

EFFECTO ANALGESICO DEL MIDAZOLAM EPIDURAL.

Alfonso Ramirez-Guerrero *, Magdalena Salado **, Ricardo Plancarte-Sánchez ***, Pierre Clemenceau ***, Emilio Mille ***

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego, con el objetivo de demostrar el efecto analgésico del midazolam (MDZ) inyectado en el espacio epidural. Se incluyeron a 15 pacientes sometidos a cirugía de abdomen bajo o extremidades a quienes se les instaló un catéter epidural entre L₁₋₂, L₂₋₃ antes de iniciar la cirugía. En la sala de recuperación al referir dolor fueron sorteados en 3 grupos: el I recibió 3 mg, el II. 4.5 mg y el III 6 mg, todos disueltos en 10 ml. de solución salina. Se evaluaron los signos vitales, efectos adversos y escala visual análoga.

Con 3 y 4.5 mg. de MDZ el descenso del dolor fue de sólo un 30% y con duración promedio de 72 y 108 minutos. con la inyección de 6 mg el descenso del dolor fue de un 60% y con una duración promedio de 231 minutos. No hubo cambios significativos en los signos vitales y el grado de sedación fue mayor en quienes recibieron 6 mg.

En conclusión, el MDZ epidural tiene efectos analgésicos en relación dosis-dependiente.

Palabras clave: Benzodiazepinas: midazolam, epidural.

La inyección de opioides en el espacio epidural (ED) ofrece una analgesia postoperatoria satisfactoria¹ que sin embargo, no está exenta de posibles complicaciones. Este temor y el conocimiento cada vez mayor sobre la fisiología del dolor (vías de transmisión, neurotransmisores y

SUMMARY

ANALGESIC EFFECT OF MIDAZOLAM INJECTED INTO THE EPIDURAL SPACE

This is a prospective, double-blind study to investigate the analgesic effect of Midazolam (MDZ) injected into the epidural space. An epidural catheter was placed between L₁₋₂ or L₂₋₃ in fifteen patients, programmed for lower abdominal or leg surgery.

In the immediate post-operative period, the patients who referred pain were divided into three groups. The first one received 3 mg; the second one, 4.5 mg and the third, 6 mg of MDZ in 10 ml of saline. Vital signs, adverse effects and the analogue visual scale for pain were recorded for each individual. The patients that received 3 or 4.5 mg of the drug showed a 30% decrease in pain intensity, that lasted for a mean of 72 and 108 minutes, respectively. Those who received 6 mg of MDZ showed a 60% pain decrease, that lasted for a mean of 231 min. No significant changes were observed in the vital signs; the degree of sedation was higher in the latter group. In conclusion, epidural administration of MDZ has clear dose-dependent analgesic effects.

Key words: Benzodiazepines: midazolam, analgesic, epidural.

neuromoduladores) han llevado a realizar investigaciones encaminadas a encontrar otros medicamentos que tengan las mismas cualidades analgésicas y de ser posible que carezcan de efectos indeseables.

El midazolam (MDZ) ha demostrado que bloquea los reflejos somatosimpáticos en perros² y tiene efectos analgésicos cuando se aplica por vía espinal en ratas³ y en humanos⁴.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el efecto

Trabajo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología.

* Departamento de Anestesiología y Medicina Crítica, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

** Servicio de Anestesiología, Hospital General Manuel Gea González.

*** Servicio de Anestesiología, Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia: Alfonso Ramírez Guerrero, Departamento de Anestesiología y Medicina Crítica, Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. C.P. 14000, México, D.F.

analgésico de dosis variables de MDZ inyectado en el espacio ED.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue aprobado por el comité de investigación en humanos del instituto y a todos los pacientes se les pidió su consentimiento para participar. Se incluyeron a 15 pacientes sometidos a cirugía de abdomen bajo o de extremidades inferiores.

