la meperidina que se usan para el tratamiento de la diarrea <sup>14</sup>.

5/ Fentanilo (Fentanest<sup>®</sup>). De 80 a 100 veces más potente que la morfina, su mayor liposolubilidad explica su rapidez de acción, con un efecto máximo a los 4-5 minutos de su administración IV; tiene un efecto breve, de 30 a 60 minutos pero tras administraciones repetidas o continuas su efecto es más prolongado. Produce depresión respiratoria de menor duración que meperidina y morfina. Mínimos efectos hemodinámicos. Es un fármaco a tener en cuenta en insuficiencia renal, en hiperreactividad de la vía aérea (no libera histamina) y en pacientes inestables <sup>4, 8, 14</sup>.

6/ Alfentanilo (Limifen<sup>®</sup>). Opiáceo de síntesis, 10 a 25 veces más potente que morfina. Más liposoluble que fentanilo por lo que tiene mayor rapidez de acción persistiendo el efecto analgésico 15-30 minutos <sup>4, 8</sup>.

7/ Codeína (Codeisan<sup>®</sup>). Alcaloide natural del opio con baja afinidad por los receptores opioides, farmacológicamente se trata de metilmorfina que tras biotransformación hepática produce morfina. Tiene poder analgésico débil y es un buen antitusígeno. No produce depresión respiratoria, ocasiona baja incidencia de dependencia física y sus efectos secundarios son de baja intensidad. No se administra por vía IV por su capacidad de liberar histamina en altas concentraciones. Es un excelente analgésico, solo o asociado a otros antiinflamatorios, para el dolor de leve a moderada intensidad. Es muy eficaz por vía oral.



Posee amplio margen terapéutico. Su vida media plasmática es de 2,5 a 3 horas y su efecto analgésico cuando se usa de forma regular persiste durante 4-6 horas <sup>4, 8, 15, 16</sup>.

8/ Dihidrocodeína (Contugesic<sup>®</sup>). Derivado semisintético de la codeína, más potente que la codeína (quizás el doble) con similar vida media, metabolización y efectos secundarios. Existe en forma de comprimidos de liberación sostenida para administración oral cada 12 horas. Útil para dolor moderado a intenso <sup>15, 16</sup>.

9/ Dextropropoxifeno (Deprancol<sup>®</sup>). Derivado de la metadona con menor potencia analgésica que ésta y que la codeína. Se usa como fármaco de segunda elección <sup>15</sup>.

10/ Tramadol (Adolonta<sup>®</sup>, Tralgiol<sup>®</sup>, existe como genérico). Es un agonista débil de todos los receptores opioides, pero con un efecto predominante sobre los receptores espinales por lo que prácticamente desaparecen efectos secundarios como la depresión respiratoria y la dependencia; además tiene efecto analgésico no opioide al inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina en las terminaciones nerviosas. A dosis equianalgésicas provoca menos estreñimiento y sedación que otros opioides. Tiene una potencia similar a la meperidina. Es útil en dolores moderados pero no parece tan efectivo en el dolor postoperatorio intenso. Por su baja afinidad no desplaza a otros opioides de sus receptores; sin embargo, si puede ser desplazado por otros opioides por lo que si se inicia un tratamiento con tramadol podría usarse posteriormente otro opioide más potente. También es antitusígeno. A dosis habituales no tiene repercusión hemodinámica pero si produce náuseas y vómitos. El efecto máximo se alcanza en 30 minutos tras su administración parenteral. Tiene una vida media de 6 horas <sup>8, 16</sup>.

11/ Buprenorfina (Buprex<sup>®</sup>). Agonista parcial de 25 a 50 veces más potente que la morfina: 0,4 mg IM equivalen a 10 mg de morfina. Su pico de acción es tardío, entre ½ y 3 horas persistiendo su efecto analgésico entre 5 y 8 horas. Tiene una lenta disociación de su interacción con los receptores por lo que aunque la depresión respiratoria es rara con esta sustancia, es el único narcótico en el que no puede revertirse totalmente con naloxona. Se puede administrar por vía oral (absorción muy errática), parenteral y sublingual, esta última forma de administración junto a su efecto analgésico prolongado son sus principales ventajas. <sup>4, 8, 14</sup>

12/ Pentazocina (Sosegon<sup>®</sup>). Agonista-antagonista. Tres veces menos potente que morfina: 20 mg de pentazocina por vía parenteral producen el mismo grado de depresión respiratoria que 10 mg de morfina, aumentando la dosis de pentazocina más allá de 30 mg no se obtienen generalmente aumentos proporcionales de la depresión respiratoria. A dosis bajas, sus acciones sobre el sistema gastrointestinal son semejantes al resto de los opioides, pero con

dosis mayores producen menos elevación de la presión del tracto biliar que dosis equianalgésicas de morfina. Se usa principalmente como analgésico aunque no es útil para dolores de gran intensidad. Como las formas de abuso parecen menores con la administración por vía oral, esta vía debe usarse siempre que sea posible; pero debemos tener en cuenta que si usamos dosis bajas no se consigue aliviar el dolor y si se usa a dosis altas va a actuar como antagonista; si además, administramos este fármaco a sujetos que han estado tomando o estén tomando agonistas puros, se puede producir un síndrome de abstinencia <sup>8, 14</sup>.

13/ Naloxona (Naloxone<sup>®</sup>). Antagoniza los efectos de la estimulación de todos los receptores opioides. Su inicio de acción tras administración IV ocurre en segundos. Su principal indicación es la reversión de la depresión respiratoria y del SNC inducida por los opiáceos. Tiene vida media corta de 30 a 100 minutos, menor que la mayoría de los opiáceos por lo que habitualmente se necesita repetir la dosis o administrarlos de forma continua. El antagonismo por la naloxona se acompaña a menudo de fenómenos de rebote excesivo; por ejemplo, la frecuencia respiratoria deprimida por los opiáceos se hace transitoriamente mayor que la anterior al periodo de depresión. Un mg de naloxona IV bloquea por completo los efectos de 25 mg de heroína <sup>4, 8, 14</sup>.

14/ Naltrexona (Celupan<sup>®</sup>, Revia<sup>®</sup>). Es 1,5 a 2 veces más potente que naloxona, tiene una vida media mas larga, de hasta 13 horas y solo se puede administrar por vía oral <sup>4, 8</sup>.

### 3. Fármacos coadyuvantes y coanalgésicos <sup>16, 18, 19, 20</sup>

Estos fármacos originariamente se idearon para el tratamiento de procesos distintos al dolor. La mayoría de ellos se siguen usando de esa manera pero alivian el dolor en situaciones específicas. Los fármacos que no están clasificados farmacológicamente como analgésicos pero se usan solos o en combinación con los analgésicos para aliviar el dolor, se conocen como COANALGÉSICOS. Otros medicamentos que se utilizan con frecuencia para tratar los síntomas que comúnmente acompañan al dolor, por ejemplo, los trastornos del sueño, se denominan COADYUVANTES.

El uso apropiado de estos fármacos depende de una valoración cuidadosa de cada persona y de sus síntomas por lo que su prescripción no debe ser rutinaria. Los coanalgésicos son apropiados cuando un síndrome doloroso no responde a los narcóticos, por ejemplo, el dolor del miembro fantasma, causalgia o neuralgia postherpética. Los coadyuvantes son apropiados cuando existe un componente que los analgésicos no pueden tratar, por ejemplo, depresión, insomnio o ansiedad.

A. Antidepresivos. Junto con corticoides y anticonvulsivantes son los más usados. Reducen el dolor por lesión del tejido nervioso o por desaferentación, mejoran el tono afectivo, incrementan el sueño nocturno y facilitan los mecanismos endógenos de analgesia. Por otra parte poseen acción analgésica independiente de su efecto antidepresivo, mediante modulación en vías descendentes troncoencefálicas y ascendentes medulares, lo que concuerda con la observación clínica de que la analgesia obtenida es precoz al efecto antidepresivo (3-7 días frente a 14-21 días). Se suelen emplear a dosis inferiores a las necesarias para controlar los cuadros depresivos (tabla 12).

B. Corticoides. Son agentes eficaces por una acción múltiple sobre el dolor: 1) antiinflamatoria, con efecto local descongestionante y antiedematoso tumoral (con lo que disminuye la compresión sobre estructuras nerviosas) y efecto estabilizador de membrana (que evita la liberación de prostaglandinas); 2) analgésica, muy variable, directamente relacionado en muchas ocasiones con la eficacia antiinflamatoria, otras veces de carácter subjetivo; 3) mejoría de la cenestesia (apetito y humor); 4) biológica, con efecto general sobre la sintomatología funcional (vómitos postquimioterapia y postradioterapia).

C. Anticonvulsivantes. Su indicación se circunscribe al tratamiento del dolor crónico de carácter neuropático por desaferentación a nivel periférico, ganglios o centros nerviosos, especialmente si predomina el componente paroxístico, siendo su eficacia paralela a la presencia de niveles plasmáticos adecuados, los cuales precisan en algunos casos de hasta cuatro semanas para alcanzarlos (tabla 13).

D. Neurolépticos. Se emplean para potenciar el efecto de los analgésicos, para deprimir los centros de la emoción y como antieméticos. La similitud de la molécula del haloperidol, la morfina y la meperidina, la acción adrenalítica de bloqueo de secreción de dopamina y la acción agonista directa sobre el receptor opioide pueden explicar su efecto analgésico. Existe un desarrollo de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos tras seis meses de tratamiento (tabla 14).

E. Ansiolíticos. En el dolor agudo su único papel es controlar un componente alto de ansiedad que, en el dolor crónico, puede incluso interferir la vida del paciente, creando problemas de tolerancia o de merma de eficacia; por ello deben usarse de forma individualizada, en periodos cortos o de forma intermitente y retirarlos de forma escalonada. Los más utilizados son las benzodiazepinas, seleccionando el producto y dosis en función de los requerimientos: ansiolisis, hipnosis o miorelajación. Algunos antihistamínicos (hidroxicina) presentan marcada acción sedante central por lo que se puede usar como "sedante" o "hipnótico" habitual.

F. Antiespasmódicos. El espasmo muscular se desarrolla asociado a procesos como artritis, discopatías y radiculopatías nerviosas. La utilización de estos fármacos deprime la actividad neuronal afectando a la intensidad de los reflejos musculares y acompañándose de una sedación leve. Su uso es temporal y asociado a terapias de reeducación del tono muscular (tabla 15).

G. Sales de litio. Actúan alterando la actividad neurotransmisora. Su única indicación es la cefalea en racimos debiéndose monitorizar los niveles plasmáticos.

H. Anestésicos locales por vía oral. Indicado en dolor neuropático fijo o en paroxismos que no responde al tratamiento de primera elección: antidepresivos o anticonvulsivantes. El más usado es la mexiletina. Precaución en enfermos con antecedentes de arritmias o cardiopatía.

I. Capsaicina. Produce bloqueo de fibras amielínicas de la piel, disminuyendo el dolor localizado. Es útil en la neuralgia postherpética empleándola sobre el área lesionada.

J. Espasmolíticos. Son fármacos relajantes de la musculatura lisa que se emplean en cuadros doloroso agudos viscerales como el cólico nefrítico o el cólico biliar.

K. Antieméticos. Los vómitos son comunes a muchos procesos, por lo tanto es importante el conocimiento exacto de la etiología del síntoma. Son de frecuente aparición en los primeros días de tratamiento con opiáceos. Son útiles metoclopramida, ondasetron, levomepromacina e hidroxicina.

L. Calcitonina. Se ha usado ampliamente en osteopatías con destrucción activa de hueso como la enfermedad de Paget y la osteolisis tumoral y en el dolor de desaferentación del miembro fantasma, no habiendo demostrado eficacia en el dolor visceral.

#### 4. Normas para el uso de analgésicos en el tratamiento del dolor <sup>10, 15, 16</sup>.

A/ Elegir un fármaco específico para cada tipo de dolor. Identificar el origen del dolor. La potencia del analgésico la determinará la intensidad del dolor y nunca la supervivencia prevista.

B/ Conocer la farmacología del fármaco prescrito.

C/ Ajustar la vía de administración a las necesidades del paciente. Iniciar el tratamiento con administración oral si es posible.

D/ Administrar el analgésico de forma regular (a horas fijas) después de ajustar la dosis inicial.

E/ Usar combinaciones de fármacos para conseguir efectos aditivos y reducir efectos secundarios (no usar medicamentos compuestos).

F/ Evitar combinaciones de fármacos que incrementen la sedación sin mejorar la analgesia.

G/ Prevenir y tratar los efectos secundarios.

H/ Prevenir la abstinencia aguda y tratar a los pacientes con tolerancia

I/ Respetar las diferencias individuales en el dolor y la reacción al tratamiento. Tratar al paciente y no solo al síntoma.

J/ No usar placebos.

##### 5. Estrategia analgésica en situaciones urgentes de dolor.

La situación de dolor agudo presenta unas connotaciones diferentes del dolor crónico y como tal merece un tratamiento diferente. Por principio toda urgencia álgica cumple una misión biológica de alarma en el organismo, avisando sobre cualquier trastorno de la homeostasis y provocando reacciones fisiológicas y psicológicas que variarán según el cuadro clínico que lo provoque. Por tanto, el dolor agudo debe ser observado y conservado hasta que el profesional conozca el sustrato patológico y la fisiopatología del fenómeno doloroso causante del mismo. Pero esto no justifica la postura abtencionista puesto que el mantenimiento de los cuadros de dolor agudo una vez conocida su causa, conlleva un sufrimiento innecesario para el paciente con las repercusiones nocivas que esto puede acarrear <sup>21</sup>.

Se ha de tener en cuenta que los analgésicos son eficaces desde la primera toma y su toxicidad suele ser proporcional al tiempo de la duración del tratamiento. Con esto queremos decir que hay que ser tanto más conservador cuanto más tiempo se prevea que exista dolor. Por tanto, en los dolores intensos y agudos (postquirúrgicos, cólicos, etc.) se puede ser más agresivo que en los dolores crónicos (osteoarticulares, ya sean mecánicos o inflamatorios) y cancerosos <sup>7</sup>.

Alguno de los principios básicos del tratamiento antiálgico en el dolor agudo extrahospitalario serían:

A/ diagnóstico previo de sospecha del proceso subyacente.

B/ valoración adecuada del dolor: características, localización e intensidad.

C/ adecuar la elección del tratamiento a la etiología, intensidad y duración del dolor.

D/ tratar con igual empeño y eficacia el dolor y el cuadro causante del mismo.

E/ al tratar el dolor, recordar las diferencias entre dolor agudo y crónico (tabla 16).

## 6. Tratamiento del dolor crónico.

La Organización Mundial de la Salud, ha diseñado un plan bastante sencillo. Se trata de una "escalera analgésica" que consta de tres peldaños correspondientes a tres categorías de analgésicos: analgésicos periféricos, no opioides o menores (prototipo: AAS), analgésicos opioides débiles (prototipo: codeína) y analgésicos opioides potentes (prototipo: morfina). El arsenal terapéutico que podemos necesitar no va más allá de 9 ó 10 fármacos. Es preferible conocer bien unos pocos que tener un conocimiento superficial de la mayoría de los existentes.

El esquema de dicha escalera sería:

Escalón I: AINE ± coadyuvantes.

