

## Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial

Dr. José Emilio Mille-Loera,\* Dr. Alfonso Ramírez-Guerrero,\*\* Dr. Guillermo Aréchiga-Ornelas\*\*\*

\* Subdirector de Servicios Médicos. Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\* Anestesiólogo Hospital Médica Sur, México.

\*\*\* Jefe de la Unidad de Dolor Perioperatorio. Departamento de Anestesiología, Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jal.

### INTRODUCCIÓN

Los analgésicos opioides han sido reconocidos durante mucho tiempo, como el tratamiento más efectivo para el dolor. En el siglo 17, Thomas Sydenham (Médico Inglés) escribió: «Acerca de los remedios con los que Dios otorgó al hombre para aliviar su sufrimiento, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio». Pese a su gran capacidad para aliviar el dolor, los opioides tienen un importante número de efectos colaterales desagradables, como las náuseas, vómito, prurito, tolerancia, retención urinaria y depresión respiratoria. Durante cientos de años, estos medicamentos fueron usados sin conocer su mecanismo de acción. No fue sino hasta 1971 cuando se conocieron los primeros receptores específicos en el cerebro y la médula espinal<sup>(1)</sup>.

El descubrimiento de los receptores opioides en el tejido nervioso, dio un impulso al tratamiento del dolor inyectando directamente los medicamentos en el canal espinal, primero en animales de experimentación y luego en pacientes con cáncer; ya que permitía evaluar la analgesia en un gran escenario, por una parte la alta incidencia de dolor severo y adicionalmente en pacientes terminales.

Onofrio reportó en 1981, un alivio importante y prolongado con la infusión de morfina intratecal crónica, en pacientes con dolor severo asociado a cáncer. A raíz de estas investigaciones los opioides son extensamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo y crónico; y un buen número de drogas no-opioides han demostrado ser promisorias para tratar el dolor en el período perioperatorio<sup>(2)</sup>.

Después de la administración intratecal de un medicamento, su comportamiento depende básicamente de su liposolubilidad, y ésta podrá en menor o mayor medida distribuirse a través del líquido cefalorraquídeo (LCR). Cualquier droga aplicada intratecalmente, rápidamente se

distribuye en el LCR. Los opioides son detectados en la cisterna magna después de 30 minutos de haber sido administrados a nivel lumbar, aun con medicamentos lipofílicos como sufentanil; este paso tan rápido al LCR y de éste a la médula espinal y a la grasa epidural, provoca que disminuya rápidamente el nivel del opioide en el LCR, ocasionando una mínima migración rostral, mínima depresión respiratoria y una menor expansión sobre los dermatomas afectados.

Morfina es el prototipo de un opioide hidrofílico, que también es transferido a la médula espinal y al espacio peridural, pero con una limitación importante para fijarse a la grasa del espacio epidural; por lo que la concentración en el LCR disminuye más lentamente que con drogas similares lipofílicas, ocasionando una mayor migración rostral, un mayor riesgo de depresión respiratoria y una ampliación del nivel analgésico.

Muchos factores han limitado el uso de opioides, pero básicamente dos han sido fundamentales: tolerancia y efectos secundarios.

Al referirse este trabajo sobre drogas adyuvantes, no se tratará sobre medicamentos narcóticos, como morfina, fentanyl, sufentanil, meperidina, hidromorfona o metadona.

### FÁRMACOS ADYUVANTES NO OPIOIDES Y ANALGÉSICOS PARA USO NEUROAXIAL

#### Clonidina

Los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2, tienen un papel importante en el efecto analgésico mediado a nivel periférico, espinal y cerebral. Se han identificado muy diversos subtipos de receptores  $\alpha$ -2, aunque se sugiere que el subtipo  $\alpha$ -2<sup>a</sup> es primordialmente el relacionado con la analgesia y la sedación. Clonidina es un agonista  $\alpha$  2 específico, presente en las terminales pre y postsinápticas de las aferentes primarias

nociceptivas en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Los receptores espinales  $\alpha 2$  agonistas, alteran la percepción del dolor por bloqueo de los nociceptores presinápticos en las fibras A delta y C, reduciendo la captación de neurotransmisores e hiperpolarizando las neuronas postsinápticas de segundo orden en el asta dorsal. Clonidina produce analgesia por activación de los receptores  $\alpha 2$  y ha demostrado efecto analgésico sinérgico cuando se administra conjuntamente con anestésicos locales. Es el único  $\alpha 2$  agonista aprobado por la FDA para administración intratecal.

