



equisan.com

la clínica equina en la web

Numerosas entidades clínicas cursan con dolor y es un reto y una necesidad para el veterinario poder controlarlo o neutralizarlo, en primer lugar por nuestra propia misión, aliviando el sufrimiento; otras situaciones, en enfermedad crónica, donde aliviando el dolor podremos aumentar la vida útil y el rendimiento del animal, y nos encontraremos también en situaciones, donde el control del dolor será fundamental para permitir el manejo y la continuación de la terapia, pues situaciones de dolor visceral intenso, en las que el paciente se torna inmanejable, poniendo en peligro nuestra integridad y la suya propia e impidiendo cualquier posibilidad de terapia.

Por todo ello es necesario seguir en la búsqueda de analgésicos poderosos, que nos permitan combatir el dolor en sus diferentes manifestaciones, logrando con ello un alivio importante a nuestros pacientes y un mayor éxito en nuestra lucha contra la enfermedad.

Numerosos fármacos son capaces de alterar o eliminar el dolor y podemos emplearlos según las circunstancias, solos o en combinación con otras drogas.

Los tipos de fármacos que podemos emplear como paliativos del dolor son:

-Analgésicos del tipo A.I.N.E.S., fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, no esteroideos, con amplio uso tanto en el dolor musculoesquelético como en el visceral. Actúan en el punto de inflamación, interviniendo en la producción de prostaglandinas.

-Analgésicos opiáceos, en sus distintas variantes -agonistas puros, agonistas mixtos etc,- usados preferentemente para analgesia visceral o intraoperatoria, son hipnoanalgésicos, que actúan a nivel central, sobre los receptores del dolor, mimetizando la acción de los opiáceos endógenos. Son potentes analgésicos, pero presentan el inconveniente de afectar el sistema nervioso central, en general deprimiéndolo, aunque en algunos casos también excitándolo.

-Analgésicos del grupo alfa2 agonistas, fármacos que además de su poder sedante, ejercen una importante acción analgésica, también de preferencia visceral, inhibiendo a nivel central los receptores alfa2 adrenérgicos.

-Anestésicos locales, que son fármacos capaces de prevenir o anular el dolor al producir un bloqueo reversible de la conducción nerviosa, tienen uso limitado como analgésicos, pero en alguna situación clínica, son una herramienta importante en el control del dolor musculoesquelético.

-Neurolíticos, sustancias empleadas para alterar la conducción nerviosa, durante periodos prolongados de tiempo, en general son irritantes que alteran la vaina de mielina, impidiendo una normal transmisión del impulso nervioso, se emplean como paliativos del dolor en las afecciones crónicas del sistema musculoesquelético.

DOLOR.

Las sensaciones nociceptivas o de dolor se clasifican según su origen y propiedades en varias categorías.

Según su origen se clasifica en dolor visceral cuando se origina en las vísceras y en dolor somático cuando se sitúa en el soma. El dolor somático se puede clasificar en dolor superficial si procede de la piel, y dolor profundo cuando procede de músculos, huesos, articulaciones y tejido conectivo.

Según sus propiedades se puede clasificar en dolor rápido siendo éste una sensación muy localizada en la zona de origen, que desaparece rápidamente cuando el estímulo es eliminado y su transmisión es relativamente rápida. Por el contrario, el dolor lento aparece más retrasado en el tiempo y puede ser muy intenso y prolongado, se percibe de una forma más difusa y su transmisión es más lenta.

MECANISMO DE ACCIÓN

Tipos de nociceptores

Los receptores del dolor son los nociceptores, que codifican la intensidad del estímulo mediante un código de frecuencias de disparo de potenciales de acción. Sufren el proceso de sensibilización por el cual un estímulo de intensidad subumbral produce dolor y uno de intensidad umbral produce un dolor de mayor intensidad.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas ampliamente distribuidas en la piel; son abundantes en ciertos tejidos internos (tejido óseo, peritoneo, musculatura esquelética, superficies articulares, bóveda craneal y paredes arteriales) y muy escasos en el resto de tejidos internos.

