

Tratamiento de la ansiedad preoperatoria

Acosta M.¹; Concepción L.²; Rodríguez A.².

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria.

² Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín

Resumen:

La ansiedad preoperatoria es una entidad que se presenta con frecuencia en los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. La práctica diaria indica que no se trata convenientemente, ya que los pacientes llegan a quirófano muy angustiados y sin haber descansado en la noche previa a la intervención, lo que dificulta las maniobras preanestésicas, anestésicas y la fase de recuperación postanestésica.

Se analizan las propiedades farmacocinéticas y perfil farmacodinámico de la gran mayoría de benzodiazepinas comercializadas para la vía oral en el mercado español con la finalidad de encontrar la más adecuada para su uso en esta entidad.

Dada las características especiales que entraña su uso en este tipo de pacientes (inducción anestésica la mañana siguiente) y sobre la base de sus perfiles farmacocinéticos y otras consideraciones de interés, se estima que los más adecuados para el tratamiento de esta entidad clínica son el lorazepam en dosis de 2-4 mg y el oxazepam en dosis de 15 mg, ambos en una sóla toma antes de acostarse y separados en más de dos horas de la ingesta alimenticia.

Palabras clave. Ansiedad preoperatoria. Benzodiazepinas. Insomnio.

Anestesia. Lorazepam. Oxazepam.

Introducción

La ansiedad preoperatoria es una entidad que se presenta en los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. En términos patológicos, la ansiedad puede describirse como la vivencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro y de alteración del equilibrio psicósomático en ausencia de un peligro real o, por lo menos, desproporcionado en relación con el estímulo desencadenante?. En ella coexisten, en proporción diversa, varios componentes:

- Un sentimiento intenso de aprensión, temor o angustia, frente a algo que se valora como amenazante.
- Un estado de irritabilidad que puede llegar a la pérdida

de la capacidad de concentración, y por último

- Un conjunto de síntomas somáticos variables como sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefaleas, mialgias, insomnio, molestias digestivas, etc.

Este cuadro es muy común en los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento anestésico para ser intervenidos. Su presencia indica que no se trata de forma conveniente. Los pacientes, a menudo, sufren noches interminables, presas del nerviosismo y del consecuente insomnio. El cansancio y malestar que este trastorno les produce hace que sean más difíciles de manejar y respondan peor a maniobras pos-

teriores, tanto preanestésicas y anestésicas como en la fase de la recuperación postanestésica.

La diferenciación actual de distintos tipos de insomnio ha permitido establecer que no todos los fármacos que habitualmente se usan van bien para todas las circunstancias. Además, en determinados casos, algunos hipnóticos pueden estar contraindicados?.

Parece evidente que este trastorno debe tratarse, y para ello se cuenta con una gran batería de fármacos ansiolíticos. Aunque fármacos hipnóticos puros como zolpidem y zopiclona no son completamente descartables, se optará por los fármacos ansiolíticos, ya que muchos de ellos presentan también propiedades hipnóticas y se pueden manejar con mucha seguridad.

Los fármacos ansiolíticos, desde un punto de vista funcional¹, los podemos clasificar como:

- Los que producen, además, un efecto sedante-hipnótico: **benzodiazepinas, barbitúricos y meprobamato**
- Los agonistas parciales de los receptores 5-HT_{1A}: **buspirona, ipsapirona y gepirona**
- Los que producen, además, un bloqueo de algún componente vegetativo como los **antihistamínicos, neurolépticos, antidepressivos y bloqueantes beta-adrenérgicos**.

Enseguida se advierte que los fármacos del último grupo no son los más adecuados, ya que muchos de ellos se utilizan cuando es necesario tratar la patología de base que provoca la ansiedad. Los fármacos del grupo b tienen dos inconvenientes importantes, por un lado, el inicio de su efecto tarda aproxima-

Correspondencia:

Dr. Aurelio Rodríguez Pérez
Servicio de Anestesiología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín
Bco de la Ballena, s/n - 35020 Las Palmas de Gran Canaria

damente dos semanas en aparecer, y por el otro que no son eficaces en pacientes que ya han sido tratados con benzodiazepinas.

Por último, los fármacos del grupo a) son los más adecuados, descartando a los barbitúricos y el meprobamato por sus efectos adversos importantes, toxicidad elevada por sobredosis, y por ser inductores enzimáticos del metabolismo de múltiples fármacos.