Clonidina produce analgesia dosis-dependiente con hipotensión, bradicardia y sedación, pero no está asociada a depresión respiratoria ni a prurito. Ha demostrado efectos clínicos al reducir el dolor neuropático y somático, tanto en modelos experimentales como en el uso clínico. Clonidina por vía peridural produce un buen alivio del dolor neuropático; por vía intratecal, clonidina administrada en el período perioperatorio, tiene una sinergia importante con los anestésicos locales, causando menos retención urinaria que la asociación con morfina.

Eisenach demostró que 75 a 225  $\mu\text{g}$  de clonidina asociada a 13.75 o 15 mg de bupivacaína en el bloqueo subaracnoideo, prolongaba el bloqueo sensitivo de 2.5 a 3.7 horas y el bloqueo motor de 2.4 a 3.3 horas. Los efectos hemodinámicos de clonidina después de la administración neuroaxial inician a los 30 minutos, alcanzado el pico máximo entre 1 y 2 horas, y durando este efecto entre 6 y 8 horas después de una dosis única<sup>(3,4)</sup>.

En la actualidad, hay estudios que justifican la asociación de clonidina y opioides u otros analgésicos por vía neuroaxial, argumentando un mejor efecto analgésico con la misma incidencia de efectos secundarios. La asociación de clonidina con morfina proporciona una mejor analgesia en dolor por cáncer, dolor dorsolumbar y aún en espasticidad relacionada con dolor cuando se asocia a baclofén.

Los efectos secundarios más comunes de clonidina son sedación, hipotensión, náuseas y boca seca.

### Neostigmina

La administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa, impiden la degradación del neurotransmisor endógeno acetilcolina, lo que induce analgesia. Diversos estudios han demostrado que acetilcolina tiene efectos analgésicos intrínsecos y que su concentración en el LCR se incrementa durante el alivio del dolor por estimulación eléctrica.

La administración de neostigmina intratecal en dosis de 10 a 50  $\mu\text{g}$  provee un nivel analgésico adecuado. Náuseas y disminución de la fuerza en piernas es un efecto común, pero no se presenta sedación, prurito, depresión respiratoria ni cambios hemodinámicos. En estudios de titulación de dosis de neostigmina, se encontró que a cualquier dosis anal-

gésica, las náuseas y el vómito fueron el efecto secundario permanentemente presente y de difícil tratamiento médico.

La alta incidencia de vómito, y la prolongación del tiempo de recuperación anestésica neuroaxial, han sugerido que neostigmina no es uno de los mejores adyuvantes para el alivio del dolor por vía espinal<sup>(6)</sup>.

### Adenosina

La adenosina produce analgesia sobre receptores específicos, por mecanismos centrales y periféricos, estos receptores de adenosina están presentes en gran cantidad en las astas dorsales de la médula espinal. Dosis de prueba en voluntarios sanos por vía intratecal en rangos de 0.25 a 2 mg, no demostraron efectos sobre la presión arterial, la medición de bióxido de carbono espirado o sobre la función neurológica; el dolor de cabeza y de espalda son efectos secundarios frecuentemente observados. La concentración de adenosina en el LCR se incrementa después de la administración intratecal, pero no por vía intravenosa, y se ha sugerido que adenosina actúa sobre los receptores a opioides. En estudios realizados en pacientes durante el trabajo de parto quienes recibieron 10  $\mu\text{g}$  de sufentanil intratecal con o sin 500  $\mu\text{g}$  de adenosina no mostraron diferencias en la calidad y duración de la analgesia; diversos estudios han demostrado que su beneficio se ve limitado al daño ocasionado con hiperalgesia aguda como la debida a cirugía y en el tratamiento del dolor neuropático<sup>(5)</sup>.

### Epinefrina

La adición de vasoconstrictores como la epinefrina a los anestésicos locales, intensifica y alarga el efecto de bloqueo motor y sensorial; pero no debemos perder de vista que epinefrina puede producir además un efecto analgésico directo a través de los receptores alfa-adrenérgicos, sin contar la prolongación del efecto del anestésico local por vasoconstricción y disminución del aclaramiento del fármaco.

Adicionar epinefrina a los opioides para administración intratecal (sufentanil y fentanyl), no modifica la intensidad ni duración de la analgesia, pero puede incrementar la incidencia de náuseas y vómito.