Según la naturaleza del estímulo podemos clasificar a los nociceptores en:

Nociceptores polimodales q responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos de elevada intensidad. Están inervados por fibras del tipo C no mielinizadas.

Nociceptores mecanosensibles q sólo responden a estímulos mecánicos de elevado umbral. Están inervados por fibras del tipo A δ mielinizadas.

Estimulación de los nociceptores

Los receptores del dolor también poseen vías propias de transmisión diferenciadas de las q conducen otras sensaciones

Los nociceptores químicos son estimulados por numerosas sustancias químicas como:

Neurotransmisores: acetilcolina

Prostaglandinas: (PGE2)

Autocoides: Bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (5HT), histamina, iones potasio y enzimas proteolíticas.

Ácidos: ácido láctico

Citoquinas: Factor de necrosis tumoral, Interleucina 1, 6,8 y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Estas sustancias también disminuyen el umbral de excitabilidad de los otros dos tipos de nociceptores, los mecanosensibles y los termosensibles.

Los nociceptores mecánicos son estimulados por estrés, estiramiento, compresión y aplastamiento.

Los estímulos mecánicos actúan mediante la deformación de canales de membrana y los estímulos químicos y térmicos producen la activación de un canal iónico.

De este modo un estímulo térmico de elevada intensidad además de excitar a los nociceptores termosensibles a través del daño tisular paralelo, inducirá la liberación de sustancias químicas q excitarán a los nociceptores químicos y disminuirá el umbral de los mecano y termosensibles.

DOLOR VISCERAL

Las lesiones muy localizadas en una víscera no suelen producir dolor intenso, sin embargo una estimulación difusa de los nociceptores de una víscera producen dolor intenso.

No hay una relación entre la intensidad de la lesión y la del dolor que origina.

Las causas más frecuentes de dolor visceral son:

Isquemia tisular

Espasmo de la musculatura lisa de una víscera hueca (uréteres, vesícula biliar o intestino)

Distensión excesiva de una víscera hueca

Estímulos químicos como el ácido gástrico

Estados inflamatorios mediados por la liberación de sustancias químicas (bradicininas, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, histamina,...

Dolor referido: se produce cuando un dolor visceral verdadero además de producir una sensación dolorosa en la propia víscera, es percibido como dolor en una parte alejada de los tejidos que están produciendo esa sensación dolorosa. Esto es porque cuando se estimulan fibras de dolor visceral algunas de las señales pueden ser conducidas por neuronas de segundo orden que normalmente llevan señales nociceptivas cutáneas. Debido a esto el SNC interpreta q el dolor proviene de una zona superficial y no de una víscera.

VÍAS DE TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN SOMATOSENSORIAL

La información somática del tronco y las extremidades llega a la medula espinal a través de los nervios espinales, y la información visceral lo hace a través de los nervios del sistema nervioso autónomo. La información originada en la cabeza lo hace por los pares craneales q la conducen al tronco del encéfalo.

Las fibras sensitivas q llevan la información de origen visceral lo hacen por aferencias simpáticas y parasimpáticas. El simpático lleva las aferencias de las sensaciones viscerales y los nervios parasimpáticos transmiten las funciones reflejas y reguladoras de las vísceras.

La información de los receptores somatoviscerales del tronco y las extremidades es conducida por neuronas sensoriales primarias (con su cuerpo neuronal en los ganglios espinales) hasta la médula espinal y de aquí se conduce hasta el encéfalo.

OPIOIDES

Los fármacos opioides reducen la sensación de dolor. Son eficaces en casi todos los tipos de dolor agudo y crónico, aunque su eficacia con frecuencia es limitada en el dolor neuropático.

Existen tres tipos de receptores opiáceos, los receptores mu, kappa y delta. Se ha demostrado su existencia en el S.N.C y en otras áreas tales como estómago, intestino, médula suprarrenal, corazón, etc.

El efecto analgésico de los opioides se produce por la unión a estos receptores.

RECEPTORES MU:

Localizados principalmente en cerebro, y cuya estimulación causa analgesia supraespinal, depresión respiratoria, hipotermia y miosis, además de otros efectos como bradicardia, euforia y dependencia física.

