

MORFINA-LIDOCAINA INTRATECAL Y NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA EN PACIENTES

*URIEL ESTRADA-ROBLES

**DANIEL FLORES-LÓPEZ

**JUAN M. MARES-CASPETA

**LUIS PÉREZ-TAMAYO

RESUMEN

Los efectos de la lidocaína o de morfina combinada con lidocaína sobre la glucosa sanguínea se evaluaron en un estudio doble-ciego y al azar en 19 pacientes a quienes se practicó prostatectomía transuretral. Al grupo control se le administró lidocaína (100 mg). Al agregar morfina (1.0 ó 10 mg) a los grupos tratados, se produjo una leve caída en los niveles promedio de glucosa, $P > 0.05$. Sin embargo, un paciente que recibió la dosis baja de morfina (1.0 mg), presentó una hipoglicemia severa, 1.1 mmol (20 mg%), que ocurrió 180 minutos después de la inyección intratecal. La similitud de su respuesta con la observada en animales, comprueba que este efecto importante de la morfina también sucede en el hombre.

Se discuten las implicaciones de tal hallazgo en relación con la farmacodinamia de los opiáceos. Se postula que la morfina activa un mecanismo de tipo encefalinérgico, descubierto recientemente, que es el encargado del paso intracelular de glucosa en los tejidos nerviosos. Se recomienda vigilar la glicemia en pacientes a quienes se administra morfina intratecal, no deben aplicarse dosis mayores de 1.0 mg en pacientes que no han desarrollado tolerancia a los opiáceos debido a una frecuencia alta de efectos colaterales severos.

Palabras clave: Analgesia, encefalinas, glucosa sanguínea, homeostasis, intratecal, morfina, anestesia espinal.

SUMMARY

Effects of subarachnoid lidocaine or morphine-lidocaine combinations on blood glucose were evaluated in a double-blind randomized study of 19 patients undergoing transurethral prostatectomy. The control group was given lidocaine (100 mg). The addition of morphine (1.0 or 10 mg) in the treated groups caused a slight drop in mean glucose levels, $P > 0.05$. In one patient receiving the lower dose of morphine (1.0 mg), a severe hypoglycemia, 1.1 mmol (20 mg%), however, was noted 180 min. after treatment. Similarity of his response to those seen in animals confirms that this important effect of morphine occurs also in man.

The implications of such finding regarding pharmacodynamics of opioids are discussed. It is postulated that morphine activates a physiological enkephalinergic mechanism, recently discovered, which is responsible for glucose intracellular uptake in nervous tissues. Monitoring glycemia in patients given morphine intrathecally is recommended, doses larger than 1.0 mg should be discouraged in drug naive subjects due to high incidence of major side effects.

Key words: analgesia, blood glucose, enkephalins, homeostasis, intrathecal, morphine, spinal anesthesia.

En animales de experimentación ha sido demostrado que las dosis altas de morfina intratecal (i.t.) producen, en forma constante, una fuerte respuesta hipoglicémica en ratones con o sin ayuno. Este fenómeno es de importancia capital ya que su hallazgo reveló el hecho

de que el opiáceo natural activa un mecanismo fisiológico normal, antes desconocido, encargado de transportar glucosa al interior de las células nerviosas y que es mediado por encefalinas. Otros analgésicos administrados intratecalmente no produjeron la hipoglicemia observa-

*Departamento de Farmacología. Universidad de Guanajuato. Facultad de Química.

**Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades. Centro Médico La Raza, IMSS.

Trabajo realizado en el Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza", IMSS.

Recibido: 2 de enero de 1990. Aceptado: 15 de febrero de 1990.