Las benzodiazepinas

Son un grupo farmacológico amplio pero homogéneo, en el que las sustancias activas derivan de distintas sustituciones sobre el anillo benzodiazepínico (Figura 1). Todos los principios activos ejercen las mismas acciones farmacológicas, presentando tan solo variaciones cuantitativas condicionadas por sus propiedades farmacocinéticas. Las sustituciones en el anillo benzodiazepínico provocan cambios en el espectro farmacológico relativo, en la potencia farmacológica y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del producto y en la duración del efecto².

Acciones Farmacológicas

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiolisis, sedación, hipnosis, amnesia, sueño, efectos anticonvulsivantes y cierto grado de miorelajación central. Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades cinéticas, pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica. De todos modos, el excesivo número de productos existentes en el mercado, invita a exagerar propiedades y extremar conveniencias clínicas.

Farmacocinética

Son sustancias liposolubles, de carácter básico, que se alteran con la luz. Todas las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral, aunque unas lo hacen más rápidamente que otras dependiendo de su grado de liposolubilidad. El equilibrio entre el plasma y el cerebro se alcanza rápidamente ya que todas son suficientemente liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica, por lo que en dosis úni-

ca, el comienzo del efecto y el tmáx (tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima) dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción³.

Se unen en una proporción elevada (aproximadamente en un 90%) al sitio II de la albúmina humana, pero su elevado volumen de distribución hace que su desplazamiento de las proteínas no tenga consecuencias prácticas salvo en situaciones muy especiales como en la insuficiencia renal severa y quemados. Se excretan por riñón, atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

Su metabolismo es muy complejo, las reacciones metabólicas principales son inicialmente las de oxidación por las oxidasas mixtas microsomales hepáticas (N-desalquilación e hidroxilación); unas pocas son metabolizadas por un tercer mecanismo: la nitrorreducción. Los productos derivados de esta primera fase metabólica, así como las que tienen grupos OH, son seguidamente conjugadas con glucurónico y sulfato para por fin ser eliminados por el riñón. A veces, los metabolitos hidroxilados y desalquilados son activos, algunos de ellos con semividas muy largas (hasta de 100 horas), superiores incluso a las del fármaco original. Por el contrario los derivados conjugados son inactivos y se excretan por orina como tales (oxacepam, lorazepam). La oxidación es una vía denominada "susceptible", ya que puede ser alterada por factores como la edad, la enfermedad hepática o los inhibidores metabólicos entre otros (cimetidina, omeprazol, estrógenos, etc.); sin embargo, estos factores ejercen efectos mínimos sobre los productos que se metabolizan por conjugación (lorazepam, oxacepam)?.

Todas estas características son las que hacen diferenciar a las benzodiazepinas entre derivados de larga y corta duración (tabla 1 y 2). Por otro lado, dado que la velocidad de las reacciones oxidativas disminuye con la edad, no es de extrañar que la acción de estos fármacos sea superior en personas ancianas y que en ellas sea más frecuente la aparición de somnolencia y confusión.

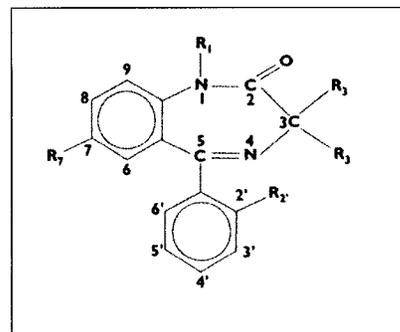


FIGURA 1
Estructura básica de las benzodiazepinas

Reacciones Adversas

Son muy conocidas, entre ellas destacan la sedación, somnolencia, ataxia, disartria, incoordinación motora o de respuesta verbal. Pueden producir amnesia. Suelen ser más frecuentes con los fármacos de vida media prolongada. La intensidad de estos efectos adversos es mayor en pacientes ancianos o debilitados y se manifiesta especialmente en horas de la mañana. La tolerancia a las benzodiazepinas confiere tolerancia cruzada a los barbitúricos y en cierto grado al etanol.

El número de reacciones paradjóicas, aunque son infrecuentes, aumenta en términos absolutos a medida que aumenta el consumo de estos fármacos. Se aprecian síntomas de hiperexcitabilidad, ansiedad, agitación, confusión, amnesia anterógrada, alteraciones afectivas (pánico o depresión), problemas de conducta y sonambulismo. Esta sintomatología es común a las benzodiazepinas pero se aprecia con mayor frecuencia en las de acción corta y entre éstas existe mayor preocupación con el triazolam, con el que aparece en mayor frecuencia de lo habitual.