RECEPTORES KAPPA:

Básicamente localizados en médula espinal que al ser estimulados dan como resultado analgesia, sedación y miosis, en ausencia de depresión respiratoria.

RECEPTORES DELTA:

Probablemente son los más importantes a nivel periférico, pero también pueden contribuir a la analgesia, existen pocos agonistas delta selectivos.

Existen otros dos receptores, Sigma y Epsilon. El primero actualmente es clasificado por la mayoría de los autores como un receptor no opioide; ya que parece que otros fármacos como la fenciclidina, también pueden actuar mediante este receptor y el segundo es causante de efectos aditivos sobre el Sigma durante los síndromes de abstinencia y dependencia a determinadas drogas del tipo morfínico.

Todos los fármacos opioides que presentan actividad agonista sobre los receptores μ son analgésicos y la mayor parte de los opioides utilizados en veterinaria son de este grupo.



CLASIFICACIÓN:

Los fármacos opioides se pueden clasificar según la selectividad por receptores y pueden ser activos en un, dos o todos los receptores.

La activación de un subtipo determinado de receptores por lo general se asocia a un perfil farmacológico en particular.

Generalmente los fármacos analgésicos más eficaces en la práctica clínica son los que actúan de forma selectiva sobre los receptores μ , algunos de ellos son morfina, metadona, oximorfona, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo y buprenorfina. El butorfanol, activo en los receptores μ , también tiene actividad significativa en los receptores kappa, y es muy usado en clínica.

Los opioides se clasifican también como agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas mixtos o antagonistas, lo que describe su capacidad para inducir una respuesta una vez que se une a un receptor. Los agonistas pueden inducir una respuesta máxima, lo que no pueden hacer los agonistas parciales, independientemente de la dosis, y los antagonistas que se unen a receptores no provocan ninguna respuesta. Por tanto la eficacia de los fármacos opioides varía en los distintos tipos de receptores.

+AGONISTAS PUROS:

Este grupo incluye a la mayoría de los fármacos de acción similar a la morfina. Todos ellos tienen una elevada afinidad por el receptor mu, y afinidad variable por los receptores kappa y delta.

MORFINA:

De uso extendido, es un agonista selectivo mu con mínima acción sobre otros receptores.

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

A pesar de su utilización generalizada, los datos de la farmacología clínica en animales no son completos. La morfina presenta una buena distribución, un aclaramiento rápido y una semivida relativamente corta.

La morfina es un excelente fármaco analgésico para el tratamiento de dolor moderado a intenso en muchas especies animales, tanto si se utiliza en inyección IM en el periodo postoperatorio como en infusión.

La morfina se utiliza con mayor frecuencia en animales pequeños y aunque se ha descrito su utilización en caballos no se suele incluir en los protocolos para el tratamiento del dolor en esta especie debido a los efectos motores observados con frecuencia.

Provoca euforia, especialmente en equinos y felinos. Induce el vómito y puede inhibir la motilidad gastrointestinal. Es un poderoso depresor respiratorio y puede inducir hipotensión.



METADONA:

Es un agonista selectivo de los receptores mu.

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

Tiene efectos similares a la morfina pero con una duración de la acción ligeramente mayor.

A diferencia de la morfina no provoca un importante efecto emético.

Induce depresión respiratoria menos grave que la inducida por la morfina.

Se utiliza conjuntamente con neurolepticos para producir sedación profunda.

PETIDINA:

Es un agonista selectivo μ .

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

Es menos potente que la morfina, se elimina más rápidamente del organismo especialmente en especies animales grandes. En el tratamiento de caballos y rumiantes la duración de la acción es inferior a 30 minutos.

Se utiliza con frecuencia como parte del régimen de premedicación, ya que no induce vómitos y es un fármaco analgésico efectivo y fiable.

El tiempo hasta el comienzo de la acción es corto después de la inyección IM y resulta útil en el tratamiento del dolor traumatológico agudo y el dolor quirúrgico. Sin embargo la corta duración puede ser un inconveniente en el tratamiento del dolor después de intervenciones quirúrgicas moderadas o graves. Se debe administrar por vi IM ya que la inyección subcutánea de la dosis recomendadas no consigue niveles terapéuticos del fármaco y la inyección IV puede provocar hipotensión grave.