Sobretiros: Uriel Estrada-Robles. Universidad de Guanajuato. Facultad de Química, Noria Alta s/n. 36050 Guanajuato, Gto. México.

da con la morfina.¹

Durante la década de los 80, la amplia experiencia clínica de tratamientos agudos y a largo plazo con opiáceos por vía espinal se ha enfocado principalmente a estudiar los mecanismos del dolor y los efectos colaterales de los medicamentos; sin embargo, la mayoría de los departamentos de anestesiología no han vigilado en forma rutinaria, durante un curso temporal prolongado, los niveles sanguíneos de glucosa en pacientes que son sometidos a tales procedimientos terapéuticos.²⁻⁶ En administraciones agudas, la morfina por vía subaracnoidea se ha utilizado sola o combinada con anestésicos locales en dosis únicas que variaron de 0.2 a 2.0 mg.⁷⁻⁹ Las dosis diarias en administraciones crónicas han variado de 0.4 a 50 mg con un promedio de 9.6 mg. Dosis 5 a 10 veces mayores, hasta 480 mg por día se han inyectado por vía epidural; estas enormes cantidades del alcaloide natural probablemente son resultado del desarrollo de tolerancia y de dificultades técnicas que surgen con la necesidad de administrar opiáceos por vía espinal en tratamientos a largo plazo.¹⁰⁻¹¹

Aunque el fenómeno de la hipoglicemia producida por morfina intratecal en animales con gran certidumbre también ocurre en la especie humana, esto no ha sido aún investigado. El presente estudio se diseñó para medir la glicemia en pacientes antes y después de ser inyectados intratecalmente con morfina-lidocaína, para establecer si el supuesto efecto puede detectarse utilizando la combinación de analgésico con anestésico local.

MATERIAL Y METODO

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del hospital La Raza en la ciudad de México. Consistió de 19 pacientes de sexo masculino, cuyo estado de salud se clasificó como 1 ó 2 de acuerdo a los criterios de la ASA, euglicémicos y sin ninguna otra manifestación patológica y a quienes se administró lidocaína sola o combinada con morfina antes de la operación. Antes de participar en esta prueba se obtuvo el consentimiento de cada paciente para ser incluido en ella. Todos estuvieron en ayunas durante 12 horas previas al tratamiento de la analgesia-anestesia. Los pacientes fueron repartidos al azar en tres grupos para bloqueo subaracnoideo en un diseño doble-ciego. El grupo control (n=9), recibió solución salina estéril y 100 mg de lidocaína (solución al 5%). Al segundo grupo (n = 5), se le administró 1.0 mg de morfina (clorhidrato de morfina, solución de 10 mg/ml, diluida 10 veces, Laboratorio Hipodérmico Nacional, México, D.F.) y 100 mg de lidocaína. En forma similar, el tercer grupo (n = 5) recibió 10 mg de morfina y 100 mg de lidocaína. Las dosis mencionadas fueron máximas para pacientes de 75 o más kg. de peso y reducidas proporcionalmente en unos cuantos casos en pacientes de menos de 65 kg.

La punción espinal de la duramadre se realizó en el espacio intervertebral L3-L4. Antes de la inyección se comprobó el flujo espontáneo de líquido cefalorraquídeo y después se hizo la administración i.t. en 15 segundos. Durante el periodo perioperatorio se administraron 15 ml/kg de solución Hartmann por infusión intravenosa. Se midió el tiempo de latencia para obtener anestesia sensorial y bloqueo motor así como su recuperación. Se obtuvieron muestras de sangre de los pulpejos de los dedos a los 0, 30, 45, 60, 120 y 180 minutos, tiempos en los cuales se determinó la glicemia empleando tiras reactivas de glucosa-oxidasa, mismas que fueron leídas en un fotorreflectómetro portátil (Dextrostix II, «Glucostix en USA» y Glucómetro II respectivamente, Ames, Miles de México). Se calcularon los promedios de niveles sanguíneos de glucosa $\pm$ su error estándar y el tratamiento estadístico de estos datos en particular se valoró con la prueba U-de Mann Whitney, considerando $P < 0.05$ como estadísticamente significativa. La presión arterial, las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como la amplitud de las respiraciones se vigilaron constantemente en forma no invasiva y por medio de un cardioscopio Foregger. Se evaluaron y registraron los reflejos oculares y osteotendinosos, el estado de conciencia y las respuestas a estímulos dolorosos en los intervalos mencionados.

También fueron clasificados como categorías variables, los efectos colaterales y graduados como: ninguno -, leve +, moderado ++ o severo ++++. Para establecer la significancia de estos cambios se utilizó un análisis de Chi cuadrada. La depresión respiratoria se definió arbitrariamente como una frecuencia de 8 respiraciones por minuto o menor, acompañada o no de cianosis. Para contrarrestar la depresión respiratoria o del SNC severa, o grados intensos de prurito, náusea o vómito se utilizó naloxona en infusión de 1.0 mg/hora.