Escalón II: Opiode menor ± AINE ± coadyuvantes.

Escalón III: Opiode mayor ± AINE ± coadyuvantes.

Obsérvese que en todos los peldaños, aparte del analgésico correspondiente, siempre consta que se puede añadir, cuando sea necesario, medicamentos coadyuvantes o coanalgésicos. En los escalones II y III, se puede añadir, cuando sea necesario, los analgésicos del primer escalón. Lo que nunca se debe hacer es mezclar los analgésicos del II y III escalón, es decir, no dar nunca dos opioides juntos. Se podría añadir un cuarto escalón: sería la infusión continua de morfina por vía subcutánea o por vía espinal. Su empleo no excluye el uso simultáneo de medicación coadyuvante <sup>16</sup>.

## IV. SEDACIÓN

Los pacientes graves necesitan con frecuencia sedación para contrarrestar un entorno ruidoso y habitualmente ansiógeno, dolor y/o intenso discomfort derivado de las múltiples exploraciones, terapias y procedimientos de monitorización a que son sometidos y privación de sueño. Estas circunstancias pueden conducir a la aparición de comportamientos psicóticos, agitación y otras alteraciones que además de ocasionar sufrimientos adicionales al paciente pueden producir autolesiones, inestabilidad hemodinámica, pérdida de líneas intravasculares, desplazamiento de drenajes, etc., aparte del incremento de trabajo necesario para su cuidado. Por todo ello, resulta escasamente discutible la necesidad de sedación en los pacientes graves. Sin embargo, no resulta tan claro el grado de sedación óptimo. Hay quien prefiere una sedación "cooperativa" y quienes optan por una sedación más profunda para permitir solamente la reacción ante estímulos intensos <sup>22</sup>. La

sedación completa no está exenta de complicaciones: trombosis venosa profunda, posibilidad de lesiones neurológicas por compresión, mayor incidencia de lesiones cutáneas por decúbito, atrofia muscular, inestabilidad hemodinámica por vasoparálisis, riesgo vital ante desconexiones de tubos que pasan desapercibidos, depresión de la inmunidad, enmascaramiento de problemas neurológicos y mayor necesidad de vigilancia por parte del personal sanitario. En la actualidad, se tiende más a la primera opción, mantener al paciente algo menos sedado, dormido pero reactivo, con una mayor preocupación por el entorno del paciente y el patrón natural de sueño, aunque si bien hay ocasiones en que es necesaria una sedación más profunda, requiriendo incluso, la adición de un relajante muscular <sup>2</sup>. En cualquier caso, parece clara la necesidad de usar escalas de sedación que permiten titular la respuesta clínica a los fármacos sedantes y monitorizar objetivamente la profundidad de la sedación <sup>22</sup>.

#### 1. Valoración del nivel de sedación y su manejo.

Disponemos de una serie de escalas que, tomando como base la escala del coma de Glasgow (figura 4) y adaptándola al paciente intubado, permiten una aproximación bastante exacta al nivel de sedación y establecer las variaciones terapéuticas oportunas para llegar al nivel deseado. Estas escalas son las de Cook y Palma (figura 5) y la de Ramsay-Hunt (figura 6). En pacientes con sedación o coma inducido por barbitúricos, el método de monitorización ideal es el electroencefalograma.

El nivel óptimo es difícil de estandarizar, por esto, pese a todo el arsenal terapéutico de que disponemos, la buena sedación sigue teniendo algo de arte y algo de ciencia. La forma óptima de sedar a un paciente será aquella que tras la retirada o disminución de la administración del sedante, el paciente mejora su nivel de conciencia de forma rápida, accediendo al que va a ser su estado de conciencia basal en el menor tiempo posible <sup>4</sup>.

Por estos motivos, la sedante ideal debería cumplir los siguientes requisitos: deben de ser de acción rápida, vida media corta, ser potente, con alto índice terapéutico, ser hidrosolubles para poder administrarlos en infusión continua, no producir metabolitos activos, no tener efectos antianalgésicos, no producir alteraciones cardiovasculares, respiratorias, hepáticas, inmunológicas ni endocrinológicas y no producir náuseas, vómitos ni retención urinaria. Este fármaco no existe pero algunas benzodiazepinas (BZD) y el propofol reúnen muchas de estas características <sup>22</sup>.

#### 2. Fármacos con propiedades sedantes.

## A/ Benzodiazepinas

### 1/ Características físico-químicas.

Son sustancias insolubles en agua, con carácter básico débil y muy lipofílicas. Todas derivan del clordiazepóxido, que tiene una estructura compuesta de un anillo bencénico, otro diazepínico y un radical fenil; se han sintetizado tres clases de BZD con aplicación en sedación y anestesia: las 1,4 BZD clásicas (diazepam, flunitrazepam, nitrazepam, clonazepam, lorazepam), las oxazino y oxazolo BZD que son transformadas “in vivo” a 1,4 BZD y las triazol e imidazol BZD obtenidas por la adición de un anillo suplementario triazol (triazolam) o imidazol (midazolam, flumazenil). La estructura química del midazolam se modifica según el pH de la solución en que se encuentra; a pH superior a 4, el anillo diazepínico está cerrado y el compuesto es liposoluble, a pH inferior a 4, se produce una apertura reversible del anillo que le da gran hidrosolubilidad <sup>22</sup>. En España, existen comercializados unos 30 principios activos derivados de la BZD (tabla 17) <sup>23</sup>.

### 2/ Propiedades farmacocinéticas <sup>4, 22, 23</sup>.

En general, son fármacos con una elevada lipofilia al pH fisiológico de la sangre (la que menos, lorazepam). Todas se absorben de forma prácticamente completa cuando se administran por vía oral. Tras la administración de una dosis única, es la velocidad a la que se produce la absorción a partir del tubo digestivo la que determina la rapidez en aparecer sus efectos, o incluso su intensidad. El tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima en sangre ( $T_{max}$ ) es generalmente alrededor de una hora, aunque algunas muestran valores distintos (tabla 18). La unión a proteínas plasmáticas es alta de tal manera que alteraciones en la cifra de albúmina modificarán la fracción plasmática libre y por lo tanto la actividad clínica. Difunden ampliamente por todo el organismo y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. La obesidad aumenta la distribución en el tejido graso; al no cambiar el aclaramiento plasmático, la semivida se alarga por el retraso en el retorno del fármaco al plasma (por ello en obesos, la dosis de carga debe calcularse en relación al peso total pero la dosis de mantenimiento, en función del peso magro). Se metabolizan en el hígado por oxidación microsomal (producen metabolitos activos) y posterior glucuronoconjugación (productos inactivos). Una vez glucuronizados son eliminados por vía renal (la insuficiencia renal puede aumentar el volumen de distribución (Vd) y disminuir la fracción unida a las proteínas plasmáticas, con lo que la fracción libre aumenta y paralelamente lo hace su actividad). Una clasificación útil de las BZD es la que se hace en función de su semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) (tabla 18). La actividad de las oxidasas microsomales está sujeta a diferentes influencias: es menor en el anciano que en el adulto o el joven y en ciertas



enfermedades hepáticas (cirrosis) y puede ser bloqueada por fármacos que utilicen esta misma vía metabólica (cimetidina, estrógenos, disulfiram, isoniacida) lo cual incrementaría sus efectos.

### 3/ Mecanismo de acción <sup>22, 23</sup>.

Las BZD actúan mediante su fijación a receptores que se encuentran en ciertas áreas del cerebro y de la médula espinal. Este receptor forma parte de una estructura muy compleja que incluye tres elementos fundamentales: el propio receptor de las BZD, un receptor sobre el que actúa un aminoácido inhibitorio, el ácido gamma amino butírico (GABA), y un canal que regula la entrada del cloro hacia el interior de la neurona (ionóforo del cloro). En ausencia de GABA, el canal del cloro sería impermeable para este ion; sin embargo, cuando el receptor gabaérgico fuera estimulado, se modificaría la estructura tridimensional del complejo receptor GABA – ionóforo del cloro con la consiguiente apertura del canal del cloro, el paso del ion al interior de la neurona postsináptica con un estado de hiperpolarización de la membrana. En este estado, la célula respondería mucho menos o no respondería a los estímulos sinápticos excitatorios y en consecuencia su excitabilidad quedaría bloqueada. Las BZD actuarían facilitando la acción inhibitoria, tanto pre como postsináptica, del GABA. Las neuronas que contienen GABA se encuentran muy ampliamente distribuidas por todo el sistema nervioso central lo que explicaría la amplitud, y también la relativa falta de especificidad, de las acciones de las BZD. Existen además receptores periféricos no ligados a estructuras nerviosas ni a la acción del GABA que se encuentran ampliamente diseminados por el organismo de los cuales no se conocen bien sus funciones .

Una BZD, el flumacenil, se fija al receptor pero carece de eficacia para producir las acciones de otras BZD (no posee ningún efecto intrínseco sobre el sistema nervioso central, incluso a dosis muy superiores a las usadas en clínica), no tiene ningún efecto sobre el canal del cloro. Su acción se realiza por desplazamiento competitivo de las BZD de sus receptores; se comporta como un antagonista puro.

### 4/ Acciones farmacológicas .

a) Prácticamente, todos los efectos significativos de las BZD se deben a sus acciones sobre el sistema nervioso central. El perfil de actividad de estos fármacos es prácticamente superponible, si bien en ciertos casos presentan propiedades distintivas que pueden justificar algunas indicaciones clínicas (clonacepam es particularmente eficaz en ciertas formas de epilepsia).

En relación al número de receptores ocupado, la secuencia de efectos que producen estos fármacos sería la siguiente: ansiolisis - efecto anticonvulsivante - sedación ligera –

descenso de la atención – amnesia - sedación intensa – relajación muscular - hipnosis – apnea y pérdida de conocimiento <sup>22</sup>. No originan un estado anestésico general verdadero, de hecho, persiste cierto grado de conciencia y no se puede alcanzar una relajación muscular suficiente como para permitir la intervención quirúrgica <sup>24</sup>. Otros efectos sobre el sistema nervioso central: disminuyen el consumo metabólico de O<sub>2</sub> cerebral produciendo un descenso adaptativo del flujo sanguíneo cerebral y una disminución de la presión intracraneal aunque este último no es un efecto constante; estos efectos son dosis dependientes hasta un cierto nivel (saturación de receptores).

b) Acciones sobre el sistema cardiovascular <sup>24</sup>. Sus acciones a este nivel no pueden considerarse significativas en sujetos normales, no obstante, cobran importancia cuando se usan como medicación preanestésica. En estas condiciones, las BZD disminuyen la presión arterial y aumentan la frecuencia cardíaca. Este efecto puede ser secundario a una disminución de las resistencias periféricas (caso del midazolam) o bien a una disminución del trabajo ventricular izquierdo (caso del diazepam). Además, para diazepam se ha descrito su capacidad de aumentar el flujo coronario e inducir un cierto efecto inotrope negativo.

c) Acciones sobre la respiración <sup>23, 24</sup>. Dosis con efecto hipnótico de BZD carecen de efectos significativos sobre la respiración en sujetos normales. A dosis preanestésica, se ha descrito una disminución de la respiración alveolar acompañada de hipoxia que aunque no es en sí peligrosa puede verse exagerada y cobrar importancia en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o al asociarse a otros depresores del sistema nervioso central como los opioides o el alcohol. Se ha descrito que las BZD, a dosis normales, pueden empeorar las alteraciones de la respiración asociadas al sueño, en parte debido a una disminución de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> o por alterar la función de la musculatura respiratoria.

#### 5/ Efectos indeseables <sup>23, 24</sup>.

Las BZD son fármacos muy seguros. La mayor parte de sus posibles efectos indeseables son una extensión de su propia acción farmacológica.

a) La sedación excesiva es con mucho el más frecuente, depende de la dosis, variaciones interindividuales en la susceptibilidad, edad, duración del tratamiento y la existencia de enfermedades hepáticas que impidan su depuración. Además puede observarse: alargamiento del tiempo de reacción, incoordinación motora, confusión, desorientación, letargo, disartria, dificultad para el aprendizaje, amnesia anterógrada, ataxia, vértigo y alteraciones psíquicas como pesadillas o delirio. Incrementan los síntomas de las demencias. Una reacción infrecuente, pero peculiar, es la aparición de un cuadro paradójico de agitación,

agresividad y conducta hostil.

b) A dosis elevadas o por vía IV pueden producir depresión cardiorrespiratoria. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden ser mas sensibles a los efectos de las BZD. La apnea del sueño seria una contraindicación para el empleo de estos fármacos.

c) Si se toman al final del embarazo pueden producir alteraciones en el recién nacido, sobre todo en prematuros, como retrasar el inicio de la respiración, producir flaccidez muscular y temperatura anormalmente baja (síndrome “floppy-baby”) . Si se toman durante al lactancia, el niño puede tener problemas para iniciar la alimentación o presentar una sedación excesiva.

d) Existe posibilidad de abuso, dependencia física y psíquica y síndrome de abstinencia.

6/ Indicaciones <sup>25</sup> .

a) trastorno por ansiedad generalizada, ataques de pánico, trastornos fóbicos, obsesivo-compulsivos y por estrés postraumático.

b) ansiedad asociada a enfermedades orgánicas y al uso de ciertos medicamentos. Ansiedad asociada a trastornos depresivos, estabilizador en trastornos bipolares (clonacepam).

c) abstinencia a sustancias (alcohol y drogas).

d) acatisia secundaria a neurolépticos.

e) agitación psicótica.

f) como anticonvulsivante, relajante muscular, coadyuvante de anestesia.

g) cefalea tensional, temblores.

h) nauseas/vómitos de la quimioterapia.

7/ Uso de benzodiazepinas en sedación.

a) Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>). Como se expresó anteriormente, la vida media corta es esencial para que un sedante se aproxime al ideal en sedación para el paciente grave, ello descarta todas las BZD de acción intermedia y larga para uso prolongado (importante acúmulo del fármaco y/o sus metabolitos). También es importante la hidrosolubilidad para permitir la administración por vía IV continua (niveles de sedación estables). El uso de sedantes para exploraciones o procedimientos invasivos también requiere fármacos con semivida corta (acortamiento del tiempo de vigilancia). Todo ello hace que en el momento actual, midazolam sea la mejo benzodiazepina para sedación prolongada y sedación puntual.

Existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos de midazolam y su efecto clínico. El índice terapéutico es unas 25 veces superior al del tiopental y propofol. Tras un

bolo IV de 5 mg en un sujeto sano, alcanza su pico de acción en 5-10 minutos, con una vida media corta (aproximadamente una hora). Tras su administración en infusión IV continua y prolongada se produce un impredecible alargamiento de su vida media con importante acumulación del fármaco. También, como otras BZD, se alarga su vida media con el aumento de la edad, en el fallo hepático o renal, la insuficiencia cardiaca (o postoperatorio de cirugía cardiaca) y en pacientes críticos <sup>22</sup>. Dosis: inducción: 0,2 mg/Kg; perfusión: 0,05-0,2 mg/Kg/h <sup>4</sup>. Se puede usar por vía intranasal <sup>26</sup>.

b) Alprazolam (Trankimazin<sup>®</sup>). Vida media corta, de elección en el trastorno de pánico con o sin agorafobia y en el trastorno de ansiedad con sintomatología depresiva leve. Produce síndrome de abstinencia severo por lo que se debe retirar muy lenta y progresivamente. Dosis: hasta 10 mg/día en tres tomas <sup>25</sup>.

c) Loracepam (Orfidal<sup>®</sup>, Idalprem<sup>®</sup>). Acción intermedia, usado sobre todo en ansiedad, poca sedación diurna y mínimo efecto miorelajante, útil en insuficiencia hepática. Dosis: hasta 10 mg/día en 2-4 tomas <sup>25</sup>.

d) Oxacepam (Adumbran<sup>®</sup>). Duración de acción intermedia pero de absorción lenta por lo que es útil como ansiolítico en ancianos, de elección para sedación en insuficiencia hepática. Dosis: hasta 180 mg/día en cuatro tomas <sup>25</sup>.

e) Clorazepato dipotásico (Tranxilium<sup>®</sup>). Esta especialmente indicado cuando el cuadro predominante es la ansiedad, también en deprivación alcohólica. Su presentación inicial no es activa, siendo el desmetil-diacepam su metabolito activo. Tiene efecto básicamente ansiolítico con menor acción hipnótica y miorelajante. Durante los primeros días de su uso puede producir laxitud y somnolencia, sequedad de boca y visión borrosa. Puede crear situaciones de abuso y dependencia. Se potencia su efecto con otros depresores del sistema nervioso central, antidepresivos, betabloqueantes o eritromicina. Dosis: hasta 45 mg/día en 2-3 tomas, dependiendo del grado de ansiedad <sup>25,27</sup>.

f) Diacepam (Stesolid<sup>®</sup>, Valium<sup>®</sup>). Es la BZD más estudiada y el estándar frente al que se comparan las demás. Útil en diversas situaciones clínicas: ansiedad, insomnio, deprivación alcohólica, relajante muscular, abstinencia de opioides, estatus epiléptico. En ancianos existe peligro de acumulación por su larga vida media, por lo que al igual que en broncópatas y hepatópatas, se debe reducir la dosis o usar otra BZD con menor vida media. En caso de agitación intensa, se puede usar la vía IM con efectos menos predecibles por su absorción errática, prefiriéndose la administración en el deltoides por su mayor irrigación. Dosis máxima: 3 mg/Kg/día <sup>25</sup>.

g) Flumazenil (Anexate®). Revierte los efectos normales o adversos de cualquier BZD y permite una más alta manejabilidad de estas. Dosis habituales: 0,2-0,5 mg en bolo IV, a veces son necesarios suplementos de 0,1 mg cada minuto hasta completar una dosis máxima de 2 mg. Su semivida es mas corta que la del midazolam por lo que, como en el caso de naloxona y fármacos opiáceos, se puede producir resedación por lo que es preciso administrarlo de forma continua a dosis de 0,2-1 mg/hora. Su alta fracción plasmática libre le confiere una muy buena relación dosis-efecto. El índice terapéutico es 10 veces superior al del midazolam y mas de 300 veces el del tiopental y propofol. No altera los niveles plasmáticos de las BZD ni estas afectan su metabolismo. No existen interferencias farmacocinéticas entre las BZD y su antagonista <sup>22</sup>.

#### B/ Propofol (Diprivan®, Ivofof®).

Es un hipnótico de corta duración de acción con moderado efecto ansiolítico y amnésico, perteneciente a la familia de los alquilfenoles. La sustancia activa es el 2,6 diisopropilfenol. Al igual que las benzodiacepinas no posee efectos analgésicos. Su acción se produce a través de la potenciación de los efectos inhibitorios gabaérgicos sin unirse directamente a los receptores GABA.

##### 1/ Farmacodinámica <sup>1,2,4</sup>.

Al ser altamente lipofílico, tras una dosis difunde rápidamente desde la sangre al encéfalo y los tejidos, lo que justifica su rapidez de acción, comenzando su efecto anestésico entre 20 y 80 segundos tras su administración. La unión a proteínas plasmáticas es muy elevada (98%). Su vida media es muy corta, menos de 30 minutos. Se metaboliza fundamentalmente conjugándose con el ácido glucurónico, formando metabolitos inactivos que se excretan por la orina. La eliminación es tan rápida que se pensó en la existencia de mecanismos extrahepáticos (en animales de experimentación se ha demostrado una extracción plasmática del fármaco relativamente importante por parte del pulmón, lo que contribuye a la rapidez de su eliminación). El despertar de pacientes sedados con propofol, a dosis habituales ocurre entre 2 y 10 minutos después de su supresión. En ancianos la eliminación es más lenta. En insuficiencia hepática y/o renal no hay modificaciones significativas del metabolismo de esta sustancia. Produce tolerancia en infusiones prolongadas.

##### 2/ Efectos generales <sup>1,2,4</sup>.

a) Sistema nervioso central: a dosis bajas produce sedación suave (efecto ansiolítico, útil en clínica) y, a medida que se aumenta el ritmo de perfusión, se puede llegar a anestésiar al paciente. La inducción del sueño y la recuperación están libres de efectos excitantes y se

obtiene una aceptable relajación muscular. A nivel cerebral, disminuye el metabolismo neuronal y aumenta las resistencias vasculares cerebrales con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal en los pacientes con hipertensión endocraneal. Por otro lado, la suspensión del propofol permite una valoración neurológica dentro de los primeros 15 minutos, lo que puede ser de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes con traumatismo craneoencefálico. Se han descrito efectos anticonvulsivantes en pacientes tratados con propofol. Sobre el centro respiratorio, puede inducir depresión respiratoria e incluso apnea pero sólo a dosis elevadas.

b) Efectos cardiovasculares: una dosis de inducción anestésica (2-2,5 mg/Kg) produce descensos de la presión arterial de aproximadamente un 30%, que puede ser mayor en pacientes inestables o ancianos. El mecanismo consiste en un descenso de las resistencias vasculares sistémicas, vasodilatación venosa, disminución del inotropismo y a una escasa respuesta en el incremento de la frecuencia cardiaca, probablemente por un efecto vagotónico o simpaticolítico. En perfusión continua no produce alteraciones hemodinámicas diferentes de las del midazolam. No tiene efectos arritmógenos.

c) Otros efectos: tiene efecto antiemético y antipruriginoso, no tiene efectos secundarios sobre la motilidad intestinal, la esteroidogénesis, la coagulación o la función hepática. Tiñe la orina de color verdoso.

### 3/ Inconvenientes <sup>1,4,28</sup>.

Es necesario administrarlo en solución lipídica con el aporte calórico extra que comporta lo que se debe tener en cuenta en infusiones prolongadas, se recomienda la determinación de triglicéridos en plasma. Dado que el disolvente no contiene conservantes antimicrobianos pueden crecer microorganismos por lo que se debe extremar la asepsia durante su administración. Existe riesgo de hipotensión, principalmente en pacientes hipovolémicos y en administración en bolo. Produce dolor si se inyecta en vena periférica. Produce actividad muscular (escalofríos, movimientos desordenados y temblores) en el 14% de los enfermos cuando se usa en bolos. Otro inconveniente es su alto precio.

4/ Dosis: inducción: 1-2,5 mg/Kg; perfusión: 1-6 mg/Kg/h.

### C/ Etomidato (Hypnomidate<sup>®</sup>, Sibul<sup>®</sup>) <sup>1,4</sup>.

Es un hipnótico de acción ultracorta que actúa a nivel del GABA con recuperación rápida de sus efectos. Es un derivado imidazólico que se utiliza para inducción anestésica o como anestésico IV. Por sus propiedades como son la producción de hipnosis de forma muy rápida, la estabilidad hemodinámica, no libera histamina <sup>2</sup>, mínima depresión respiratoria,

protección cerebral (no aumenta la presión intracraneal) y su rápida recuperación tras perfusión continua, hizo que se pensase en él como un fármaco idóneo para sedación en pacientes críticos; sin embargo, disminuye la esteroidogénesis sin respuesta a estímulos de ACTH, puede darse esta situación incluso tras la administración de una dosis aislada; además, se ha descrito una relación entre su uso y el aumento de la mortalidad en politraumatizados, motivo por el que no se recomienda su uso en sedación prolongada. La supresión de cortisol es reversible y con vitamina C se acelera esta situación de reversibilidad.

Carece de efecto analgésico y en ancianos puede producir depresión respiratoria.

Su principal indicación es la inducción anestésica para la intubación orotraqueal en pacientes con inestabilidad hemodinámica, siempre asociado a morfina o una BZD. También podría ser el fármaco de elección en la cardioversión eléctrica <sup>29</sup>. Dosis: 0,3-0,5 mg/Kg.

#### D/ Neurolépticos <sup>1,2,4</sup>.

Las *fenotiacinas* tiene indicaciones muy específicas en Urgencias, siendo la clorpromacina la más usada del grupo. Clorpromacina (Largactil<sup>®</sup>) y levomepromacina (Sinogan<sup>®</sup>) se usan en agitaciones intensas por su mayor efecto sedante. Como efecto adverso puede producir hipotensión arterial grave por bloqueo alfa-adrenérgico y vasodilatación secundaria. Dosis de inducción de clorpromacina: 25-100 mg.

Más interés tiene el grupo de las *butirofenonas*, de las cuales las más usadas son haloperidol y dehidrobenzoperidol. Son fármacos antipsicóticos aunque también tiene acción antiemética y antihistamínica. Potencian la acción de los analgésicos, sedantes y anestésicos. Su mecanismo de acción es a nivel del sistema nervioso central antagonizando la acción de la dopamina en los ganglios de la base fundamentalmente, de ahí que se produzcan síntomas extrapiramidales como efectos secundarios (una vez instaurados estos síntomas, la retirada de los neurolépticos suele ser suficiente, a veces puede ser necesario administrar anticolinérgicos: biperideno, Akineton<sup>®</sup>).

Se absorben bien por todas las vías. El metabolismo de estas sustancias es hepático y la eliminación es por bilis y orina.

Sus efectos sobre el sistema nervioso central son los de producir calma en pacientes excitados. Son útiles en el tratamiento de la angustia y el pánico, creando cierta indiferencia ante estas situaciones. Provocan sueño de poca intensidad. Sus efectos sobre el aparato respiratorio son insignificantes. Sobre el aparato cardiovascular producen disminución del volumen minuto cardíaco, a dosis bajas y normales se debe a la disminución de la precarga

que produce la vasodilatación por su efecto alfabloqueante; a dosis más altas, tienen efecto inotropo negativo. Poseen también efectos antiarrítmicos de alguna consideración. Sobre el riñón, disminuye los efectos diuréticos de las perfusiones de dopamina a dosis bajas.

Se han descrito arritmias ventriculares tipo "torsade de pointes" asociadas al uso de haloperidol; existe la posibilidad de desencadenar el síndrome neuroléptico maligno, aunque no es frecuente.

El haloperidol (Haloperidol<sup>®</sup>), que tiene un amplio uso en Psiquiatría, también se muestra útil cuando se prefiere tener consciente al paciente y los ansiolíticos no son eficaces. Se dan dosis de 2-10 mg IV lento, según severidad, se puede repetir la dosis cada 30 minutos, máximo 100 mg/día <sup>27</sup>. En perfusión 2-4 mg/h. Es el neuroléptico de elección en ancianos, aunque se recomienda reducir las dosis.

El droperidol (Dehidrobenzoperidol<sup>®</sup>, [Thalamonal<sup>®</sup> asociado a fentanilo]) tiene menor duración que haloperidol y es más potente como alfa-antagonista. Dosis de 2 a 5 mg por vía IV o algo mayores por vía IM, puede repetirse de dos a seis veces al día.

El tiapride (Tiaprizal<sup>®</sup>) es un neuroléptico con escaso efecto depresor del centro respiratorio, que tiene efecto ansiolítico y reduce las manifestaciones gastrointestinales y autonómicas. Es ineficaz para las convulsiones. Útil en síndromes por privación alcohólica. Dosis: 400-1.800 mg/día repartidos en 4-6 dosis; por vía IV se administra en perfusión continua.

E/ Ketamina (Ketolar<sup>®</sup>) <sup>2, 4, 30</sup>.

Es una fenciclidina con efectos analgésicos o anestésicos en función de la dosis utilizada. Produce hipnosis de corta duración, unos 30 minutos, en los que el paciente puede permanecer con los ojos abiertos, con midriasis y lagrimeo. Presenta un mínimo efecto depresor respiratorio, conservando reflejos protectores de la vía aérea, produce broncodilatación por lo que puede ser útil en el estatus asmático al contribuir a mejorar el broncoespasmo. Produce amnesia anterógrada. Tiene efecto simpático-mimético por lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial y tiene efecto inotropo negativo. Puede ocasionar alucinaciones y cuadros psicóticos hasta en el 50-70% de los pacientes lo que limita su uso (se controla con benzodiazepinas <sup>27</sup>). En pacientes con traumatismo craneoencefálico puede aumentar la presión intracraneal por retención de CO<sub>2</sub>, aumentando también el consumo de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral.

Se ha usado con éxito, asociado a BZD, en situaciones de inestabilidad hemodinámica.



Está contraindicado en la hipertensión endocraneal, cardiopatía isquémica y glaucoma. Dosis: inducción: 0,5-1 mg/Kg; perfusión: 0,7-3 mg/Kg/h.

#### F/ Barbitúricos <sup>4</sup>.

Son fármacos derivados del ácido barbitúrico. Constituyen el grupo más antiguo de sedantes y aunque hoy están prácticamente en desuso, siguen teniendo indicaciones muy concretas. Actúan a nivel de la corteza cerebral y el sistema reticular activador ascendente inhibiendo la fosforilización oxidativa y la formación de ATP.

Se usan en el paciente en estatus epiléptico y que precisa ventilación mecánica. También están indicados como último escalón en el tratamiento médico de la hipertensión intracraneal. A dosis muy elevadas, disminuyen la actividad cerebral hasta el punto de obtener un electroencefalograma plano.

Son hipotensores potentes por depresión cardiovascular: descienden el gasto cardíaco por disminución de la precarga secundaria a la venodilatación derivada del bloqueo ganglionar y tienen efecto depresor directo sobre el centro vasomotor del tronco cerebral. Su utilización en pacientes con cardiopatía previa o en situación de hipovolemia es muy peligrosa. Son potentes depresores respiratorios. Están contraindicados en el estatus asmático pues producen liberación de histamina que pueden inducir o agravar el broncoespasmo, también en pacientes con historia de porfiria aguda intermitente (son inductores enzimáticos). Dosis subanestésicas pueden inducir laringoespasmo.

Fenobarbital (Luminal<sup>®</sup>). Usado como anticonvulsivante solo o asociado a difenilhidantoina, también para disminuir la presión intracraneal. Dosis de carga: 3-5 mg/Kg en bolos de 50-100 mg seguido de perfusión a 1-2 mg/Kg/h.

Tiopental sódico (Pentotal<sup>®</sup>). Su vida media es de 5-10 horas. Metabolismo hepático por lo que la insuficiencia hepática y la edad avanzada prolongan su vida media. Dosis: inducción: 1-3 mg/Kg; perfusión: 100-250 mg/h.