FENTANILO:

Es un potente agonista de los receptores μ .

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

Se administra en inyección IV en embolada, en inyección IV intermitente o en infusión.

Presenta un gran volumen de distribución y tiene un valor de aclaramiento alto, aunque su semivida es relativamente corta.

A consecuencia de su alta liposolubilidad tiene una amplia captación por los tejidos de todo el cuerpo, lo que limita el tiempo de infusión debido a la posibilidad de que se produzca acumulación del fármaco con periodos de infusión largos.

El comienzo de la acción del fentanilo es rápido, entre 2 y 5 minutos después de la inyección IV.

ALFENTANILO:

Es un agonista μ selectivo con potente efecto analgésico.

Al igual que el fentanilo provoca una importante depresión respiratoria y a dosis clínicas, marcada bradicardia.

Se utiliza en pequeños animales por infusión IV. Posee una rápida y extensa distribución.

SUFENTANILO:

Es un análogo tamílico del fentanilo, con una mayor potencia agonista μ . No tiene uso muy difundido en medicina veterinaria, se administra por vía IV en embolada o infusión, así como en administración epidural, el inicio de la acción es muy rápido con una excelente anestesia espinal.

BUTORFANOL:

Es un agonista de los receptores μ y κ .

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

Experimenta una absorción rápida y casi completa después de la inyección IM o subcutánea.

Es un fármaco lipófilo y se distribuye muy bien por todo el organismo. Tiene una semivida de eliminación corta.

El aclaramiento del butorfanol es muy rápido en vacas y perros, pero es más lento en el caballo.

La intensidad de la analgesia puede ser variable y su utilización se limita mejor a animales con dolor leve a moderado. El butorfanol potencia de manera considerable las propiedades tranquilizantes de la acepromazina en animales. En el caballo el butorfanol administrado sólo produce un aumento de la actividad motora y en esta especie se utiliza con mayor frecuencia en combinación con sedantes o tranquilizantes.

Es un fármaco antitusígeno efectivo y está autorizado su uso con esta indicación en animales pequeños.



+AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS:

Combinan un grado de actividad agonista y antagonista en los diferentes receptores.

BUPRENORFINA:

Es un agonista parcial selectivo para el receptor mu.

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

Tiene una afinidad especialmente alta por su receptor. La asociación del fármaco con su receptor es lenta, lo que se refleja en la lentitud del comienzo de la acción del fármaco (45-60 min).

Posee una lenta eliminación y no se debe a la recirculación enterohepática, probablemente sea una consecuencia del retorno de la buprenorfina de un compartimento tisular profundo, como la grasa. Es un fármaco muy lipófilo que penetra bien en el SNC.

La biodisponibilidad oral de la buprenorfina es muy baja, del 3-6%.

No parece que induzca el vómito en especies de animales de compañía por lo que es un analgésico de mucha utilidad.

PENTAZOCINA:

Es un antagonista μ y agonista kappa.

NALBUFINA:

Relacionado estructuralmente con la naloxona y la oximorfina.

Es un opioide de espectro de efectos cuantitativamente similares a la Pentazocina; sin embargo, es un antagonista más potente de los receptores μ y es menos probable que produzca efectos secundarios disfóricos que la Pentazocina.



+ANTAGONISTAS:

NALOXONA:

Es un antagonista opioide que se utiliza en la práctica médica y veterinaria para cambiar los efectos de los agonistas completos o parciales.

-FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO:

Tiene una duración de acción corta, aproximadamente 30-60 minutos, y cuando se utiliza para invertir efectos secundarios de toxicidad de los fármacos opioides en animales, los especialistas deben estar preparados para repetir la dosis a intervalos frecuentes.

ANESTÉSICOS LOCALES

La anestesia local consiste en la pérdida de sensaciones en una parte del cuerpo sin pérdida de consciencia ni alteración del control central de las funciones vitales.