A todos se les instaló un catéter epidural entre L₁₋₂ o L₂₋₃ antes de iniciar la cirugía. La técnica anestésica fue elegida por cada anestesiólogo. El paciente fue sorteado a cualquiera de los 3 siguientes grupos: grupo I: Midazolam (MDZ) 3 mg, grupo II: MDZ 4.5 mg y grupo III: MDZ 6 mg; todos disueltos en un volumen de 10 ml. de solución salina isotónica. En la sala de recuperación cuando el paciente refería dolor se le aplicaba el medicamento por sorteo y la evaluación del efecto fue doble ciego. Fueron valorados antes, a los 15, 30 60, 2, 4, 6 y 8 horas y se evaluó el dolor mediante escala visual análoga (EVA) del 0 al 10, los signos vitales, los efectos indeseables y el grado de sedación (0=despierto, 1=somnoliento con respuesta al estímulo verbal, 2=somnoliento con respuesta a la movilización y 3=dormido con respuesta al dolor).

El porcentaje de alivio del dolor se consideró de la siguiente forma: $EVA_i - EVA_x / EVA_i$, donde: i- inicial, X= en cada tiempo determinado.

El tiempo de analgesia efectivo fue el transcurrido desde el momento de la aplicación efectivo fue el transcurrido desde el momento de la aplicación del MDZ hasta que de nuevo el paciente solicitaba más analgesia, los resultados quedan expresados como promedios ($\pm$ D.E.) y el análisis estadístico se hizo con ANOVA con el método de Kruskal-Wallis. Todo valor menor a 0.05 se consideró significativo.

RESULTADOS

La edad, sexo y cirugías practicadas son muy similares en los 3 grupos (cuadro I).

Antes de inyectar el MDZ el valor numérico del dolor no fue diferente entre los 3 grupos (cuadro II). Después de inyectar 3 y 4.5 mg de MDZ el descenso en promedio del dolor fue mínimo y hubo sólo un paciente que con 3 mg refirió cero de dolor, pero este efecto fue transitorio y no duro más de 60 minutos. En cambio con 6 mg de MDZ el descenso del dolor fue paulatino con un efecto máximo y estadísticamente significativo a los 60 minutos ($p < 0.05$). En este grupo hubo también un paciente que manifestó cero de dolor durante 4 horas.

En la figura 1 se observa la disminución porcentual promedio del dolor. En los grupos I y II el dolor no disminuyó más de un 30-35% y esto fue sólo durante 1 hora. En cambio con 6 mg de MDZ el dolor disminuyó en un 60% a los 60 minutos para después disminuir paulatinamente.

CUADRO I

CARACTERÍSTICAS GENERALES.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Sexo: Masculino/Femenino	0/5	2/3	0/5
Edad (Años)			
(Promedio $\pm$ D.E.)	42 $\pm$ 19	41 $\pm$ 7	47 $\pm$ 11
Cirugías:			
Histerectomía abdominal	3	2	3
Vulvotomía	-	-	2
Amputación	1	-	-
Laparotomía exploradora	1	1	-
Cistectomía	-	1	-
Fallectomía	-	1	-

CUADRO II.

ESCALA VISUAL ANALOGA ($\bar{X} \pm DE$)

Tiempo	Grupo I	No.	Grupo II	No.	Grupo III	No.
0	8.6 $\pm$ 2	5	8	5	7.8 $\pm$ 2.2	5
15 min	6.2 $\pm$ 4	5	6 $\pm$ 3	5	4.4 $\pm$ 3.7	5
30 min	6.2 $\pm$ 4	5	6.2 $\pm$ 3.7	5	3.8 $\pm$ 4	5
60 min	2	2	2.5 $\pm$ 2	2	1.2 $\pm$ 1	4
2 hrs	6.5 $\pm$ 2	2	3.5 $\pm$ 3.5	2	3.5 $\pm$ 3.7	4
4 hrs	—	-	8	1	0.5 $\pm$ 0.7	2
6 hrs	—	-	—	-	4 $\pm$ 1	2
8 hrs	—	-	—	-	—	-