#### G/ Pregnanolona <sup>1,4</sup>.

Es un hipnótico anestésico de reciente introducción. Pertenece al grupo de los pregnanos y no tiene efectos endocrinos. No es soluble en agua y se ensaya en formulación lipídica. Su potencia anestésica en humanos es 3,2 veces la del propofol y seis veces la del tiopental. El metabolismo es hepático y la eliminación es renal y entérica. Puede producir hipertermia y depresión respiratoria importante pero tiene poca repercusión hemodinámica y cardiovascular. En un número importante de pacientes aparece leucocitosis que desaparece en

24 horas. Con dosis de 1 mg/Kg de peso se produce la inducción en alrededor de un minuto, el paciente abre los ojos a los 17 minutos y levanta la cabeza tras una orden a los 20 minutos. Aún no existen estudios realizados con utilización prolongada de este anestésico.

#### H/ Clonidina (Catapresan®) <sup>2,31</sup>.

Es un alfa-2 agonista central. La estimulación de los receptores alfa-2 cerebrales produce una disminución de la eferencia simpática, incrementando el tono vagal y produciendo sedación, ansiolisis e incluso analgesia. La clonidina, de forma aislada, se ha empleado con éxito para prevenir los cuadros de privación por opiáceos y alcohol. Por otro lado, dado que el organismo responde a los sedantes con mecanismos de contrarregulación (aumentando los niveles de catecolaminas cerebrales), el empleo de clonidina como complemento de otros sedantes puede ser útil porque descienden las necesidades de estos y evita la aparición de cuadros de privación. Además de su efecto sedante, ansiolítico y analgésico sin depresión respiratoria, puede preservar la función renal (al actuar a dicho nivel como vasodilatador), limitar el ascenso de la presión intracraneal (al aumentar las resistencias vasculares y disminuir el flujo cerebral) y disminuye el catabolismo proteico en los sometidos a cirugía abdominal de alto riesgo.

Sus efectos secundarios derivan de sus efectos hemodinámicos estando contraindicada en pacientes hipotensos, bradicárdicos o con problemas de la conducción cardíaca.

Las dosis suelen ser mayores que las empleadas como antihipertensivo. Por vía IV se emplea dosis de carga de 300 µg y perfusión a  $55 \pm 23$  µg/h. La retirada debe ser progresiva para evitar crisis hipertensivas (en estos casos se ha demostrado útil el labetalol IV).

#### I/ Clormetiazol (Distraneurine®) <sup>1,25</sup>.

Es un derivado tiazólico de la vitamina B<sub>1</sub> que, por vía IV, causa sedación profunda y sueño sin efectos analgésicos. Es anticonvulsivante e hipnótico sedante, provoca poca depresión respiratoria conservando los reflejos. Su vida media corta (4 horas) y la ausencia de metabolitos intermedios facilita su uso sin efectos acumulativos. Sus efectos cardiovasculares son insignificantes. Desde hace bastante tiempo se ha usado en el tratamiento del delirium tremens. Se produce un rápido despertar tras infusiones breves pero cuando estas sobrepasan las 48 horas, la reversión de su efecto se encuentra retardada.

Como hipnótico, en privación alcohólica, se emplea por vía IV a una concentración del 0,8% a una velocidad de 480 ml/h hasta que el paciente se duerme (4-6 minutos)

prosiguiendo después a una velocidad de perfusión de 120 ml/h. Por esta vía, puede producir parada cardiorrespiratoria por lo que se debe con monitorización permanente en medio hospitalario. En ancianos, se puede usar como hipnótico cuando están contraindicadas las BZD. Como sedante se usan dosis inferiores en función de la magnitud de la sedación deseada.

Como inconvenientes señalaremos la necesidad de aportarse con ciertos volúmenes de líquido, el provocar una discreta hipersecreción nasal, salivar y bronquial y el ser algo irritante para el endotelio venoso. También produce trastornos gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos), hipertensión arterial transitoria, estornudos y cefalea frontal. Permanece dudosa su nefrotoxicidad. Muy adictivo (no usar durante más de siete días por riesgo de dependencia).

## V. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES (BNM)

Los BNM se usan ampliamente para facilitar la intubación, y en una gran variedad de situaciones, para un mejor manejo del paciente en ventilación mecánica. Para asegurar un uso adecuado del agente paralizante, debemos conocer tanto los riesgos como los beneficios de su uso, así como las características de cada fármaco y sus interacciones con otras drogas <sup>2</sup>.

Los BNM no alteran el sensorio y no proporcionan analgesia, ansiolisis o amnesia; sería terrible sentirse paralizado mientras se tiene dolor y se conserva la conciencia, por lo cual a todo paciente al que se le va a administrar un BNM, debe estar adecuadamente analgesiado y profundamente sedado (grado 5-6 de la escala de Ramsay), además de tener asegurada de forma fiable y constante la función respiratoria <sup>32</sup>.

### 1. Clasificación y mecanismo de acción de los BNM.

Recordemos que cuando un impulso nervioso alcanza la unión neuromuscular, se liberan grandes cantidades de acetilcolina al espacio sináptico, alcanzando los receptores para acetilcolina de la membrana postsináptica y despolarizándola. La acetilcolina es hidrolizada por la acetilcolinesterasa, que se encuentra a nivel pre y postsináptico, con lo que la membrana postsináptica se repolariza <sup>4</sup>.

Encontramos una serie de sustancias que actúan antes de la sinapsis, impidiendo la liberación del neurotransmisor y otros fármacos de acción postsináptica, serían los verdaderos BNM, que actúan modificando la sensibilidad de la unión neuromuscular a la acetilcolina o variando el umbral para la propagación del estímulo desde la unión neuromuscular al resto de la fibra muscular <sup>33</sup>.

A/ Los fármacos de *acción presináptica* pueden ser: 1/ sustancias que impiden la

síntesis de acetilcolina; 2/ inhibidores de su liberación como a) calcio y magnesio, la disminución del calcio o el aumento del magnesio reducen la liberación de acetilcolina ocurriendo lo contrario en la situación inversa; b) algunos antibióticos como estreptomicina y gentamicina, actúan de manera similar al déficit de calcio <sup>33</sup>.

B/ Los BNM actúan a través de su *unión con el receptor colinérgico nicotínico* de la placa motora: 1/ cuando los BNM se unen de forma no competitiva produciendo primero una contracción en el músculo (agonismo colinérgico), y una relajación después, hablamos de BNM *despolarizantes* <sup>2,30</sup>. La estructura química de estos productos es muy semejante a la de acetilcolina y por tanto pueden combinarse con los receptores postsinápticos; pero su acción, al no ser hidrolizados tan rápidamente es más prolongada que la provocada por acetilcolina. Hay una serie de signos característicos: presencia de fasciculaciones, producen tolerancia, los anticolinesterásicos no suprimen el bloqueo <sup>33</sup>. 2/ cuando la unión se hace de forma competitiva, inhibiendo la transmisión neuromuscular sin antes estimularla (antagonismo colinérgico), hablamos de BNM *no despolarizantes* <sup>2,32</sup>. En estos casos, el efecto del relajante se puede revertir aumentando la cantidad de acetilcolina para ocupar los receptores a medida que se vayan liberando del fármaco por redistribución del mismo; para conseguir este efecto se usan sustancias con acción anticolinesterásica como, por ejemplo, neostigmina, fisostigmina o edrofonium; sin embargo, hay que recordar que el bloqueante sigue presente, es decir, no se acelera su eliminación. Ahora no se producen fasciculaciones musculares previas al bloqueo neuromuscular, el potasio antagoniza los BNM competitivos, también al bajar la temperatura disminuye el efecto de este grupo de fármacos (tabla 19) <sup>2,4,33</sup>.

## 2. Indicaciones de los BNM.

Se pueden administrar a corto o a largo plazo. A corto plazo, facilitan la intubación endotraqueal, la adaptación puntual de los pacientes a la ventilación mecánica cuando una profunda sedación no es suficiente, la realización de diferentes procedimientos diagnósticos o terapéuticos, o el traslado interhospitalario de pacientes ventilados. A largo plazo, nos permiten la instauración de técnicas de ventilación mecánica no convencionales en pacientes con muy baja distensibilidad pulmonar donde es necesaria una adaptación completa del paciente. También puede ser necesario para el control de pacientes ventilados por estatus asmático, hipertensión endocraneal, hipotermia severa, tétanos u otras toxinas neuromusculares y estatus epiléptico (siempre con control electroencefalográfico) <sup>32</sup>.

## 3. Monitorización.

Cuando los BNM se usan de forma prolongada, la monitorización se hace extremadamente importante, ya que factores como la variabilidad interindividual y

determinadas situaciones clínicas (tabla 20), pueden hacer impredecible la respuesta a estos fármacos. Por otro lado, con la monitorización se evitará el uso de grandes dosis lo que conlleva bloqueo neuromuscular profundo y prolongado por acumulación de dichos fármacos o sus metabolitos. Se realiza mediante la estimulación de un nervio periférico viendo la respuesta evocada en el músculo por él inervado; el “tren de cuatro” se considera el método más sensible y de mayor precisión. Consiste en dar 4 estímulos a una frecuencia de 2 Hz durante dos segundos (se puede repetir cada 10-20 segundos). En pacientes sin bloqueo neuromuscular las cuatro respuestas son de la misma amplitud, con un bloqueante se produce fatiga en la respuesta muscular. Ante la ausencia de otros medios, la evaluación táctil del número de respuestas permite saber el grado de bloqueo: 1 respuesta – 90% de bloqueo, 2 respuestas – 80% de bloqueo, 3 respuestas – 75% de bloqueo, 4 respuestas – <75% de bloqueo<sup>2,32</sup>.

#### 4. Características de los BNM (tabla 21).

A/ BNM despolarizantes. La succinilcolina (Anectine<sup>®</sup>, Mioflex<sup>®</sup>) es el único agente de uso común. Su característica más importante es su rápido comienzo de acción y su corta duración. Su única indicación es la intubación. Tras una dosis de 1-1,5 mg/Kg, el paciente sufre parálisis completa en 45-90 segundos con una recuperación del 95% a los 10-15 minutos. Es metabolizado por hidrólisis mediante la pseudocolinesterasa (colinesterasa plasmática). Aproximadamente 1/32.000 pacientes presentan un déficit en la síntesis de esta enzima y otros poseen una forma atípica. Ambos grupos de personas sufren parálisis prolongada (1-5 horas). Varias enfermedades como la insuficiencia hepática, mixedema, embarazo, malnutrición y neoplasias pueden producir una disminución en la concentración de la colinesterasa plasmática. En pacientes digitalizados se han descrito casos de arritmias. En circunstancias normales, una dosis habitual de succinilcolina, provoca elevaciones plasmáticas de 0,5 meq/l de potasio que reviste importancia en ciertas situaciones patológicas en las que el potasio ya está elevado. Contraindicaciones para su uso: hiperpotasemia, grandes quemados, trauma medular, lesiones por aplastamiento, hipertermia maligna, lesiones de motoneurona superior e inferior y distrofías musculares<sup>32,33</sup>.

B/ BNM no despolarizantes. Al estar fuertemente ionizados no atraviesan las barreras biológicas, lo que limita de manera decisiva el paso a ciertos órganos como el encéfalo, el feto en embarazadas o no ser activos por vía oral al no pasar la barrera intestinal<sup>33</sup>.

##### 1/ Duración de acción corta:

a) Mivacurio (Mivacron<sup>®</sup>). Se metaboliza también rápidamente por la colinesterasa plasmática y por tanto bastante independiente en su eliminación de la función renal<sup>32</sup>.

## 2/ Duración de acción intermedia:

a) Atracurio (Tracrium<sup>®</sup>). Sufre una degradación espontánea mediante efecto Hofmann a pH fisiológico y temperatura corporal (el efecto Hofmann es una reacción que implica la ruptura de puentes C-N<sup>+</sup> por grupos aniónicos formando laudonosina que puede tener efectos convulsivantes). Hay una segunda vía metabólica, mediante esterasas plasmáticas. La vía de Hofmann se acelera con los incrementos de pH y de la temperatura (alcalosis e hipertermia) y al contrario, predominando entonces la hidrólisis mediante las esterasas plasmáticas. La farmacocinética del atracurio no cambia en el anciano ni en la insuficiencia hepática o renal lo que no ocurre con la laudonosina que posee una vida media muy prolongada (>1.400 minutos) en la insuficiencia hepática o renal<sup>32</sup>. Se ha demostrado el nulo o poco efecto sobre el sistema cardiovascular; sin embargo, hay que tener cuidado con los bolos administrados rápidamente pues puede provocar liberación de histamina y por tanto, hipotensión, taquicardia, broncoespasmo y eritema<sup>2</sup>.

b) Cis-Atracurio (Nimbex<sup>®</sup>). Es un isómero del atracurio. Posee una potencia similar al anterior con una mayor estabilidad cardiovascular y menor producción de laudonosina lo que podría representar alguna ventaja respecto al anterior<sup>2</sup>.

c) Vecuronio (Norcuron<sup>®</sup>). Se metaboliza en el hígado, se elimina por bilis y orina. En el anciano se prolonga el tiempo de acción al disminuir casi en un 50% su aclaramiento. En pacientes con cirrosis y/o colestasis, también aumenta la duración de acción pero no en pacientes con hepatopatía alcohólica. En la insuficiencia renal, la duración de acción también está aumentada<sup>29</sup>. Presenta bastante estabilidad hemodinámica y no produce liberación de histamina<sup>2</sup>.

## 3/ Duración de acción larga:

a) Doxacurio (Doxacurio<sup>®</sup>). Es el BNM más potente. Se elimina sin metabolizar por riñón por lo que su vida media se prolonga en la insuficiencia renal. El hígado participa en menor proporción. No produce liberación de histamina ni inestabilidad hemodinámica<sup>2,32</sup>.

b) Pancuronio (Pavulon<sup>®</sup>). Se metaboliza en el hígado y parte se elimina por riñón de forma inalterada. Su aclaramiento disminuye en ancianos como en pacientes con insuficiencia hepática, lo que prolonga su efecto. En la insuficiencia renal, su eliminación se altera de forma muy importante por lo que se alarga su vida media y por tanto, su duración de acción<sup>32</sup>. Inhibe la reentrada de noradrenalina en las terminaciones nerviosas y por tanto puede provocar hipertensión arterial, taquicardia y aumento del gasto cardíaco. Por estos efectos cardiovasculares, sobre todo el aumento de la frecuencia cardíaca, va disminuyendo su uso.

Posee efecto vagolítico <sup>2,33</sup>.

5. Efectos secundarios <sup>32</sup>.

A/ Derivadas de la inmovilidad:

1/ Retención de secreciones por supresión del reflejo tusígeno, disminución de la capacidad residual funcional con descenso de la distensibilidad pulmonar (favoreciendo la aparición de atelectasias e infecciones pulmonares).

2/ Ulceraciones, necrosis y lesiones nerviosas por presión.

3/ Limitación en las exploraciones neurológicas y abdominales

4/ Atrofia por desuso.

5/ Mayor riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

B/ Debilidad muscular prolongada tras suspender los relajantes:

1/ Por sobredosificación o acúmulo.

2/ Polineuropatía del enfermo crítico, relacionado con atrofia muscular y degeneración axonal que provoca tetraparesia de días o semanas de duración.