Aspectos químicos

Las moléculas de los anestésicos locales constan de una parte aromática unida por un enlace éster o amida a una cadena lateral alcalina. La única excepción a esta estructura es la benzocaína, que carece del grupo básico. El resto de anestésicos locales son bases débiles con unos valores de pKa, por regla general, en el intervalo 8-9, por lo que estos compuestos están en su mayor parte, aunque no totalmente, ionizados al pH fisiológico. Este hecho es importante en relación a la capacidad de penetración de estas sustancias a través de la vaina nerviosa y de la membrana axónica. Como las moléculas de los anestésicos locales se componen de un grupo aromático hidrófobo unido a un grupo básico hidrófilo, estos compuestos tienden a acumularse en interfases acuosa-no acuosa (es decir, los anestésicos locales tienden a reducir la tensión superficial).

La presencia de un enlace éster o uno amida en las moléculas de los anestésicos locales (además de suponer la base de la clasificación de este grupo de fármacos) es importante debido a que estos enlaces son susceptibles de hidrólisis metabólica. Las sustancias que presentan el enlace éster se inactivan frecuentemente en el plasma y en los tejidos (sobre todo en el hígado) mediante esterasas no específicas. Las amidas son mucho más estables y se caracterizan por tener una vida plasmática media más larga que la de los anteriores anestésicos.

Mecanismo de acción

Los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. A nivel molecular, actúan sobre los canales de Na⁺ dependientes de voltaje, inhibiendo la entrada de dicho catión.

El bloqueo lo ejercen utilizando dos vías:

- vía hidrofílica, en la que se accede al poro desde el interior celular. Para ello el anestésico, que al pH extracelular está en su mayor parte ionizado, debe cruzar la membrana plasmática en forma no ionizada. Una vez en el citoplasma debe volver a ionizarse, ya que es en esta forma en la que puede acceder al poro cuando está abierto. Una vez en el interior del poro, solo se une al mismo cuando el canal se halla en estado inactivado. Así, cuanto mayor es el número de despolarizaciones que sufre la neurona, más moléculas del anestésico pueden acceder al interior del poro y bloquearlo (dependencia de uso).
- vía hidrofóbica, en la que se alcanza el poro desde la membrana plasmática. En este caso no se requiere que el canal se abra para

penetrar en el mismo, pudiéndose unir el anestésico también cuando el canal está en estado cerrado.

No todas las fibras nerviosas tienen la misma susceptibilidad a la acción de los AL, sino que la susceptibilidad depende del diámetro de la fibra y de si esta está mielinizada o no. Los AL bloquean la conducta en el siguiente orden: axones mielinizados pequeños, axones no mielinizados y axones mielinizados grandes. Por consiguiente, las transmisiones que se bloquean en primer lugar son las nociceptivas y las simpáticas. A nivel práctico, el orden de pérdida de las sensaciones es: dolor, temperatura, tacto, presión profunda y, finalmente, se altera la función motora.

Efectos de los AL sobre otros sistemas fisiológicos

Los principales sistemas fisiológicos afectados por los AL son el SNC y el sistema cardiovascular.

El principal efecto de los AL sobre el SNC es estimulante; producen temblores e inquietud, con la aparición de efectos subjetivos que pueden ir desde una mera confusión hasta llegar a una agitación grande. Un aumento de la dosis conduce a la depresión del SNC y el principal riesgo para la vida se deriva de la depresión del sistema respiratorio que se produce durante esta fase. El único AL con unos efectos sobre el SNC muy diferentes a los que provocan el resto de compuestos es la cocaína.

Los efectos cardiovasculares de los AL son principalmente depresión miocárdica y vasodilatación. La reducción de la contractilidad del miocardio es resultado, probable e indirectamente, de la inhibición parcial de la corriente de Na^+ en el músculo cardíaco. La disminución de la entrada de Na^+ conduce a una disminución de la $[\text{Na}^+]_i$, que, a su vez, reduce los depósitos intracelulares de calcio, lo que provoca la disminución de la fuerza de contracción.

La vasodilatación causada por los AL se debe, en parte, a un efecto directo sobre la musculatura lisa de los vasos, y en parte, a la inhibición del sistema nervioso simpático, tanto a nivel central como ganglionar. Afecta sobre todo a las arteriolas. La combinación de los efectos, vasodilatación y depresión del miocardio, provoca una caída de la presión sanguínea que puede aparecer de forma súbita y entrañar riesgo para la vida.