### Ketorolaco

La actividad de ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) sobre la médula espinal tiene un importante papel en la sensibilización y estimulación del sensorio durante el proceso inflamatorio agudo. La administración intratecal de inhibidores específicos de COX-2 en forma intratecal, tiene un mínimo efecto analgésico en modelos postincisión quirúrgica (dolor postoperatorio). En fases iniciales de los estudios en voluntarios

sanos, una dosis única de 0.25 a 2 mg de ketorolaco intratecal, no afectó la función motora ni sensitiva, ni la profundidad de los reflejos tendinosos ni datos clínicos medibles reportados por los sujetos de estudio.

Ketorolaco no reduce el dolor, esta afirmación es reportada en animales de experimentación y en voluntarios sanos. No se cree necesario realizar más estudios de la utilidad de ketorolaco para la producción de analgesia por vía neuroaxial<sup>(7)</sup>.

### Midazolam

Tres subtipos de receptores GABA han sido identificados, los receptores GABA a, GABA b y GABA c. Cuando estos receptores son activados, entra una gran cantidad de iones cloro a la célula dando como resultado una hiperpolarización y una disminución de la excitabilidad neuronal. Los receptores GABA a y GABA c están ligados con los canales del ión cloro, y pueden ser diferenciados por su localización; el receptor GABA a es el más relevante clínicamente hablando ya que predomina en el hasta dorsal de la médula espinal.

La activación presináptica resulta en una disminución de la liberación de neurotransmisores y la activación postsináptica ocasiona una hiperpolarización de la membrana y disminuye la apertura y la sensibilidad del voltaje en los canales de calcio.

Hay muchos estudios que demuestran que la asociación de midazolam con morfina y/o clonidina resulta en casos de dolor crónico y agudo como una buena alternativa de manejo analgésico.

El uso de midazolam como un fármaco de utilidad administrado por vía intratecal, ha sido considerado para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Desde 1986 existen reportes de la administración intratecal de midazolam en humanos, y se reporta un incremento en la duración del bloqueo motor y sensitivo cuando se administra con anestésicos locales, mayor tiempo sin que el paciente solicite analgesia suplementaria y por tanto un menor consumo de analgésicos sistémicos. No se reporta incremento de efectos adversos como hipotensión, bradicardia, retención urinaria y náusea o vómito.

Estudios en pacientes obstétricas a quienes se les administró, 2 mg de midazolam o 10  $\mu$ g de fentanilo, o la combinación de ambas drogas, demostraron que midazolam solo, no modificó en nada la percepción del dolor durante el trabajo de parto; fentanyl redujo levemente las molestias y el mejor resultado fue con la combinación de midazolam con fentanyl. La conclusión en estos estudios, demostraron que midazolam adicionado al efecto analgésico del fentanilo intratecal no incrementó el riesgo de efectos adversos sobre la madre o el feto.

Basados en los estudios en animales y humanos, el uso de midazolam intratecal aparece como un potencializador del efecto analgésico de los opioides y de la clonidina y se ha concluido que midazolam no es más neurotóxico que la solución salina; y sus efectos secundarios sólo a altas dosis son sedación y debilidad de piernas<sup>(8)</sup>.

### Baclofén

Estudios preclínicos con agonistas de receptores GABA b en modelos animales, han demostrado que baclofén produce anti-nocicepción y anti-alodinia a dosis que no afecten la función motora. En estudios recientes se ha demostrado la eficacia de baclofén intratecal en el espasmo inducido por dolor neuropático, mantenido por efecto simpático y dolor agudo.

Baclofén ha sido utilizado desde mediados de los años 80's, para tratar la espasticidad y la FDA ha autorizado su uso en esta indicación. En estudios de meta-análisis se ha encontrado con suficiente evidencia clínica, que sólo baclofén intratecal y toxina botulínica son efectivos para tratar la espasticidad por esclerosis múltiple; y estos estudios han demostrado adicionalmente y en forma consistente que son útiles en el tratamiento de espasticidad de otras etiologías.

Baclofén a dosis de 50 o 75  $\mu$ g ha demostrado tener un buen efecto cuando se compara con solución salina, en el tratamiento del dolor en el síndrome regional complejo.

Baclofén es considerado el «Gold Standard» para tratar la espasticidad, aunque se sugiere que puede aliviar además el dolor de origen central.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados con baclofén intratecal son: convulsiones, alteraciones de la conciencia y disfunción sexual<sup>(9)</sup>.