C/ Efectos específicos de cada BNM:

1/ Succinilcolina: fasciculaciones, aumento de presión intragástrica (riesgo de aspiración), aumento de presión intraocular, aumento de presión intracraneal, bradicardia (más frecuente con dosis repetidas y en el niño), anafilaxia, hiperpotasemia, hipertermia maligna (potencialmente letal).

2/ Mivacurio: a dosis altas y en bolo rápido puede liberar histamina.

3/ Atracurio: Liberación de histamina que puede evitarse con la inyección lenta y con la premedicación con antihistaminicos anti-H<sub>1</sub> y anti-H<sub>2</sub>

4/ Pancuronio: taquicardia, hipertensión arterial y aumento del gasto cardiaco debido a efecto vagolítico y a inhibición de la recaptación de catecolaminas.

6. Recomendaciones de uso y dosificación.

En los pacientes críticos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos se produce una tolerancia a los relajantes neuromusculares derivada de la autorregulación de los receptores nicotínicos sinápticos que obliga a triplicar y a veces cuadruplicar la dosis de fármaco empleada. Además, existen una serie de problemas derivados del uso de este tipo de fármacos como son: A/ paciente relajado y no bien sedado, que conduce a estados de ansiedad, angustia, descarga adrenérgica, hipertensión arterial, arritmias, etc.; B/ riesgo de hipoventilación si se produce disfunción o desconexión del respirador y pasa inadvertida. Por tanto, la utilización de los BNM debe ser lo más limitada posible por los múltiples problemas que ocasionan <sup>4</sup>.

En la tabla 22 se exponen recomendaciones para su uso en determinadas situaciones clínicas y en la tabla 23 las dosis habitualmente empleadas.



## VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Castañeda FJ. Anestésicos generales o hipnóticos utilizables en sedación. En: Medicina Crítica Práctica. Sedación y analgesia en el paciente grave. Edit Edika Med. 1994. P. 57-72.
- 2.-Martín F. Sedoanalgesia-Relajación. En: Sánchez-Izquierdo JA. Guia Práctica de Ciudadados Intensivos. Hospital Doce de Octubre. Madrid. Edit Semfar.1996. P. 309-324.
- 3.- Povar J, Gómez L, Franco JM, Maza AC, Aznar A, Huici A. Analgesia y sedación en Urgencias. Emergencias 2000; 12:272-279.
- 4.- Martín F, Del-Rio F. Sedación y analgesia en el paciente con ventilación mecánica. En: Martín F, Gómez JA. Avances en Medicina Intensiva. Edit Médica Panamericana. 1999. P. 139-167.
- 5.- Diccionario de la Lengua Española. Tomo I. Edit Real Academia Española. 21ª ed. 1997. P. 772.
- 6.- Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 1979; 6:249-252.
- 7.- Ballarín M, Sala J. El empleo racional de los analgésicos. Medicina Integral 1995; 26:376-396.
- 8.-Chamorro C, Rubio JJ, Romera MA. Analgésicos generales en el paciente grave. En: Medicina Crítica Práctica. Sedación y analgesia en el paciente grave. Edit Edika Med. 1994. P. 1-19.
- 9.- Robles E, Iranzo J, Ortuño P, Miralles FS. Clasificación y evaluación del dolor en Atención Primaria. En: Miralles FS. Guía práctica de tratamiento del dolor en Atención Primaria. Edit Jarpyo Editores. 1995. P. 26-39.
- 10.- Anonimo. Tratamiento farmacológico del dolor. Analgésicos no opiáceos. En: Muriel C, Madrid JL. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Tomo I. Edit ELA. 1994. P. 405-453.
- 11.- Rodríguez M, Schoebel N, Martínez MA. Uso clínico de antiinflamatorios no esteroideos, esteroides y otros inmunomoduladores. En: Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. Edit EGRAF SA. 4ª ed. 1998. P. 41-54.
- 12.- De-Barutell C, Ribera MB. Analgésicos no opiáceos. En: Miralles FS. Guía práctica de tratamiento del dolor en Atención Primaria. Edit Jarpyo Editores. 1995. P. 40-55.

- 13.- Galvez R. Manejo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en el dolor agudo. En: Galvez R. Manual práctico de analgesia en el dolor urgente extrahospitalario. Edit LUZAN-5, S.A. de Ediciones. 1997. P. 25-32.
- 14.- Anonimo. Analgésicos opioides u opiáceos. En: Muriel C, Madrid JL. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Tomo I. Edit ELA. 1994. P. 455-526.
- 15.- Vilamor JM, Aliaga L. Analgésicos opiáceos. En: Miralles FS. Guía práctica de tratamiento del dolor en Atención Primaria. Edit Jarpyo Editores. 1995. P. 56-69.
- 16.- Gómez M, Reig E. Uso de la morfina. Edit ENE Publicidad. 1997.
- 17.- Galvez R. Los morfínicos más utilizados en el medio extrahospitalario. En: Galvez R. Manual práctico de analgesia en el dolor urgente extrahospitalario. Edit LUZAN-5, S.A. de Ediciones. 1997. P. 33-42.
- 18.- De-Andrés J. Fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. En: Miralles FS. Guía práctica de tratamiento del dolor en Atención Primaria. Edit Jarpyo Editores. 1995. P. 70-81.
- 19.- Anonimo. Fármacos coanalgésicos y coadyuvantes. En: Muriel C, Madrid JL. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Tomo I. Edit ELA. 1994. P. 527-613.
- 20.- Caballero J, Ureña A. Fármacos coadyuvantes empleados en las urgencias algicas. En: Galvez R. Manual práctico de analgesia en el dolor urgente extrahospitalario. Edit LUZAN-5, S.A. de Ediciones. 1997. P.43-52.
- 21.- Galvez R. Estrategia analgésica en situaciones urgentes de dolor. En: Galvez R. Manual práctico de analgesia en el dolor urgente extrahospitalario. Edit LUZAN-5, S.A. de Ediciones. 1997. P. 19-23.
- 22.- Blanco J, Martinez JM, Collado J. Sedación con benzodiazepinas en el paciente grave. En: Medicina Crítica Práctica. Sedación y analgesia en el paciente grave. Edit Edika Med. 1994. P. 39-56.
- 23.-Jané F. Benzodiazepinas. Visión histórica y farmacológica. En: Controversias de las benzodiazepinas. Edit Dpto Autoedición Sanofi. 1997. P. 3-8.
- 24.- Gibert-Rahola J, Chover AJ, Ferrando L. Farmacología de las benzodiazepinas. Tratamiento de la ansiedad y del insomnio. En: Controversias de las benzodiazepinas. Edit Dpto Autoedición Sanofi. 1997. P. 21-28.
- 25.- Villa F. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. Ed Diaz de Santos. 3ª ed. 1998.

26.- Loyd CG, Alredy T, Lowry JC. Intranasal midazolam as an alternative to general anaesthesia in the management of children with oral and maxillofacial trauma. *Br J Oral Maxillofa Surg* 2000,38:593-595.

27.- Unidad de Medicina Intensiva, Anestesiología y Farmacia Hospitalaria. Sedación y Analgesia en UCI. Protocolo. Hospital Txagorritxu. Vitoria. 1996.

28.- De-Nadal M, Garnacho A. Sedoanalgesia en el paciente con traumatismo craneoencefálico. En: Net A, Marruecos-Sant L. Traumatismo craneoencefálico grave. Edit Springer-Verlag Ibérica. 1996. P. 291-299.

29.- Broch MJ, Valentín V, Murcia B, Bartual E. Valoración del etomidato, propofol y midazolam en la cardioversión electiva. *Med Intensiva* 1999; 23:209-215.

30.-Reboso JA, González F. Ketamina. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1999; 46:111-122.

31.-Chamorro C, Romera MA, Martínez-Melgar JL. Sedación y analgesia de pacientes críticos en ventilación mecánica. ¿Tiene utilidad los alfa-2 agonistas?. *Med Intensiva* 1999; 23:59-61.

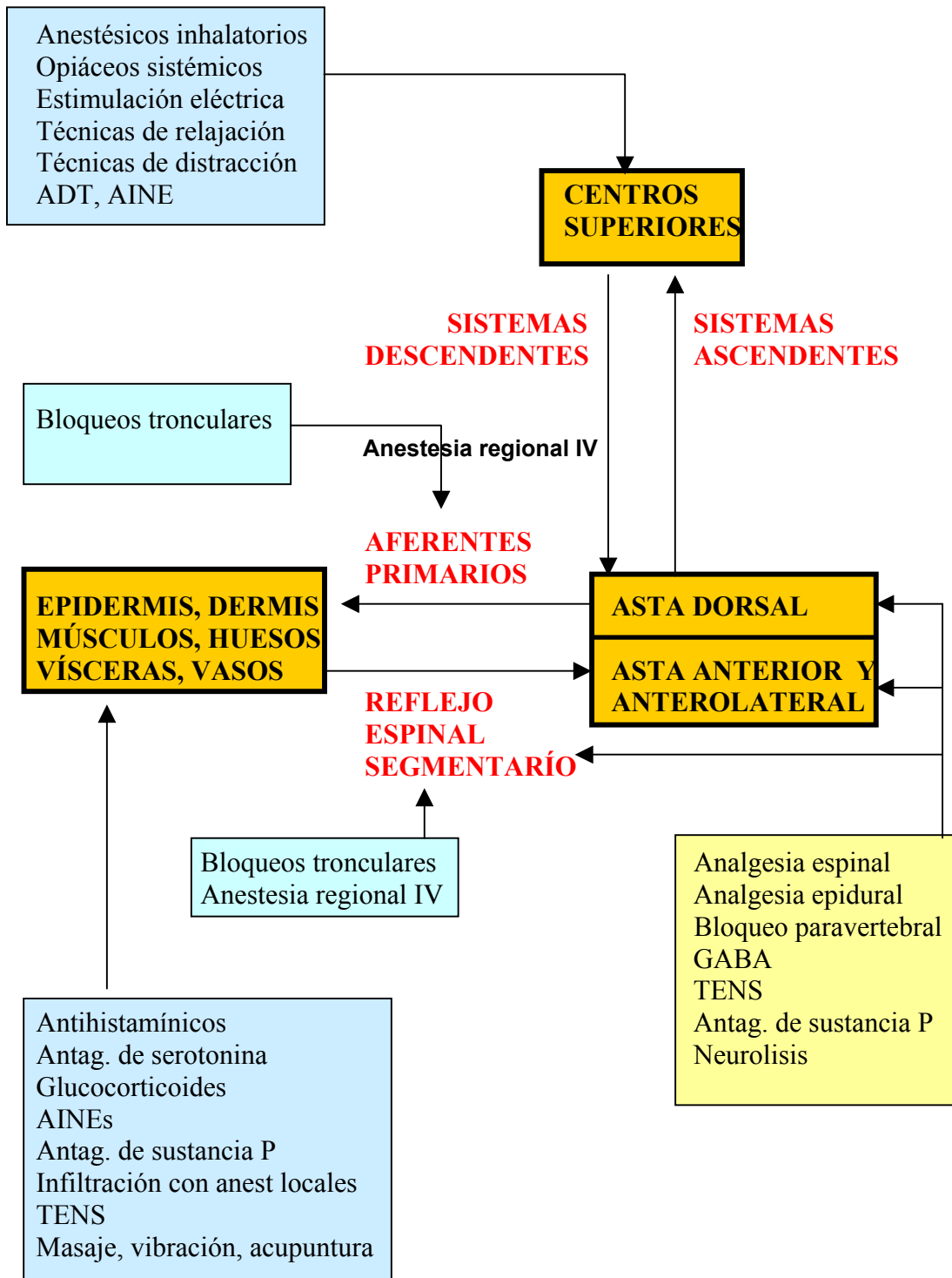
32.- Estecha MA, De-La-Cruz CA, Chamorro C, Romera MA. Uso racional de los bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 1995; 19:371-378.

33.- Castañeda FJ, Tamayo LM. Relajantes neuromusculares en Medicina Intensiva. En: Medicina Crítica Práctica. Sedación y analgesia en el paciente grave. Edit Edika Med. 1994. P. 73-94.

34.- Azanza JR. Guía práctica de psicofarmacos, opiáceos y drogas de abuso. Edit Roche. 1994.

## VII. FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Tratamiento de dolor según sus vías de transmisión <sup>8</sup>.



ADT: antidepresivos tricíclicos; TENS: estimulación eléctrica transcutánea; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; GABA: ácido gamma aminobutírico

Figura 2. Escala analógica visual basada en caras<sup>9</sup>.

---

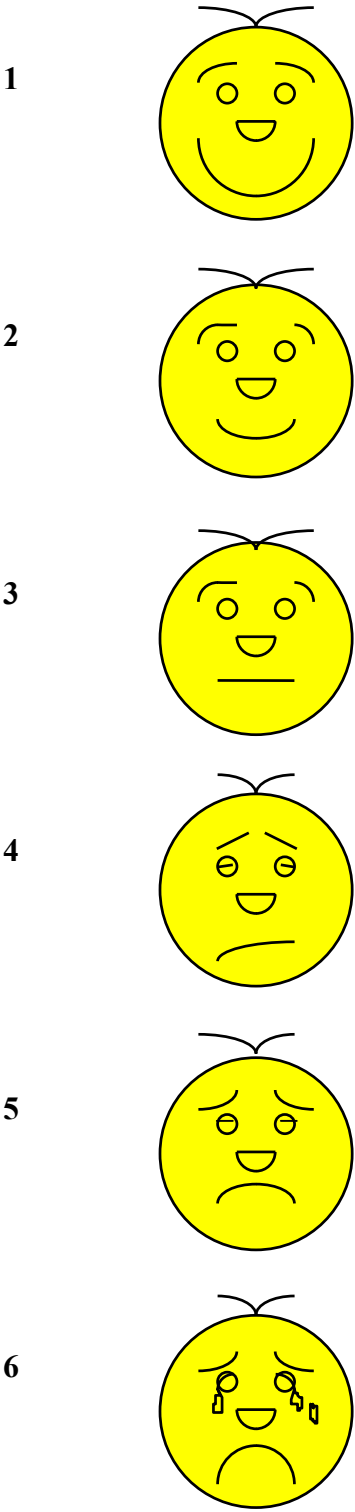
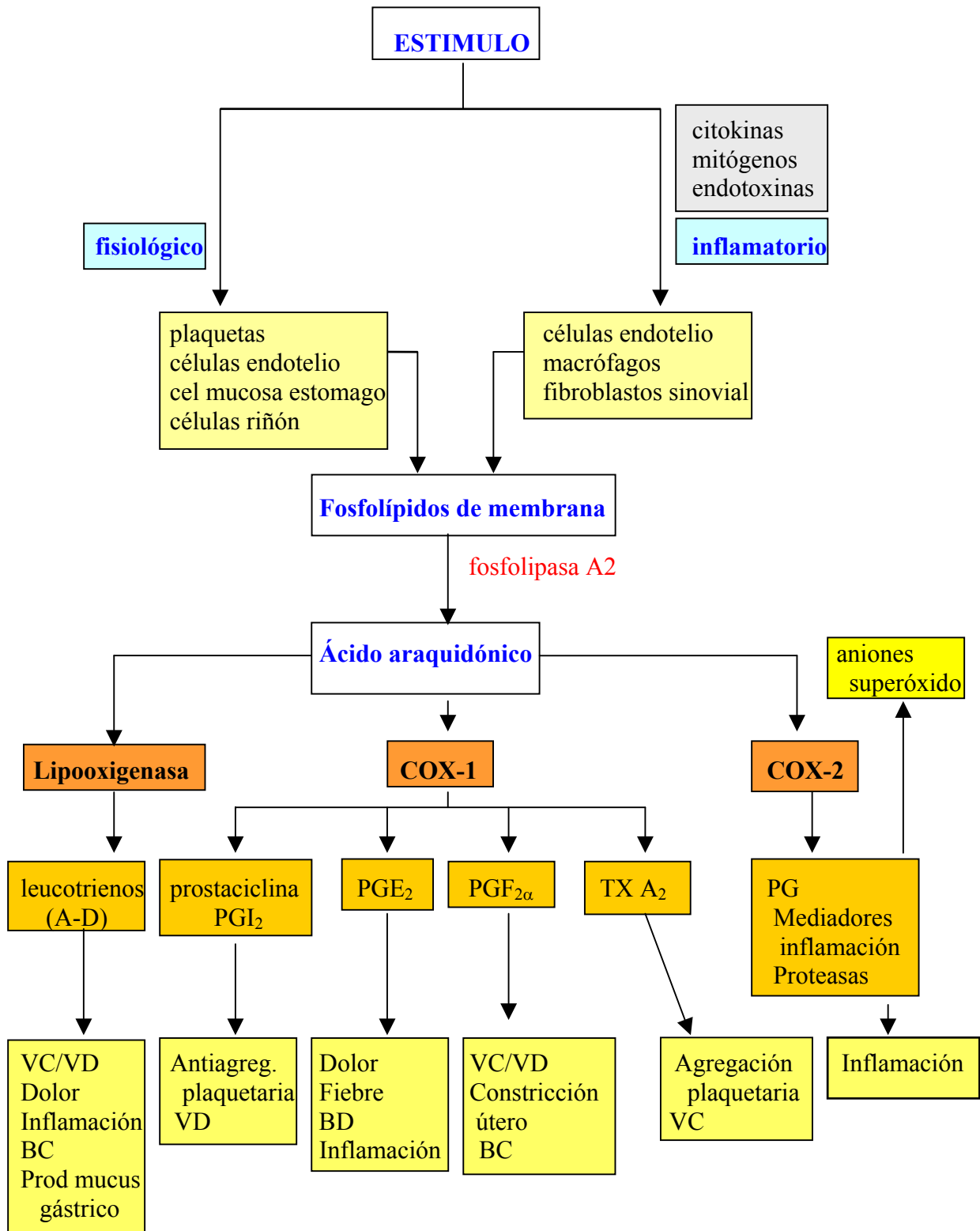