Estaría contraindicado su uso en los casos de alergia conocida o sospechada a benzodiazepinas, en el glaucoma de ángulo cerrado, en la hipotonía muscular, miastenia gravis o estados comatosos. En los pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo podría constituir una contraindicación relativa. En el embarazo debe evitarse en el periodo de organogénesis, pues se sospecha la asociación de su administración con la aparición de labio leporino y paladar hendido en el recién nacido.

Acción corta	t ^{1/2}	Metab. activos	Absor. oral	Tmax(h)
Midazolam (dormicum®)	1-3	Sí	MR	0,3
Triazolam (halcyon®)	2-4	No	MR	1,2
Bentazepam (tiadipona®)	3-4,5	-	R	1
Brotizolam (sintonal®)	5	No	MR	1
Clotiazepam (distensan®)	5-6	No	MR	1
Loprazolam (sonmovit®)	7-8	Sí	R	
Oxazepam (adumbran®)	7-10	No	L	2-3
Lormetazepam (noctamid®)	10	-	MR	1-2
Lorazepam (orfidal®)	12	No	R	0,5-3
Alprazolam (trankimazín®)	11-13	Sí	MR	1-2

Acción corta	t ^{1/2}	Metab. activos	Absor. oral	Tmax(h)
Pinazepam (duna®)	15-17	Sí	MR	
Clobazam (noiafren®)	20	Sí	L	1-4
Flunitrazepam (rohipnol®)	15-24	No	MR	1
Clordiazepóxido (huberplex®)	7-28	Sí	L	1-4
Nitrazepam (serenade®)	25-30	No	R	1
Halazepam (alapryl®)	15-35	Sí	L	1-3
Diazepam (valium®)	15-60	Sí	MR	1
Quazepam (quiedorm®)	25-41	Sí	MR	1-2
Clorazepato (tranxilium®)	30-60	Sí	R	0,9
Ketazolam (sedotime®)	50-100	Sí	L	
Flurazepam (dormodor®)	51-100	Sí	MR	1
Clonazepam (rivotril®)	20-40	No	MR	1-2

t^{1/2}: vida media; **Metab. activos**: metabolitos activos; **Absorc.oral**: absorción oral; **tmax**: tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima; **MR**: muy rápida; **R**: rápida; **L**: lenta.

TABLA 1
Benzodiazepinas^{1,2,4,6,7,8}

Acción corta	t ^{1/2}	Metab. activos	Absor. oral	Tmax(h)
Pinazepam (duna®)	15-17	Sí	MR	
Clobazam (noiafren®)	20	Sí	L	1-4
Flunitrazepam (rohipnol®)	15-24	No	MR	1
Clordiazepóxido (huberplex®)	7-28	Sí	L	1-4
Nitrazepam (serenade®)	25-30	No	R	1
Halazepam (alapryl®)	15-35	Sí	L	1-3
Diazepam (valium®)	15-60	Sí	MR	1
Quazepam (quiedorm®)	25-41	Sí	MR	1-2
Clorazepato (tranxilium®)	30-60	Sí	R	0,9
Ketazolam (sedotime®)	50-100	Sí	L	
Flurazepam (dormodor®)	51-100	Sí	MR	1
Clonazepam (rivotril®)	20-40	No	MR	1-2

t^{1/2}: vida media; **Metab. activos**: metabolitos activos; **Absorc.oral**: absorción oral; **tmax**: tiempo al que se alcanza la concentración plasmática máxima; **R**: rápida; **L**: lenta

TABLA 2
Análogos de benzodiazepinas^{2,4,6}

Discusión

El marco de actuación puede ser el que sigue: paciente ingresado en un centro sanitario pendiente de ser intervenido al día siguiente. Presenta un cuadro ansioso secundario a su situación de stress y temor a la intervención. El paciente en la mañana de la intervención será premedicado con benzodiazepinas vía IV.

Se pretende que el paciente descanse en la noche previa a la intervención para hacerle ésta lo más llevadera posible y facilitar, además,

las maniobras preanestésicas, anestésicas y la fase de la recuperación postanestésica. Paciente que entra en quirófano desbordado por la ansiedad saldrá igualmente del quirófano, sólo que tendrá mayores alteraciones pasajeras de tipo cognitivo y conductual.

El ansiolítico que se le proporcionará deberá tener las siguientes propiedades:

- Que sea capaz de mitigar los síntomas de la ansiedad

- Que sea capaz de inducir sueño durante 6-8 horas.
- Que no produzca somnolencia a la mañana siguiente.
- Que no se acumule durante largo tiempo en el organismo para que no interfiera con los fármacos anestésicos.
- Que no se afecte de forma importante su farmacocinética en presencia de insuficiencia renal o hepática moderada
- Que no se deriven efectos adversos importantes de su uso.