ANALGESIA EPIDURAL MIDAZOLAM

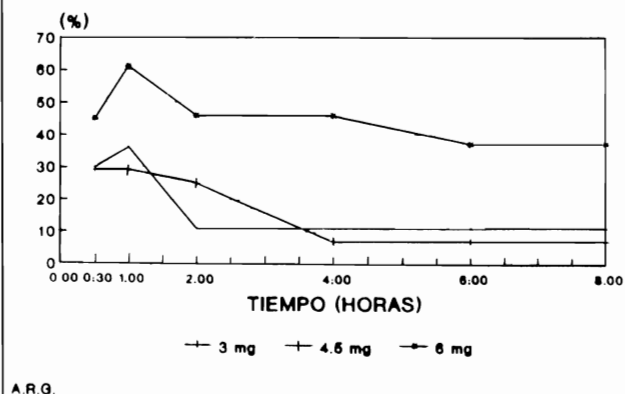


FIGURA 1: La dosis epidural de 3 y 4.5 mg de Midazolam producen un efecto analgésico mínimo y de corta duración en comparación con la inyección de 6 mg que logra una disminución máxima del 60% del dolor a los 60 minutos.

En el cuadro II se observa el número de pacientes excluidos por analgesia inadecuada en cada momento de la evaluación. Ninguno del grupo I, 2 del grupo II y 3 del grupo III sobrepasaron las 2 horas de analgesia. El tiempo promedio de

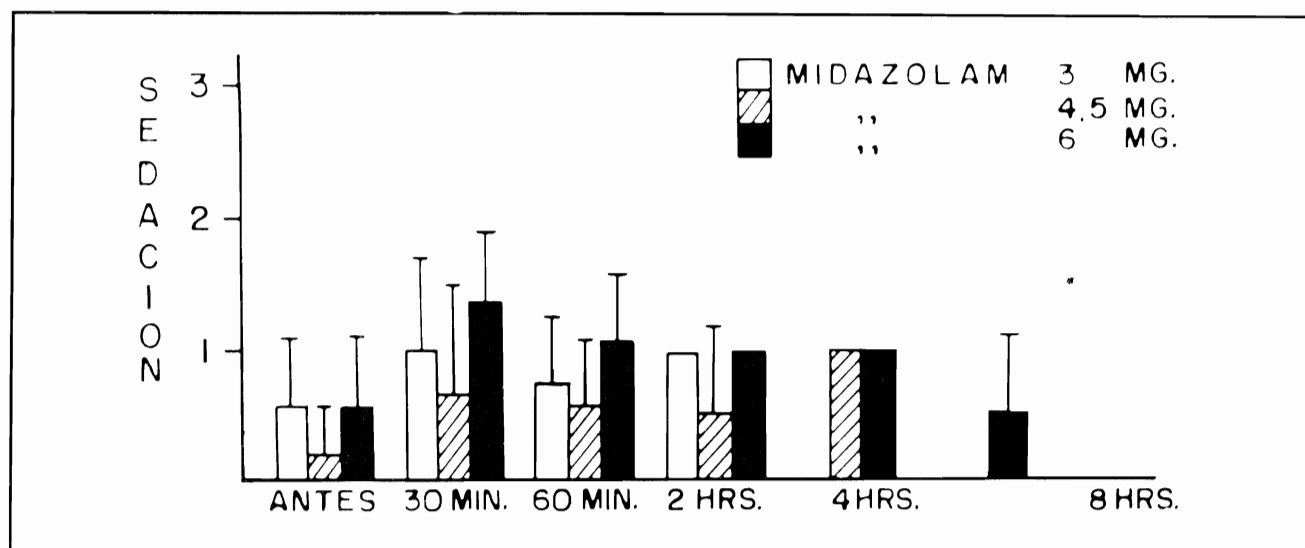


Figura 2: La duración de la sedación fue más prolongada con 4.5 y 6 mg de midazolam epidural, pero el grado es mínimo y a un nivel aceptable.

analgesia efectiva fue: 72 ± 54 minutos para el grupo I, 108 ± 120 minutos para el grupo II y 231 ± 180 minutos para el grupo III. No hubo diferencias significativas para estos valores.