Figura 3: Cascada del ácido araquidónico <sup>7</sup>.



COX: ciclooxigenasa; PG: prostaglandinas; VC/VD: vasoconstricción/vasodilatación; BC/BD: broncoconstricción/broncodilatación.

Figura 4: Escala del coma de Glasgow<sup>4</sup>

Escala del coma de Glasgow	
<b>Puntuación</b>	
<b>Abrir los ojos (O)</b>	
Espontáneamente	4
Tras orden verbal	3
Al dolor	2
No los abre	1
<b>Mejor respuesta motora (M)</b>	
Obedece ordenes	6
Localiza estímulo	5
Retira	4
Flexión anormal	3
Extensión	2
Ninguna	1
<b>Mejor respuesta verbal (V)</b>	
Orientada	5
Conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Ninguna	1

Se suman los puntos obtenidos en cada uno de los apartados.  
Oscila entre 3 y 15.

Figura 5: Escala de sedación de Cook y Palma <sup>4</sup>

<b>Escala de sedación de Cook y Palma</b>	
	<b>Puntuación</b>
<b>Ojos abiertos:</b>	
Espontáneamente	4
A la orden	3
Al dolor	2
Nunca	1
<b>Respuesta a maniobras de enfermería:</b>	
Obedece ordenes	4
Movimientos coordinados	3
Movimientos descoordinados	2
Ninguna	1
<b>Tos:</b>	
Espontánea y fuerte	4
Espontánea pero débil	3
Sólo ante maniobras de aspiración	2
Ninguna	1
<b>Respiración:</b>	
Espontánea extubado	5
Espontánea intubado	4
Adaptado al respirador en modo SIMV	3
Desadaptado al respirador	2
Sin ningún esfuerzo respiratorio	1
Intentando comunicación espontáneamente	+2
<b>Grados de sedación:</b>	
<i>Despierto</i>	<i>17-19</i>
<i>Dormido</i>	<i>15-16</i>
<i>Sedación ligera</i>	<i>12-14</i>
<i>Sedación media</i>	<i>8-11</i>
<i>Sedación profunda</i>	<i>5-7</i>
<i>Anestesiado</i>	<i>4</i>



Figura 6: Escala de sedación de Ramsay-Hunt <sup>4</sup>

---

<b>Escala de sedación de Ramsay-Hunt</b>	
<b>Niveles de sedación en paciente despierto:</b>	
1. Ansioso y/o agitado	
2. Cooperador, orientado, tranquilo	
3. Despierta bruscamente sólo ante ordenes	
<b>Niveles de sedación en paciente dormido:</b>	
4. Respuesta rápida y adecuada	
5. Respuesta lenta e inadecuada	
6. Sin respuesta	
<i>Sedación insuficiente</i>	<i>grado 1</i>
<i>Sedación adecuada</i>	<i>grado 2, 3, 4</i>
<i>Sedación excesiva</i>	<i>grado 5, 6</i>

Tabla 1: Clasificación del dolor <sup>7</sup>.

---

**En función de la duración:**

Agudo  
Crónico  
¿Subagudo?

**En función de la repercusión del estímulo nocivo en el organismo:**

Dolor fisiológico (nociceptivo o normal)  
Dolor patológico (neuropático o anormal)

**En función de su origen anatómico:**

Dolor somático  
Dolor visceral  
Dolor neurogénico  
Dolor psicógeno

---

Tabla 2: Clasificación química de los analgésicos no narcóticos <sup>10</sup>.

## **I. DERIVADOS ACÍDICOS**

### 1. Ácidos carboxílicos

A/ Ácido salicílico y sus ésteres: **Ácido acetilsalicílico, Salicilato sódico, Salicilato de metilo, Salicilato de dietilamina, Salicilato de colina, Acetilsalicilato de lisina, Ácido salicil-salicílico, Benorilato, Salsalato, Etersalato, Diflunisal, Etenilato, Fosfosal.**

B/ Derivados del ácido acético

1/ Derivados indolacéticos: **Indometacina, Acemetacina, Oxametacina, Glucametacina, Proglucametacina.**

2/ Derivados indémicos: **Sulindac.**

3/ Derivados del ácido arilacético: **Aceclofenaco, Diclofenaco, Fenclofenaco, Befexanaco, Ibufenaco, Fentiazac, Ibuprofan.**

4/ Derivados pirrolacéticos: **Ketorolaco trometamol, Tolmetina. Zomepirac.**

5/ Derivados de la naftilalcanona (profármacos de naftilacético): **Nabumetona.**

C/ Derivados del ácido propiónico o arilalcanoicos: **Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Fenbufeno, Ketoprofeno, Benoxaprofeno, Butibufeno, Oxaprozín, Indoprofeno.**

### 2. Derivados enólicos:

A/ Derivados de la fenil pirazolona: **Dipirona o noramidopirina o metamizol, Aminopirina, Propifenazona o isopropilantipirina, Antipirina, Fenilbutazona, Oxifenbutazona, Azopropazona o apazona, Sulfinpirazona, Feprazona, Suxibuzona, Oxipizona, Feclobuzona.**

B/ Derivados del oxican: **Piroxicam, Tenoxicam, Isoxicam, Meloxicam, Lornoxicam.**

3. Derivados del ácido antranílico o fenamatos: **Ácido mefenámico, Ácido tolfenámico, Meclofenamato, Glafenina, Floctafenina.**

4. Derivados del ácido nicotínico: **Clonixina, Clonixinato de lisina, Isonicina, Ácido niflúmico.**

5. Derivados del indazol: **Benzidamina.**

6. Derivados de la quinolona: **Cincofeno.**

Tabla 2: Clasificación química de los analgésicos no narcóticos <sup>10</sup> (cont).

---

## II. DERIVADOS NO ACÍDICOS

**1. Derivados del feniloxadiazol: Oxolamina, Propaxolina.**

**2. Derivados de la anilina o p-aminofenol: Fenacetina, Acetaminofén o paracetamol, Benorilato**

**3. Derivados de las dihidrobenzoxazinas: Clortenoxacina.**

## III. MISCELÁNEOS:

**Dimetilsulfóxido, Escina o aescina, Ditazol, Sales de oro, 4-aminoquinolinas, Colchicina, D-penicilamina, Levamisol.**

---

**Tabla 3: Contraindicaciones en el uso clínico de los analgésicos no narcóticos <sup>11</sup>.**

**ABSOLUTAS**

1- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave con algún AINE o broncoespasmo con ÁAS

**RELATIVAS**

1- Úlcera péptica activa o factores de riesgo para gastropatía por AINE: edad > 60 años, uso concomitante de esteroides, dosis elevadas o asociación de varios AINE, antecedentes de enfermedad ulcerosa, larga duración del tratamiento con AINE (> 3 meses), incapacidad funcional grave, habito tabáquico, ingestión de cafeína y alcohol, asociación de anticoagulantes y enfermedades concomitantes.

2- Insuficiencia renal avanzada.

3- Problemas hemodinámicos subyacentes.

4- Hepatopatía crónica.

5- Alteraciones de la coagulación sanguínea.

6- Hipoalbuminemia.

7- Edad avanzada.

8- Primer trimestre del embarazo y periodo final del mismo.

9- Lesiones inflamatorias de recto y ano (en caso de supositorios).

10- Interacciones con fármacos.

11- Cirugía próxima.

Tabla 4: Farmacocinética y posología diaria de los analgésicos no narcóticos más característicos <sup>10</sup>.

Producto	Pico (h)	Vida media (h)	Dosis equi-analgésica (mg)	Posología antiinflamatoria máxima en adultos (mg)
Fenilbutazona	2-6	48-80		200-600
Oxifenilbutazona	2-6	48-80		200-600
Ácido mefenámico	2	4-6		500-1.500
Acido niflúmico	3-4	4-5		500-1500
Indometacina	0,5-2	2		75-200
Sulindac	2	4-18		200-600
Ketoprofeno	1,5	2	50	150-300
Ibuprofeno	1	1,9	400	1.600-2.400
Naproxeno	4	14	275	750-1.500
Naproxeno sódico	0,5	14		550-1.100
Diclofenac	1-2	1,5		75-150
Piroxicam	1,5	38-45		20
Metamizol	2-3	6-9	1.000	2.500-3.000
AAS	3	3-5	650	4.000-6.000
Salsalato	4	1,1		1.000-3.000
Benorilato	0,5	3		4.000-8.000
Diflunisal	2,5	7-8	500	1.000
Fosfosal	2	6		6.000-7.200
Ketorolaco	1	5	10	40-100
Paracetamol			650	
Salicilato sódico			1.000	

Tabla 5: Efectos de la estimulación de los diferentes receptores opioides <sup>8, 15</sup>.

<b>mu</b>	<b>kappa</b>	<b>sigma</b>	<b>delta</b>	<b>épsilon</b>
Analgesia supraespinal	Analgesia espinal		Analgesia	Analgesia
Sedación	Sedación	Hipertonía	Efectos autonómicos	Efectos autonómicos
Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	Taquipnea	Microcirculación?	
Miosis	Miosis	Midriasis		Microcirculación?
Bradycardia	Taquicardia			
Náuseas-vómitos		Disfonía	Vómitos	
Constipación			Constipación	
Retención urinaria	Diuresis			
Prurito			Prurito	
Cambios temperatura		Manía y alucinaciones		
Tolerancia	Tolerancia		Tolerancia	
Dependencia	Dependencia			

Tabla 6: Lugar de interacción sobre receptores opioides de diferentes narcóticos <sup>8, 15</sup>.

	mu	kappa	sigma	delta	épsilon
Morfina	+++	+		++	
Fentanilo	++++	++		+	
Meperidina	++	++		++	
Metadona	+++			++	
Codeina	++	?		?	
Pentazocina	-	+++	++	?	--
Buprenorfina	+	?		?	
Endorfina	+++			++	++
Naloxona	---	-	-	-	

+ efecto agonista; - efecto antagonista



Tabla 7: Clasificación de los opioides según su origen y estructura química <sup>8</sup>.

---

### **I. NATURALES:**

1. Fenantrénicos: **Morfina, Codeína o Metilmorfina, Tebaina.**
2. Bencilisoquinolínicos: **Papaverina, Noscapina.**

### **II. SEMISINTÉTICOS:**

1. Derivados de la morfina: **Heroína o Diacetilmorfina, Dihidrocodeína, Hidromorfina.**
2. Derivados de la tebaina: **Buprenorfina.**

### **III. SINTÉTICOS:**

1. Derivados del morfina: **Levorfanol, Butorfanol, Levalorfanol, Dextrometorfano.**
  2. Derivados de propionanilidas (difenilheptano): **Metadona, Dextromoramida, Propoxifeno.**
  3. Derivados del benzomorfanos: **Pentazocina, Fenazocina, Ciclazocina.**
  4. Derivados de fenilpiperidinas: **Meperidina, Alfaprodina, Difenoxilato, Loperamida, Fentanilo, Alfentanilo, Sufentanilo, Fentatienil.**
  5. Derivados de fenotiazinas: **Metotrimeprazina.**
-

Tabla 8: Clasificación de los opioides según su potencia analgésica <sup>15</sup>.

<b>Débiles</b>	<b>Potentes</b>
Codeina	Fentanilo
Dextropropoxifeno	Morfina
Oxicodona	Buprenorfina
Tramadol	Butorfanol
	Dihidromorfina
	Meperidina
	Metadona
	Nalbufina
	Pentazocina

Tabla 9: Clasificación de los opioides según su actividad en el receptor <sup>8,15</sup>.

<b>Agonistas</b>	<b>Agonistas parciales</b>	<b>Agonistas- Antagonistas</b>	<b>Antagonistas</b>
Fentanilo	Buprenorfina	Pentazocina	Naloxona
Codeina		Nalbufina	Naltrexona
Heroína		Butorfanol	
Meperidina		Meptazinol	
Metadona			
Morfina			
Alfentanilo			
Oxicodona			
Oximorfina			
Hidromorfona			
Levorfanol			
Tramadol			

Tabla 10: Tipos de dolor según su sensibilidad a los opioides <sup>15</sup>.

---

**Dolor insensible a los opioides**

Dolor por desaferenciación  
Dolor de espasmo muscular  
Dolor de distensión gástrica.  
Tenesmo rectal.  
Dolor central o neuropático.  
Dolor inflamatorio

**Dolor parcialmente sensible a los opioides**

Dolor por metástasis óseas.  
Dolor por compresión nerviosa.

**Dolor sensible a los opioides**

Dolor primario por exceso de nocicepción.  
Dolor visceral.