### Ziconotide

Es el único bloqueador de canales de calcio autorizado para tratar el dolor crónico por vía neuroaxial, aprobado por la FDA en el 2004, es una forma sintética del péptido omega-conotoxina M VII A, aislado del veneno producido por un caracol marino, *Conus magus*. Medicamento altamente efectivo en pacientes con SIDA y cáncer. Bloquea los canales del calcio tipo N. Es altamente efectivo para controlar el dolor crónico, está autorizado como monoterapia, cuando la terapia convencional neuroaxial ha fallado. Se ha usado por algunos médicos, combinado con opioides y otros fármacos analgésicos no opioides. Una limitación para su uso es el alto costo del medicamento y su alta incidencia de efectos colaterales (33%) incluyendo síntomas psiquiátricos, neurológicos, eventos cardiovasculares y complicaciones gastrointestinales<sup>(9)</sup>.

## Ketamina

Los receptores de glutamato, se dividen en dos, proteína-G (metabotrópica, mGluR) y receptores de canales iónicos (ionotrópico), que incluyen no sólo los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). La activación de los receptores espinales de NMDA produce un estado que facilita el proceso de estimulación repetitiva de las fibras aferentes pequeñas, modificando el umbral de las mismas. El bloqueador no competitivo de receptores NMDA más estudiado es la ketamina, pero tiene otros efectos como son el bloqueo de receptores no-NMDA, de receptores de glutamato y receptores colinérgicos y muscarínicos; facilitando la señal de receptores GABA A, afectando los receptores a opioides y a anestésicos locales y dismínuyendo con actividad neuro-regenerativa.

Los resultados de el uso de ketamina por vía intratecal (1 mg) sobre el dolor agudo y crónico no está en duda, pero sus efectos secundarios psicomiméticos y su anestesia incompleta no hacen de la ketamina por vía intratecal útil como anestésico único. En dolor por cáncer ha demostrado ser efectiva cuando la analgesia convencional neuroaxial ha fallado, incluyendo las mezclas con morfina, bupivacaína y clonidina, logrando un sustancial alivio del dolor y disminuyendo las dosis de morfina y clonidina, e incluso

pudiendo retirar las dosis de bupivacaína. En caso de dolor crónico los reportes de ketamina intratecal por largos períodos de tiempo pueden causar neurotoxicidad, la administración intratecal por tres semanas puede ser causante de mielopatía vacuolar, lo que dicta la utilización de ketamina en su enantiómero S (+) y libre de preservativos; con estos datos lo recomendable sería utilizar la ketamina intratecal y libre de preservativos sólo en pacientes terminales en quienes la terapia intratecal con otros analgésicos convencionales hayan fallado<sup>(10)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Desde la llegada hace 25 años, de los sistemas implantables para la administración de medicamentos adyuvantes intratecales, han permitido numerosos avances en tecnología, fármacos y en la selección de pacientes.

En la actualidad contamos con fuertes evidencias para el uso de tratamientos intratecales con fármacos adyuvantes en pacientes con dolor de origen oncológico y no tan buenas en el tratamiento del dolor agudo. Por lo tanto, una cuidadosa selección del paciente y la combinación de medicamentos nos permite hacer un buen balance entre eficacia y efectos indeseables.

## REFERENCIAS

1. Pert CB, Zinder SH. Opiates receptor: demonstration in nervous tissues. *Science* 1973;179:1011-1014.
2. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-doses intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981;56:516-520.
3. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha (2)-adrenergic agonist for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;88:523-526.
4. El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boulis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 2009;103:268-274.
5. Roelant F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesth* 2006;19:233-237.
6. Rane K, Sollevi A, Segerdahl M. A randomized double-blinded evaluation of adenosine as adjunct to sufentanil in spinal labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:601-603.
7. Conklin DR, Eisenach JC. Intrathecal ketorolac enhanced antinociception from clonidine. *Anesth Analg* 2003;96:191-194.
8. Yaksh TL, Allen JW. The use of intrathecal midazolam in humans: a case study in progress. *Anesth Analg* 2004;98:1536-1545.
9. Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal Analgesia. *Med Clin N Am* 2007;91:251-270.
10. López-Millán JM, Sánchez-Blanco C. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;1:45-65.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- A. Rathmel JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101:30-43.
- B. Tobias JD. Unapproved pediatric drugs: Evidence for use. *Advances in Anesthesia* 2008;26:225-248.

www.medigraphic.org.mx