El grado de sedación se incrementó después de la inyección ED de MDZ en los 3 grupos (figura 2) y aunque no hubo diferencias significativas, el grado y duración fue mayor en los pacientes que recibieron 6 mg.

Solo 1 paciente del grupo III presentó náusea y vómito. No se observaron otros efectos indeseables. Los signos vitales permanecieron estables y con mínimas modificaciones durante el estudio.

DISCUSION

Los resultados de este trabajo confirman la observación realizada por otros autores^{2,5} respecto al efecto analgésico del MDZ al inyectarse por vía espinal. Como hemos visto, la duración y la calidad de la analgesia guardan relación con la dosis empleada, aunque no hubo diferencias significativas probablemente por ser un grupo pequeño de pacientes. No se presentaron efectos secundarios y como era esperable, la sedación también tuvo relación con la dosis.

Trabajos experimentales previos en animales^{2,3,5} demostraron que el MDZ es capaz de provocar analgesia cuando se inyecta por vía intratecal. Su efecto por esta vía es máximo a los 10 minutos y dura hasta 2 horas². Esta acción tópica local es evidente por la ausencia de efectos en los reflejos somatosimpáticos cuando se inyecta por vía intravenosa². Al igual que los opioides, este efecto analgésico es selectivo y no altera la coordinación motora. La ocupación de receptores es evidente al revertirse el efecto con flumazenil pero no con naloxona², además el efecto es segmentario³.

Posteriormente Crips y Goodchild⁴ demostraron que en humanos el MDZ a dosis de 3 mg por vía subaracnoidea disminuye considerablemente el consumo transoperatorio de

enflurano y de opioides, y prolonga el período libre de dolor en el postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía intrabdominal.

Este mismo grupo⁶ recientemente reportó el uso de MDZ subaracnoideo para el tratamiento del dolor crónico bajo de espalda rebelde a tratamiento. El resultado reveló que 2 mg de MDZ por esta vía son igualmente efectivos que la inyección ED de 80 mg de metilprednisolona ya que en ambos grupos del 50 al 74% de los enfermos tuvieron una disminución significativa del dolor durante los 2 siguientes meses, aunque el grupo que recibió esteroides continuó tomando la misma cantidad de analgésicos, mientras que de un 30 a 50% de los pacientes del grupo de MDZ tomaron una cantidad significativamente menor de analgésicos.

Hasta ahora, estos son los dos únicos reportes sobre el uso clínico de MDZ empleado como analgésico por vía espinal.

Diversos estudios experimentales han demostrado que el MDZ aplicado por vía espinal posee cualidades analgésicas: Niv² obtuvo una disminución del 80% en la respuesta simpática ante el estímulo del nervio tibial en perros, y Gaumann⁷ reportó una disminución significativa en el nivel de catecolaminas ante un estímulo nociceptivo. En ratas se logra analgesia para aliviar el dolor somático inducido por la prueba de corriente eléctrica⁵.

¿Cuál es el mecanismo por el que el MDZ tiene efectos analgésicos? Sabemos que su efecto sedante es debido a que las benzodiazepinas al ocupar sus receptores favorecen la afinidad a su vez del GABA por los suyos, lo que inhibe la conducción nerviosa⁸. Los receptores para benzodiazepinas, aunque predominan en el cerebro, también los hay en la médula espinal⁹ principalmente en la porción dorsal de las astas dorsales y todas las láminas, excepto la IX, contienen neuronas GABAérgicas¹⁰. El GABA es un neuromodulador que ejerce un control tónico inhibitorio de la actividad de la sustancia gris periacueductal y por lo tanto está involucrado en las funciones de analgesia y nocicepción^{10,11}. Además el

GABA tiene *per se* propiedades analgésicas¹² y es capaz de incrementar los efectos analgésicos de la morfina¹², lo mismo que se ha observado al asociar MDZ con morfina¹³.