RESULTADOS

Antes del tratamiento no hubo diferencias significativas entre los tres grupos estudiados en relación con su edad, peso, estado de salud, frecuencias respiratoria y cardíaca o presión arterial media. Tampoco se observaron diferencias importantes en la latencia del bloqueo sensitivo o motor. En el grupo control la presión arterial mostró una leve tendencia hacia la hipotensión y en los grupos tratados con morfina se observó una ligera respuesta hipertensiva, $P > 0.05$. Entre el primero y tercer grupo se encontraron diferencias significativas en la frecuencia respiratoria y la recuperación de la sensibilidad, $P < 0.05$, (no se detallan los datos).

Niveles de glucosa sanguínea. En todos los grupos, en general, el promedio de los valores antes del tratamiento resultaron iguales a los determinados 15 minutos después del bloqueo intratecal. En el grupo control, que recibió solamente lidocaína, el promedio de la línea

basal de glucosa fue de 5.6 ± 0.4 mmol (102 ± 6 mg %) y no se detectaron cambios importantes en las cifras de glucosa a lo largo de los 180 minutos de observaciones. El segundo grupo, al que se les aplicó 1.0 mg de morfina más el anestésico local, tuvo un valor basal de glucosa de 5.2 ± 0.4 mmol (94 ± 8 mg %). A los 60 minutos se observó un descenso ligero a 4.8 ± 0.6 mmol (86 ± 11 mg %), $P < 0.05$. Un paciente de este grupo, en forma inesperada, presentó una disminución crítica de la glucosa en sangre, hasta 1.1 mmol (20 mg %), a los 180 minutos de la administración subaracnoidea y a esa hora estaba totalmente conciente, con ansiedad, temblores en las extremidades, escalofríos, hipotermia de 35°C , cianosis distal y retraso del llenado capilar. Se le administró de inmediato una infusión intravenosa de 100 g de dextrosa (solución al 50 %) y una hora después sus niveles de glucosa se encontraron dentro de límites normales y también desapareció su sintomatología. El tercer grupo, que recibió 10 mg de morfina más lidocaína, mostró un valor promedio de glucosa basal de 5.1 ± 0.3 mmol (92 ± 6 mg %) y a los 30 minutos se observó un pequeño descenso de 4.4 ± 0.6 mmol (79 ± 10 mg %) $P > 0.05$. A los 60 minutos, el promedio de cifras de glucosa regresó ligeramente por arriba de la línea basal y después permaneció en esos niveles. La figura 1 muestra gráficamente los niveles de la glicemia en los demás intervalos.

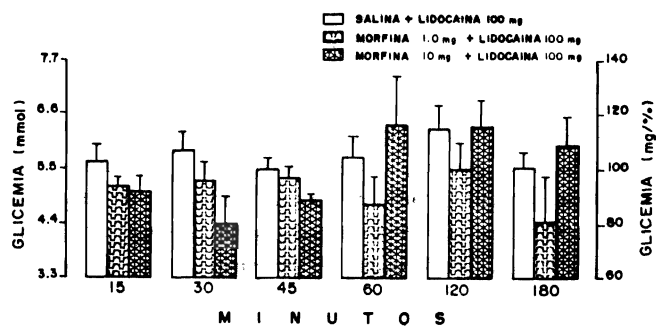


Figura 1. Cambios de la glicemia en pacientes después de la inyección intratecal. Los datos a los 0 minutos (no graficados) son similares a los de 15 minutos. Observe la caída del valor promedio, y el error estándar grande, en el grupo 2 a los 180 minutos debido a la severa hipoglicemia 1.1 mmol (20 mg %), de un solo caso.