**Dolor sensible pero inapropiado a los opioides**

Dolor de lucha intestinal.  
Dolor de estreñimiento.  
Dolor de irritación de colon.

---

Tabla 11: Dosis equianalgésicas de los diferentes preparados opioides <sup>14, 15, 16, 34</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>vía IM</b>	<b>vía oral</b>	<b>Duración (h)</b>	<b>Vida media (h)</b>
Morfina	10	60 (30*)	4-6	2,4-3,4
Buprenorfina	0,3-0,4	0,8 (sl)	6-8	2,4-3,4
Codeína	130	200-400	4-6	2,2-3,6
Dihidrocodeína		60-100	8-12	7,5
Fentanilo	0,05	--		1-6
Dextropropoxifeno	--	500	4-6	6
Heroína	5	60		
Hidromorfina	1,5	7,5		
Levorfanol	2	4		
Meperidina	75-100	300	4-6	2-3
Metadona	8-10	20		15-30
Oxicodona	--	30		
Pentazocina	30-40	180	4-6	2-3
Tramadol	150-200	150-200	6	5-6

\* **en ancianos**

Tabla 12: Indicaciones de los antidepresivos en el tratamiento del dolor<sup>18</sup>.

Fármaco	Dosis (mg/día)	Indicaciones								
		a	b	c	d	e	f	g	h	i
Amitriptilina	25-100	+	++	++	+	+	+	++		
Imipramina	50-100	++						+	+ -	+
Doxepina	50-100		+		++				+	
Clorimipramina	25-50	+							+	

+: indicación basada en pruebas; -: indicación no basada en pruebas; a = artritis; b = cefalea migrañosa; c = cefalea tensional; d = cefalea psicógena; e = dolor facial; f = neuralgia postherpética; g = neuropatía diabética; h = lumbalgia; i = dolor oncológico

Tabla 13: Anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor<sup>18</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis analgésica inicial (mg/día)</b>	<b>Mantenimiento (mg/día)</b>
<b>Carbamacepina</b>	100-200	300-800
<b>Fenitoina</b>	50-100	200-400
<b>Valproato sódico</b>	200-400	600-1200
<b>Clonazepam</b>	0,5-1	1-4

Tabla 14: Neurolépticos en el tratamiento del dolor<sup>18</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis analgésica (mg/día)</b>	<b>Sedación</b>	<b>Síntomas vegetativos</b>
<b>Clorpromazina</b>	25-500	+++	+++
<b>Levomepromazina</b>	10-500	+++	+++
<b>Haloperidol</b>	0,5-30	++	+
<b>Flufemazina</b>	1-10	+	+



Tabla 15: Antiespasmódicos en el tratamiento del dolor <sup>18</sup>.

Fármaco	Dosis analgésica inicial (mg/día)	Mantenimiento (mg/día)
Baclofeno	5-15	30-75
Ciclobenzaprina	10-30	30-60
Metocarbamol	380-2.280	2.280-4.560

Tabla 16 : Enfoque analgésico y características del dolor agudo y crónico <sup>16, 21</sup>.

	<b>Dolor agudo</b>	<b>Dolor crónico</b>
<b>Duración</b>	transitoria	persistente
<b>Significado</b>	positivo	positivo/negativo
<b>Aspectos concomitantes</b>	dilatación pupilar aumento sudoración taquicardia aumento de sangre en músculos y vísceras	alteración del sueño anorexia disminución libido estreñimiento cambios de personalidad inhibición en el trabajo
<b>Alivio</b>	rápido/corto	lento y duradero
<b>Duración analgesia</b>	horas/días	todo el tiempo posible
<b>Dosis analgésicos</b>	estándar	individualizada
<b>Vía analgésicos</b>	parenteral/oral	oral/rectal
<b>Pauta</b>	horaria y a demanda	horaria
<b>Analgesia rescate</b>	sistemática	sistemática
<b>Psicotropos</b>	aisladamente	frecuentes
<b>Sedación</b>	posible/deseable	no deseable
<b>Tolerancia</b>	rara	puede darse
<b>Componente psicológico</b>	no muy importante	muy importante

Tabla 17. Derivados de las BZD comercializados en España <sup>23</sup>.

<b>N. genérico</b>	<b>N. Comercial</b>	<b>N. genérico</b>	<b>N. comercial</b>
<b>Alprazolam</b>	Trankimazin ♣	<b>Halacepam</b>	Alapryl
<b>Bentacepam</b>	Tiadipona	<b>Ketazolam</b>	Marcen
<b>Bromacepam</b>	Lexatin	<b>Loprazolam &amp;</b>	Somnovit
<b>Brotizolam</b>	Sintonal	<b>Loracepam</b>	Orfidal
<b>Camacepam</b>	Albego	<b>Lormetacepam &amp;</b>	Noctamid
<b>Clobazam</b>	Noiafren	<b>Medacepam</b>	Nobrium
<b>Clonacepam*</b>	Rivotril	<b>Midazolam &amp;</b>	Dormicum
<b>Cloracepato</b>	Tranxilium	<b>Nitracepam &amp;</b>	Mogadon
<b>Clordiacepóxido</b>	Librium	<b>Oxacepam</b>	Adumbran
<b>Clortiacepam</b>	Distensan	<b>Oxazolam</b>	Hializan
<b>Cloxazolam</b>	Betavel	<b>Pinacepam</b>	Duna
<b>Diacepam</b>	Valium	<b>Pracepam</b>	Dimetrin
<b>Flumaceni#</b>	Anexate	<b>Quacepam</b>	Quiedorm
<b>Flunitracepam&amp;</b>	Rohipnol	<b>Temacepam &amp;</b>	Levanxol
<b>Fluracepam &amp;</b>	Dormodor	<b>Triazolam &amp;</b>	Halcion

\* recomendado como antiepiléptico

& recomendado como hipnótico

# antagonista

♣ existe como genérico

Tabla 18. Características farmacocinéticas de algunas benzodiazepinas<sup>23, 25, 34</sup>.

<b>VIDA MEDIA</b>	<b>f</b>	<b>t1/2</b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>Vd</b>	<b>Unión a prot</b>	<b>Dosis equiv</b>
	(%)	(h)	(h)	(l/kg)	(%)	(mg)
<b>LARGA</b>						
<b>Clobazam</b>	87	9-30	1-4	0,8-1,8	83	10
<b>Cloracepato</b>	90	24-60	0,9	0,2-0,5	82	7,5
<b>Clordiacepóxido</b>	100	6-28	1-4	0,2-0,6	96	12,5
<b>Diacepam</b>	100	20-100	1	0,9-2	98	5
<b>Flunitracepam</b>	85	15-30	1	2,7-3,9	77	1
<b>Fluracepam</b>	90	40-100	1	3-4	96	15
<b>Nitracepam</b>	80	18-31	1	1,5-2,7	86	5
<b>Quacepam</b>	95	40-53	1,5		>90	15
<b>INTERMEDIA</b>						
<b>Alprazolam</b>	>90	6-20	<2	0,6-0,8	68	0,25
<b>Bromacepam</b>		10-20	1-4		70	6
<b>Brotizolam</b>	85	3-7,9	1	0,7	90	0,5
<b>Ketazolam</b>	90	6-25	2		96	7,5
<b>Loracepam</b>	93	9-22	2	0,7-1	90	0,5
<b>Lormetacepam</b>		8-10	1-2			1
<b>Oxacepam</b>	90	4-13	2-4	0,4-0,8	95	5?
<b>Temacepam</b>	100	8-12	0,8-2,5	0,7-1,3	96	
<b>CORTA</b>						
<b>Flumazenil</b>		0,8-0,9	0,3	0,9-1	50	
<b>Midazolam</b>		1,3-3,1	0,3	0,5-1,7	96	7,5
<b>Triazolam</b>	60	2,2	1,2	0,7-1,5	79	0,5

f: biodisponibilidad; t1/2: semivida de eliminación; T<sub>max</sub> : tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima; Vd: volumen aparente de distribución.

Tabla 19. Clasificación de los BNM<sup>2, 32</sup>.

---

**DESPOLARIZANTES**

Duración de acción corta: **succinilcolina**

**NO DESPOLARIZANTES**

**Bencilisoquinolinas**

Duración de acción corta: **mivacurio.**

Duración de acción intermedia: **atracurio, cis-atracurio**

Duración de acción larga: **doxacurio**

**Esteroides**

Duración de acción intermedia: **vecuronio, rocuronio**

Duración de acción larga: **pancuronio, pipecuronio**

---

Tabla 20. Interacciones de los BNM <sup>2, 32</sup>.

<b>Aumento de la sensibilidad</b>	
<b>Fármacos</b>	<b>Situaciones clínicas</b>
<i>Anestésicos</i>	<i>Enfermedades neuromusculares</i>
Inhalatorios	Miastemia gravis
Intravenosos	Guillain-Barré
Locales	Sd de Eaton-Lambert
<i>Antibióticos</i>	Distrofia muscular
Aminoglicosidos	ELA
Vancomicina	Parálisis periódica familiar
Teraciclina	<i>Acidosis respiratoria</i>
Clindamicina	<i>Hipotermia</i>
<i>Antiarrítmicos</i>	<i>Hipopotasemia</i>
Quinidina	<i>Hiponatremia</i>
Procainamida	<i>Hipocalcemia</i>
Calcioantagonistas	<i>Hipermagnesemia</i>
Betabloqueantes	<i>Insuficiencia hepática</i>
<i>Antineoplásicos</i>	<i>Insuficiencia renal</i>
<i>Diuréticos</i>	
<i>Inmunosupresores</i>	
<i>Litio</i>	
<i>Esteroides</i>	
<i>Cimetidina</i>	
<b>Disminuyendo su sensibilidad</b>	
<i>aminofilina</i>	<i>quemaduras</i>
<i>teofilina</i>	<i>trauma masivo</i>
<i>fenitoina</i>	<i>lesiones desmielinizantes</i>
<i>carbamecequina</i>	<i>inmovilización prolongada</i>
	<i>estados edematosos</i>

Tabla 21. Farmacodinámica de los BNM <sup>32</sup>.

<b>BNM</b>	<b>tiempo de intubación (min)</b>	<b>duración clínica (min)*</b>	<b>duración de acción (min)**</b>
<b>ACCIÓN CORTA</b>			
<b>Succinilcolina</b>	1	5-10	12-15
<b>Mivacurio</b>	2-2,5	15-20	25-30
<b>ACCIÓN INTERMEDIA</b>			
<b>Atracurio</b>	3	20-30	60-65
<b>Vecuronio</b>	3	20-30	45-55
<b>Rocuronio</b>	1,5	30-40	70-80
<b>ACCIÓN LARGA</b>			
<b>Doxacurio</b>	5	80-90	120-150
<b>Pancuronio</b>	4-5	90-115	160-180
<b>Pipecuronio</b>	3-4	80-110	130-160

\* tiempo desde la administración de la primera dosis hasta una recuperación del 25% de la primera respuesta del tren de cuatro. \*\* tiempo desde la administración de la primera dosis hasta una recuperación del 90-95% de la primera respuesta del tren de cuatro.

Tabla 22. Recomendaciones de uso de los BNM en determinadas situaciones clínicas <sup>32</sup>.

<b>Situación clínica</b>	<b>succinilcolina</b>	<b>atracurio</b>	<b>rocuronio</b>	<b>pancuronio</b>
	<b>mivacurio</b>	<b>vecuronio</b>	<b>doxacurio</b>	<b>pipecuronio</b>
<b>Intubación</b>	X	X		X
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>			X	
<b>cardiopatía isquémica</b>				X
<b>Insuficiencia renal</b>		X	X	
<b>Insuficiencia hepática</b>		X	X	X
<b>Insuficiencia hepatorenal</b>		X	X	
<b>Edad avanzada</b>			X	X
<b>Asmático</b>			X	X



Tabla 23. Dosificación de los BNM <sup>2, 32</sup>.

<b>BNM</b>	<b>1ª dosis (mg/Kg)</b> <b>Intubación</b>	<b>dosis sucesivas</b> <b>(mg/Kg)</b>	<b>infusión continua</b> <b>(mg/Kg/h)</b>
<b>ACCIÓN CORTA</b>			
<b>Succinilcolina</b>	1-1,5		
<b>Mivacurio</b>	0,15-0,2	0,03-0,04	0,3-0,6
<b>ACCIÓN INTERMEDIA</b>			
<b>Atracurio</b>	0,5-0,6	0,1-0,2	0,3-0,6
<b>Cis-atracurio</b>	0,1-0,2	0,02-0,04	0,1-0,2
<b>Vecuronio</b>	0,1-0,15	0,025	0,07-0,1
<b>Rocuronio</b>	0,6	0,15	0,48-0,54
<b>ACCIÓN LARGA</b>			
<b>Doxacurio</b>	0,05	0,01-0,015	*
<b>Pancuronio</b>	0,1-0,15	0,02-0,025	*
<b>Pipecuronio</b>	0,08-0,1	0,02	*

\* no recomendado en infusión continua por su largo tiempo de acción.