La cocaína es una excepción en cuanto a los efectos cardiovasculares se refiere, debido a su particularidad de inhibir la recaptación de la NorA.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más peligrosos de los AL son las acciones de estas sustancias a nivel de los sistemas nervioso central y cardiovascular.

Pueden producirse, aunque con muy poca frecuencia, reacciones de hipersensibilidad tomando la forma de dermatitis alérgicas, aunque ocasionalmente se han señalado casos de reacción anafiláctica aguda.

Aspectos farmacocinéticos

Cuando se inyecta el anestésico en un lugar determinado, una parte del mismo difunde a las fibras nerviosas, donde debe atravesar las vainas de tejido conectivo que las rodean y la membrana plasmática de las mismas, en forma no ionizada. Cuando las moléculas de anestésico están en el interior de la fibra nerviosa ejercen su acción.

Desde el sitio de inyección, otra parte del anestésico difunde al torrente sanguíneo, distribuyéndose por todo el organismo. En el torrente sanguíneo la mayor parte de los AL que tienen el enlace éster son hidrolizados rápidamente por la colinesterasa plasmática, con lo que su vida plasmática media es corta. Los anestésicos con enlace amida se metabolizan principalmente a nivel hepático, experimentando, por regla general, una N-desalquilación y, posteriormente, una hidrólisis.

Los efectos anestésicos de estos fármacos terminan cuando las moléculas de anestésico abandonan las fibras nerviosas. Esto sucede porque hay un equilibrio entre el anestésico que está en el espacio extracelular y el que se encuentra en la fibra nerviosa. Como el anestésico que está en el exterior celular difunde hacia el torrente sanguíneo, el equilibrio se mantiene a costa de que el anestésico que se encuentra en las neuronas las vaya abandonando. Por ello, los anestésicos más hidrófobos son los más potentes y poseen una duración de acción más larga, ya que tienden a concentrarse en el interior celular y les cuesta más abandonar las fibras nerviosas.

Vías de administración de los AL

1. Anestesia tópica o superficial: es efectiva en las membranas mucosas, como las del árbol bronquial, y en superficies tales como la córnea. Consiste en la aplicación directa del AL sobre la membrana mucosa que se quiere anestesiar.

2. Anestesia por infiltración: consiste en la inyección directa del AL en el área de interés. Puede ser muy superficial, incluyendo solo la piel, o afectar estructuras más profundas, si estas se infiltran. La anestesia por infiltración es efectiva para muchas regiones, pero pueden ser necesarias elevadas dosis de anestésico. Pueden emplearse vasoconstrictores (por ejemplo, adrenalina) para retrasar la absorción.

3. Anestesia por bloqueo regional: se realiza mediante la aplicación de AL en un lugar proximal al que se quiere anestesiar. Hay que conocer muy bien el trayecto de los nervios, ya que el anestésico se inyecta cercano a los mismos. Con esta técnica, utilizando cantidades bajas de anestésico, se consigue anestesiar un área más grande que en la infiltración.

4. Anestesia por bloqueo nervioso: se aplica el AL alrededor de nervios periféricos individuales o plexos nerviosos, con lo que se logra una mayor área de anestesia que en la técnica anterior.

5. Anestesia regional intravenosa: se emplea en los miembros. El AL se inyecta en la porción distal de un manguito aplicado al miembro para dejar el anestésico restringido a la periferia. Tras la retirada del manguito pueden producirse efectos sistémicos.

6. Anestesia espinal o raquídea: en este caso el AL se inyecta en el espacio subaracnoideo del canal raquídeo a nivel lumbar. Se anestesia una gran área del organismo con dosis bajas de anestésico.

7. Anestesia epidural: se inyecta el anestésico en el espacio epidural. Esta técnica se utiliza en las regiones sacra (anestesia caudal), lumbar, torácica o cervical.

***Autor: Alvaro Vázquez/Pablo Adrados
EQUISAN Veterinaria Equina Integral***