Efectos colaterales. En el primer grupo, en términos generales, los efectos colaterales fueron mínimos, siendo los más frecuentes náusea y vómito. En tres pacientes de este grupo fue necesario administrar analgésicos suplementarios por vía parenteral para aliviar el dolor postoperatorio. En ambos grupos de pacientes tratados con morfina se notaron claramente más efectos colaterales. En tiempos variables, entre 3 y 9 hs., después del bloqueo lumbar se observaron episodios transitorios, leves o moderados, de visión borrosa, taquicardia, confusión mental, euforia, disforia, apatía, dislalia y alucinaciones. En el tercer grupo el efecto colateral más

molesto fue un prurito intenso, localizado principalmente en la cara y el pecho, lo que produjo episodios de rascado intenso en las áreas afectadas durante 3 ó 4 hs. después del tratamiento. Se inyectó por vía i.v. 1.0 mg. de naloxona para tratar de aliviar este efecto desagradable. Todos los pacientes de este grupo mostraron depresión del SNC, somnolencia intensa y bradipnea, uno de ellos, 8 hs. después de la inyección i.t. estuvo comatoso, apnéico y en acidosis y requirió intubación endotraqueal y administración i.v. de 1.0 mg de naloxona seguida por infusión de esta droga, hasta una dosis total de 3.8 del antagonista morfínico en 4 hs. En los pacientes que recibieron 1.0 mg de morfina los efectos colaterales fueron menos, más leves y de menor duración comparados con los que recibieron la dosis más alta.

Los cuadros I y II indican otros signos y síntomas observados con frecuencia.

CUADRO I. EFECTOS COLATERALES MAYORES CON MORFINA INTRATECAL

	Salina Int (%)	1.8 mg Int (%)	10 mg Int (%)
Alucinaciones	()	(0)	+ (20)**
Cianosis	(0)	+ (20)**	+ (60)**
Depresión respiratoria	(0)	+ (20)**	+ (20)**
Prurito	(0)	+ (20)**	+ (20)**
Somnolencia	+ (11)	+ (60)**	+ + + (100)**
Vómito	+ + (11)	+ (20)	+ + (60)**
Intensidad: ninguna	leve	+ , moderada	+ + , severa + + +

** $P < 0.001$.

CUADRO II. EFECTOS COLATERALES MENORES CON MORFINA INTRATECAL

	Salina Int (%)	1.0 mg Int (%)	10 mg Int (%)
Ansiedad	+ (22)	+ + (20)	+ + (60)
Escalofrío	+ (11)	+ + (20)	+ + (40)
Mareo	(0)	(0)	+ (20)**
Miosis	(0)	+ + (20)**	+ + + (100)**
Náusea	+ (33)	+ + (80)	+ + (40)
Sudoración	+ + (33)	+ + (60)	+ + + (60)
Sudoración	+ (11)	+ (20)	+ + + (60)**

Intensidad: ninguna leve + , moderada + + , severa + + + , ** $P < 0.01$

Todos los pacientes de este estudio se restablecieron completamente 18 hs. después del bloqueo subaracnoideo y en consecuencia fueron dados de alta de la sala de recuperación postquirúrgica.

DISCUSION

A mediados de los años 70, cuando se descubrieron en el cerebro péptidos con potente actividad tipo morfínico¹² y se localizaron en el SNC sitios afines a opiáceos

de características estereoespecíficas, hubo un aumento explosivo en el campo de la investigación de los analgésicos.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, el mecanismo de acción de la morfina, como droga representativa del grupo, y de sus numerosos derivados permaneció oscuro haciendo difícil la interpretación de diferencias farmacológicas sutiles observadas entre estas drogas por lo que surgieron hipótesis clasificando a los receptores opiáceos en subtipos para tratar de explicar acciones agonistas, antagonistas o mixtas de los analgésicos.¹⁶

Por otra parte, la técnica para inyecciones intratecales en ratones sin anestesiarse, permitió hacer pruebas individuales de drogas para observar sus efectos puros sobre el SNC en animales íntegros. En este modelo experimental los efectos de distintos opiáceos y sus isómeros fueron estudiados con detalle, demostrando por primera vez el efecto hipoglucémico de la morfina y el DAGO i.t. (D-Ala²-N-M-Fen⁴-Gli⁵-ol encefalina), lo cual reveló que algunas encefalinas pudieran estar actuando como una "neuroinsulina" en las células nerviosas. La profunda hipoglicemia observada en animales de experimentación con dosis altas de morfina i.t. (25-50 µg en ratones, 125 µg en ratas), tuvo una latencia de 60 minutos y una duración aproximada de 180 minutos. Las caídas de los niveles de glucosa sanguínea así producidas estuvieron en el rango de 1.1 a 1.7 mmol (20 a 30 mg%), los animales permanecieron concientes, inmóviles y se recuperaron espontáneamente sin administración de dextrosa. Mas aún, los animales tratados con solución salina mostraron una respuesta hiperglicémica inicial 30 minutos después de la inyección i.t., lo que hizo aún más aparente la hipoglicemia subsecuente.¹