Si se atiende a las propiedades farmacocinéticas de las distintas benzodiazepinas, hay dos que destacan por la posibilidad de poder brindar, de antemano, las características que deseamos: son el lorazepam (orfidal®, idalprem®) y el oxazepam (adumbran®).

Ambos fármacos son ansiolíticos-hipnóticos, presentan una biodisponibilidad casi completa y una velocidad de absorción relativamente alta con lo que sus efectos son muy rápidos. Debido a su vida media intermedia (7-12 h), proporcionan un descanso entre 6-8 horas. Tanto el oxazepam como el lorazepam, se metabolizan a derivados inactivos y sin afectar al sistema de oxidasas microsomales hepáticas, lo que los hace ideales en cuanto a no verse afectados por las variadas interacciones a nivel de este sistema, tanto farmacológicas como alimentarias⁵⁻⁸ por último, debe resaltarse que en caso de que existiera una insuficiencia renal o hepática de base, no habría que modificar su posología a no ser que fuera en grado severo^{9,10}.

Todas estas características hacen pensar que serían dos fármacos muy aconsejables para el tratamiento de esta entidad. La pauta más adecuada para el lorazepam, en esta indicación, es de 2-4 mg en dosis única antes de acostarse, pudiendo reducirse en ancianos y pacientes muy debilitados a 1-2 mg⁹. Hay que reseñar en este punto, que cuando se pauta habitualmente se hace a dosis bajas debido a la confusión que presenta el hecho de que como ansiolítico es clásico utilizarlo en pauta de 1 mg / 8 h, además a esto se añade que algunas especialidades farmacéuticas de lorazepam en nuestro país no tienen registrada la indicación de hipnótico

co por lo que sus pautas posológicas sólo vienen adecuadas para el tratamiento de la ansiedad, creando una confusión importante.

En el caso del oxazepam se ha constatado en distintos estudios que la pauta ideal para esta indicación es de 15 mg antes de acostarse, aunque algunos autores afirman que se pueda aumentar hasta 50 mg si es necesario¹⁰.

Otro punto interesante en el manejo de las benzodiazepinas es su interacción con los alimentos. En al-

gunos estudios revisados⁸, la biodisponibilidad de las benzodiazepinas se vio influenciada por los alimentos de forma importante. En uno de estos estudios, la administración de flunitrazepam y loprazolam, dos horas después de la cena y una hora antes de acostarse, producía una disminución de sus concentraciones plasmáticas máximas en un 62% y 41%, respectivamente, además de observarse un retraso en la consecución de las concentraciones plasmáticas máximas. Por tanto, debe tenerse en

cuenta también que la administración de estas benzodiazepinas (y probablemente muchas más) después de la cena puede retrasar la inducción del sueño y disminuir sus efectos hipnóticos. Aún así, se trata de estudios pequeños para hacer extensivas estas limitaciones a todas las benzodiazepinas, precisándose investigaciones más amplias y que incluyan a un mayor número de benzodiazepinas para que pueda aportar un poco más de luz a esta compleja interacción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez J, Hurlé M.A., Monti J, Farmacología humana, 3ª ed, Barcelona, Masson, 1997,453-476.
2. San Román L, Martín M.L., Farmacología del Sistema Nervioso, 1ª ed, Barcelona, Acción Médica, 1998, 198-215.
3. Doménech J, Martínez J, Plá J, Biofarmacia, 1ª ed, Madrid, Síntesis,1998,449-450.
4. Manual de interacciones medicamentosas.1ª ed, Barcelona, JIMS, 1998.
5. Guía práctica del Sistema Nervioso Central 2000, 3ª Ed, Azanza, Madrid.
6. Kupferschmidt HHT, Ha HR, Ziegler WH, et al: "Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans", Clin Pharmacol Ther 58: 20-28, 1995.
7. Bareggi SR, Pirola R, Truci G, Leva S, Smirna S: "Effect of after dinner administration on the pharmacokinetics of oral flunitrazepam and loprazolam", J. Clin Pharmacol 1988; 28: 371-375.
8. MICROMEDEX .Healthcare Series. Monografía Lorazepam, Vol 106, 2001.
9. MICROMEDEX .Healthcare Series. Monografía Oxazepam, Vol 106, 2001.
10. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª ed, México D.F., McGraw-Hill, 1996, 1.824-1906.