Aunque no hay aun estudios sobre la farmacocinética del MDZ por vía ED es posible hipotetizar sobre su mecanismo de acción al inyectarse en este espacio. El MDZ es muy hidrosoluble a pH ácido, y su molécula sufre un cambio conformacional a pH fisiológico al cerrarse el anillo de su molécula de tal manera que este cambio lo hace altamente liposoluble¹⁴. Al hacerse más liposoluble, probablemente logra atravesar rápidamente las membranas y llegar al líquido cefalorraquídeo siguiendo un efecto farmacocinético pareci-

do al de los opioides liposolubles, es decir, un inicio de acción rápido, con duración intermedia del efecto analgésico y un nivel segmentario, esto ultimo ya demostrado en estudios experimentales^{2,15}.

Es evidente que el MDZ carece de efectos neurotóxicos¹⁶ y que en animales tiene un buen efecto analgésico. Los resultados de Cripps⁴ y los nuestros son muy alentadores. Sin embargo, habrá que esperar a que otros autores confirmen nuestros hallazgos, que se realicen estudios sobre la farmacocinética espinal del MDZ y que su eficacia y efectos secundarios se comparen con otros medicamentos administrados por vía espinal.

REFERENCIAS

1. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiol* 1984; 61:276-280.
2. Niv D, Whitman JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth* 1983; 55:541-547.
3. Serrao JM, Goodchild S. Intrathecal midazolam in the rat. Evidence for spinally-mediated analgesia. *Br J Anaesth* 1987; 59:125 p.
4. Cripps TP, Goodchild CS. Intrathecal midazolam and the stress response to upper abdominal surgery. Adrenocortical, glycaemic and analgesic effects. *The Clin Journal of Pain* 1988; 4:125-128.
5. Serrao JM, Stubbs SC, Goodchild CS, Gent GP. Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: evidence for different spinal antinociceptive effects. *Anesthesiol* 1989; 70:780-786.
6. Serrao JM, Marks RL, Morley SJ, Goodchild CS. Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain* 1992; 48:5-12.
7. Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM. Effects of intrathecal morphine, clonidine, and midazolam on the somato-sympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats. *Anesthesiol* 1990; 73:425-432.
8. Richter JJ. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. *Anesthesiol* 1981; 54:66-72.
9. Molher H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 1977; 198:849-851.
10. Delgado-Coello BA, Bravo-Martinez J, Solis-Ortiz H. Sitios de modulación del dolor y neurotransmisores involucrados. *Rev Mex Anest* 1991; 14:190-198.
11. Behbehani MM, Jiang M, Chandler SD, Ennis M. The effect of GABA and its antagonists on midbrain periaqueductal gray neurons in the rat. *Pain* 1990; 40:195-204.
12. Buckett WR. Irreversible inhibitors of GABA transaminase induce antinociceptive effects and potentiate morphine. *Neuropharmacol* 1980; 19:715-720.
13. Rattan AK, McDonald JS, Tejwani GA. Differential effects of intrathecal midazolam on morphine-induced antinociception in the rat: role of spinal opioid receptors. *Anesth Analg* 1991; 73:124-131.
14. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR. Midazolam: *Pharmacology* 1985; 54:66-72.
15. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS, Chir B. On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiol* 1990; 73:273-277.
16. Madsen JB, Jensen FM, Crawford ME, Toftdahl DB. Catheterization of the epidural space in the rabbit. Neuropathological effects of epidural meptamizol and midazolam. *Pain* 1990; 40:supl 5, Abs 242.