## CUESTIONARIO 1

### Preguntas (sólo una respuesta es correcta):

#### 1.- Con respecto a la analgesia, sedación y relajación neuromuscular, no es correcto que:

- a) su administración en cuanto a las características del fármaco, dosis y ritmo debe individualizarse para cada paciente.
- b) suele ser necesaria en la mayoría de las situaciones que requieren una intervención urgente
- c) los fármacos analgésicos pueden ser clasificados en no narcóticos, narcóticos y coadyuvantes-coanalgésicos
- d) una premisa fundamental en cuanto a su uso, es el utilizar un amplio número de fármacos para obtener una correcta sedación y analgesia
- e) provocan en el enfermo menor discomfort, proporciona una ayuda para la curación y hacen posible actos que de otra forma no se podrían realizar

#### 2.- ¿Cual de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a) el daño tisular estimula las terminaciones nerviosas (propiceptores) transmitiendo la información dolorosa a través de fibras nerviosas cuyos cuerpos neuronales se sitúan en asta anterior de la médula espinal
- b) el sistema medial es el principal y de transmisión más rápida
- c) el dolor es modulado en el asta posterior por mecanismos de control inhibitorio o amplificadores
- d) los procesos emocionales y cognitivos no tienen ningún papel modulando la intensidad del dolor
- e) es fundamental que el estímulo lesivo active directamente el nociceptor, jugando un escaso papel la liberación local de mediadores

#### 3.- De los fármacos que se citan a continuación hay uno que no pertenece al grupo de analgésicos no narcóticos:

- a) ácido acetil salicílico
- b) naproxeno
- c) tramadol
- d) ketorolaco
- e) todas son correctas

**4.- En cuanto a los efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos, es cierto que:**

- a) la reacciones de hipersensibilidad son las más frecuentes
- b) para evitar la toxicidad gastrointestinal habrá que realizar siempre profilaxis farmacológica con misoprostol, ranitidina, famotidina u omeprazol
- c) la toxicidad renal suele ser por idiosincrasia
- d) favorece la toxicidad hepática su empleo en artritis crónica juvenil y lupus eritematoso sistémico
- e) no juegan un papel etiológico evidente en el síndrome de Reye

**5.- ¿En que tipo de dolor utilizaría con total seguridad un analgésico opioide?:**

- a) dolor de espasmo muscular
- b) dolor visceral
- c) dolor inflamatorio
- d) dolor de estreñimiento
- e) dolor central o neuropático

**6.- Con respecto a los analgésicos narcóticos, señale la respuesta correcta:**

- a) se consideran potentes la codeína, dextropropoxifeno y tramadol
- b) fentanilo, codeína y tramadol son agonistas parciales
- c) naloxona y naltrexona son antagonistas
- d) buprenorfina es un agonista-antagonista
- e) pentazocina es un agonista puro

**7.- ¿Cual de los siguientes narcóticos utilizaría de primera elección en un paciente inestable hemodinámicamente con hiperreactividad de la vía aérea e insuficiencia renal?**

- a) morfina
- b) meperidina
- c) fentanilo
- d) tramadol
- e) buprenorfina

**8.- En cuanto a los fármacos coadyuvantes y coanalgésicos, señalar la respuesta correcta:**

- a) su prescripción debe ser rutinaria
- b) los antidepresivos junto con los corticoides y los anticonvulsivantes son los más usados
- c) las sales de litio no están incluidas en este grupo
- d) los ansiolíticos se usarán de forma rutinaria pues pueden ser retirados bruscamente si fuera preciso
- e) la calcitonina no está incluida en este grupo

**9.- En el enfoque analgésico y las características del dolor agudo y crónico, tendremos en cuenta:**

- a) la duración del dolor agudo puede ser transitoria, persistente o crónica
- b) frecuentemente en el dolor crónico suele aparecer dilatación pupilar, aumento de la sudoración y taquicardia
- c) la pauta para la administración de analgésicos será horaria y a demanda tanto en el dolor agudo como en el crónico
- d) la vía de administración de elección será parenteral/oral en el dolor crónico y oral/rectal en el agudo
- e) la dosis de analgésicos en el dolor agudo debe ser estándar mientras que en el crónico debe ser individualizada

**10.- ¿Cual de las siguientes asociaciones no se deben realizar?:**

- a) naproxeno, amitriptilina, morfina
- b) ketorolaco, tramadol, clonacepam
- c) sulindac, fentanilo, fenitoina
- d) tramadol, codeina, carbamacepina
- e) todas son correctas

**11.- En relación a las escalas del nivel de sedación, señalar la opción incorrecta:**

- a) en la escala de Cook y Palma se valora la apertura de los ojos, la respuesta a maniobras de enfermería, tos y respiración
- b) en la escala de Ramsay Hunt se puede valorar al enfermo tanto despierto como inconsciente
- c) en pacientes en coma barbitúrico, el método de monitorización ideal es el electroencefalograma
- d) la escala del coma de Glasgow es una escala de valoración de sedación
- e) todas son correctas

**12.- Si decidimos administrar benzodiazepinas a una enferma, deberemos tener en cuenta:**

- a) si padece una enfermedad hepática, por ejemplo cirrosis
- b) la edad y el peso corporal
- c) que tenga hipoalbuminemia
- d) que este tomando estrógenos
- e) deberemos tener en cuenta todas estas circunstancias

**13.- Señale la respuesta incorrecta respecto a flumazenil:**

- a) es un antagonista puro de las benzodiazepinas
- b) se fija al receptor produciendo las mismas acciones que las demás benzodiazepinas
- c) no tiene ningún efecto sobre el canal del cloro
- d) su acción se realiza por desplazamiento competitivo de las benzodiazepinas de sus receptores
- e) no producen interferencias farmacocinéticas con las demás benzodiazepinas

**14.- Los efectos significativos de las benzodiazepinas se deben a sus acciones sobre el sistema nervioso central, señalar lo incorrecto:**

- a) la secuencia de sus efectos está en relación con el número de receptores ocupados
- b) no originan un estado anestésico general verdadero
- c) los efectos no son dosis dependientes
- d) disminuyen el consumo de O<sub>2</sub> cerebral
- e) pueden producir disminución de la presión intracraneal

**15.- ¿Que fármaco elegiría como de elección para sedar a un paciente con traumatismo craneoencefálico?:**

- a) midazolam
- b) morfina a dosis bajas
- c) diacepam a dosis altas
- d) propofol
- e) ninguno de los anteriores

**16.- Señalar lo incorrecto sobre etomidato:**

- a) se puede usar para sedación prolongada
- b) tiene acción ultracorta
- c) altera la esteroidogénesis
- d) se ha constatado aumento de la mortalidad tras su uso en politraumatizados
- e) útil en cardioversión

**17.- Señalar lo correcto sobre ketamina:**

- a) útil en el estatus asmático
- b) muy usada para analgesia
- c) produce marcada depresión respiratoria
- d) indicada en cardiopatía isquémica
- e) produce hipnosis de larga duración

**18.- Señalar lo correcto sobre clonidina:**

- a) es un alfa 2 agonista central
- b) se ha usado para prevenir cuadros de privación de opioides y alcohol
- c) produce hipertensión arterial
- d) todas son correctas
- e) son correctas a y b

**19.- Señalar lo correcto sobre clorometiazol:**

- a) es un derivado de la vitamina B<sub>1</sub>
- b) por vía intravenosa se usa a concentraciones al 8%
- c) no produce adicción
- d) por vía intravenosa se puede usar de forma ambulatoria
- e) reseca las mucosas salivar, nasal y bronquial

**20.- Señalar lo incorrecto sobre oxacepam:**

- a) es una benzodiazepina de vida media intermedia
- b) útil en ancianos
- c) Adumbran es su nombre comercial
- d) presenta una unión a proteínas plasmáticas alta (alrededor del 95%)
- e) no se debe usar en hepatopatias

**21.- En relación a midazolam:**

- a) se metaboliza en el hígado
- b) disminuye la tensión arterial y aumenta la frecuencia cardiaca al disminuir las resistencias periféricas
- c) tiene una vida media corta pero en infusión continua se alarga su vida media
- d) uno de los mejores fármacos para sedación
- e) todo es correcto

**22.- ¿Que condiciones se deben dar para usar un bloqueante neuromuscular?:**

- a) el paciente debe estar analgesiado
- b) el paciente debe estar profundamente sedado
- c) el paciente debe tener asegurada la función respiratoria
- d) todas son ciertas
- e) solo es cierta b y c

**23.- ¿Que características pertenecen a los relajantes no despolarizantes?:**

- a) la estructura química es semejante a la acetilcolina
- b) se producen fasciculaciones al usarla
- c) el bloqueo neuromuscular no se suprime con anticolinesterásicos
- d) el potasio antagoniza sus efectos
- e) producen tolerancia

**24.- ¿Para que se recomienda el empleo de la succinilcolina?:**

- a) intubación
- b) en inestabilidad hemodinámica o cardiopatía isquémica
- c) en insuficiencia renal o hepática
- d) en a y b
- e) en edad avanzada

**25.- Entre los efectos secundarios de los bloqueantes neuromusculares no se encuentran:**

- a) retención de secreciones
- b) mayor riesgo de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar
- c) debilidad muscular prolongada
- d) insuficiencia renal
- e) ulceraciones, necrosis y lesiones nerviosas por presión

**Respuestas:**

- |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1-d  | 2-c  | 3-c  | 4-d  | 5-b  | 6-c  | 7-c  | 8-b  | 9-e  | 10-d |
| 11-d | 12-e | 13-b | 14-c | 15-d | 16-a | 17-a | 18-e | 19-a | 20-e |
| 21-e | 22-d | 23-d | 24-a | 25-d |      |      |      |      |      |



## CUESTIONARIO 2

### Preguntas (sólo una respuesta es correcta):

1. Para valorar el dolor en un paciente consciente y colaborador se pueden utilizar diferentes escalas. Indique cual de las siguientes no es correcta:
  - A. Escala visual-analógica.
  - B. Escala verbal.
  - C. Escala de sedación de Ramsay.
  - D. Escala numérica.
  - E. Escala de colores.
2. La Morfina es un analgésico opioide, caracterizandose por absorberse bien por todas la vías excepto:
  - A. Vía oral.
  - B. Vía Intramuscular.
  - C. Vía Intravenosa.
  - D. Vía Transdérmica.
  - E. Vía subcutánea
3. La Morfina se caracteriza por presentar como efecto Cardiovascular más importante la vasodilatación; bien directa o mediada por factores como la liberación de histamina. Lo cual hace que la evitemos:
  - A. Infarto agudo de miocardio con estabilidad hemodinámica.
  - B. Edema agudo de pulmon con estabilidad hemodinámica
  - C. Enfermos amáticos.
  - D. Dolor postraumático con estabilidad hemodinámica.
4. Cual de los siguientes fármacos no poseen propiedades sedantes:
  - A. Ketamina .
  - B. Levomepromacina
  - C. Diacepam
  - D. Naproxeno.
  - E. Clorpromacina.

5. Cuál de los siguientes fármacos es un AINE de elección en pacientes anticoagulados:
  - A. AAS.
  - B. Indometacina.
  - C. Nabumetona.
  - D. Diclofenaco.
  - E. Diflunisal.
  
6. Indicar cual de los siguientes Bloqueantes neuromusculares pertenece al Grupo de los despolarizantes :
  - A. Mivacurio
  - B. Succinilcolina.
  - C. Atracurio.
  - D. Pancuronio.
  - E. Vecuronio.
  
7. En los pacientes con sedación o coma inducido por barbitúricos, el método de monitorización ideal es:
  - A. Escala de Cook y Palma.
  - B. Escala verbal.
  - C. Escala Ramsay-Hunt.
  - D. El electroencefalograma.
  - E. Escala analógica-visual.
  
8. El sedante ideal debería cumplir entre otros los siguientes requisitos excepto:
  - A. Acción rápida.
  - B. Vida media larga.
  - C. Ser potente.
  - D. Alto índice terapéutico.
  - E. Ser hidrosolubles.

9. Aunque no existe el sedante ideal cual de los siguientes fármacos reúne las mejores características:
- A. Salsalato.
  - B. Etomidato.
  - C. Propofol.
  - D. Ketamina.
  - E. Metadona.
10. Respecto a la succinilcolina señalar la respuesta correcta:
- A. Es un bloqueante neuromuscular no despolarizante.
  - B. Su única indicación es la intubación.
  - C. Indicado en grandes quemados.
  - D. Duración de la acción mayor a 1 hora.
  - E. Indicado en las lesiones por aplastamiento.
11. Cual de los siguientes bloqueantes neuromusculares no se caracteriza por tener una duración de acción intermedia:
- A. Atracurio.
  - B. Mivacurio.
  - C. Vecuronio
  - D. Cis-Atracurio.
  - E. Todas son verdaderas.
12. Los opioides se pueden clasificar según su potencia analgésica, señalar cual de los siguientes pertenece al grupo de los potentes:
- A. Codeína.
  - B. Dextropropoxifeno.
  - C. Oxidona.
  - D. Fentanilo.
  - E. Tramadol.

13. Cual de los siguientes fármacos utilizados en la sedación se caracteriza por tener propiedades analgésicas:
- A. Etomidato.
  - B. Ketamina.
  - C. Propofol.
  - D. Midazolam.
  - E. Alprazolam.
14. Dado que el despertar en pacientes sedados con Propofol, a dosis habituales ocurre entre 2 y 10 minutos después de su supresión, puede ser muy útil para el seguimiento neurológico de los pacientes con:
- A. Inestabilidad hemodinámica.
  - B. Hipovolemia.
  - C. Traumatismo craneoencefálico.
  - D. Grandes pérdidas sanguíneas.
  - E. Grandes quemados.
15. Cuál de los siguientes analgésicos no narcóticos no pertenece al grupo de los derivados de ácido acético:
- A. Indometacina.
  - B. Diclofenaco.
  - C. Ibuprofeno.
  - D. Ibufenaco.
  - E. Sulindac
16. Cual de la siguientes benzodiazepinas no posee una vida media larga:
- A. Midazolam.
  - B. Cloracepato.
  - C. Fluracepam
  - D. Clordiazepóxido.
  - E. Diacepam.

17. Cual de los siguientes opioides es un agonista puro:
- A. Pentazocina.
  - B. Buprenorfina.
  - C. Morfina.
  - D. Naloxona.
  - E. Butorfanol.
18. Los analgésicos no narcóticos tienen las siguientes indicaciones, excepto:
- A. Dolor de carácter leve-moderado, preferiblemente de origen antiinflamatorio.
  - B. Dolor visceral.
  - C. Dismenorrea.
  - D. Dolor postoperatorio.
  - E. Traumatizados conscientes.
19. Dentro de las normas generales en el uso de los Opiáceos señalar la verdadera:
- A. La dosis eficaz de Morfínicos en el dolor no hay que ajustarla progresivamente.
  - B. Esta indicado la asociación de un agonista-antagonista a un agonista puro (codeína, tramadol,morfina...), sin riesgo de síndrome de abstinencia.
  - C. No está indicada la adicción de AINES y psicotropos a los opiáceos.
  - D. Se deben contrarestar los efectos adversos como: Nauseas, Retención Urinaria etc.
  - E. Es efectiva la asociación de un opioide débil a otro de mayor potencia analgésica.
20. Cual de los siguientes opiáceos tiene menor repercusión sobre el esfínter de Oddi:
- A. Morfina.
  - B. Pentazocina.
  - C. Naloxona.
  - D. Meperidina.
  - E. Alfentanilo.

21. Los antiinflamatorios no esteroideos presentan una serie de características, dentro de las más relevantes, señalar la falsa:
- A. Presentan efecto analgésico y antipirético, algunas propiedades antiinflamatorias.
  - B. Mecanismo nociceptivo en terminaciones sensitivas periféricas, también determinado efecto central.
  - C. Afectan intensamente el nivel de conciencia.
  - D. Buena relación Dosis-respuesta.
  - E. Su principal indicación es el dolor de intensidad leve-moderada.
22. Si necesitara elegir un AINE , sobre todo buscando su acción antiinflamatoria, cual de los siguientes fármacos elegiría:
- A. Paracetamol.
  - B. Metamizol.
  - C. Codeína.
  - D. Ketamina.
  - E. Diclofenaco.
23. De los siguientes AINES cuál presenta mayor acción hipotensora si se utiliza vía endovenosa rápida:
- A. Ketorolaco.
  - B. Proparacetamol.
  - C. Metamizol.
  - D. Naproxeno.
  - E. Diclofenaco.
24. Las Indicaciones de los opiáceos son todas las siguientes, excepto:
- A. Angor inestable, IAM.
  - B. Dolor vascular isquémico.
  - C. Dolor visceral.
  - D. Urgencias de dolor canceroso.
  - E. Dolor de lucha intestinal.

25. Para valorar el grado de dolor en niños muy pequeños y conscientes se puede utilizar una de las siguientes medidas:

- A. Escala verbal.
- B. Obteniendo información escrita.
- C. Escala analógico visual basada en escalas de colores.
- D. Escala analógico visual basada en caras (muestra desde una cara sonriente hasta otra con marcado sufrimiento y llanto).
- E. Escala del dolor de Anderesen.

**Respuestas:**

1-c    2-c    3-c    4-d    5-d                  6-b    7-d    8-b    9-c    10-b  
11-b    12-d    13-b    14-b    15-c                  16-a    17-c    18-b    19-d    20-d  
21-c    22-d    23-c    24-e    25-d