Al contrario, la administración i.t. de solución salina con lidocaína en los pacientes de este estudio no elevó inicialmente la glucosa sanguínea. Tampoco las bajas ligeras observadas 30 o 60 minutos después de las inyecciones, en sujetos tratados con morfina-lidocaína, fueron concluyentes estadísticamente. Esto pudo ser debido al reducido número de casos en los grupos o quizá la presencia simultánea de lidocaína pueda enmascarar o retardar la verdadera naturaleza de una respuesta hipoglucémica más franca en todos los pacientes. Sin embargo, el hecho de que un paciente presentó un descenso brusco de la glicemia permaneciendo conciente, demuestra que el mismo fenómeno también sucede en

nuestra especie. Además, aquí cabe señalar otra diferencia; la prolongada latencia para la respuesta hipoglucémica en este paciente, comparada con respuestas similares en los ratones, indicando la conveniencia de medir los niveles sanguíneos de glucosa por periodos más largos en estudios clínicos futuros. Hasta ahora, aún ignoramos el por qué la hipoglicemia se observó sólo en un paciente entre diez y particularmente en ninguno de aquellos tratados con la dosis alta, puede deberse simplemente a que en esta prueba no se hicieron determinaciones después de 180 minutos, o quizá la morfina i.t. aún a dosis de 1.0 mg pueda desencadenar una hipoglicemia severa solamente en ciertas personas que tienen un sistema homeostático de glucosa menos eficiente; es decir, por ejemplo, en un estado prediabético. Obviamente se requieren más investigaciones para analizar con detalle, principalmente a través de estudios experimentales de neurofarmacología, la hipoglicemia no mediada a través de insulina que en el pasado ha sido escasamente estudiada.¹⁷ Es obligatorio tener especial cuidado en pacientes diabéticos a quienes se les administre morfina i.t., en ellos, la infusión perioperatoria de dextrosa puede ser indispensable para evitar un cambio brusco en la homeostasis de la glucosa y las soluciones concentradas de dextrosa pudieran ser muy útiles e en algunos casos urgentes. Claro que existen otras alternativas, quizá mejores, para pacientes diabéticos ya que existen derivados opiáceos que no producen hipoglicemia, tales como la metadona o el levometorfano,¹ que pueden administrarse intratecalmente en lugar de morfina.

Ya que los datos experimentales sobre antinociceptivos indicaron que hay analgesia con dosis 100 veces menores de las que producen hipoglicemia¹ y debido a la alta frecuencia de efectos colaterales severos se recomienda utilizar dosis bajas de morfina i.t., es decir menos de 1.0 mg, en pacientes que no han sido expuestos a compuestos morfínicos y en consecuencia no han desarrollado tolerancia a ellos. Finalmente, a mediano plazo, la administración clínica de cantidades pequeñas de neuropéptidos aparece prometedora en el futuro, por qué debido a su naturaleza atóxica, teóricamente pudieran resultar analgésicos ideales cuando sea necesario utilizar las vías espinales subaracnoidea o epidural, para el tratamiento agudo o crónico del dolor.

Agradecimiento:

Los autores agradecen a Miles de México su generosa contribución, al haber facilitado las tiras Dextrostix y el aparato Glucómetro II, para realizar las determinaciones de glucosa sanguínea en este estudio.

REFERENCIAS

1. ESTRADA U, LUX F. *Posible papel fisiológico de algunas encefalinas*. Rev Mex Anest 1988; 11:51-9.
2. RAWAL N, AMER S, GUSTAFSSON LL, ALVIN R. *Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden*. Br J Anaesth 1987; 59:791-9.
3. GUSTAFSSON LL, SCHILDT B, JACOBSEN K J. *Adverse effects of extradural and intrathecal opiates; report of a nationwide survey in Sweden*. Br J Anaesth 1982; 54:479-86.
4. ABBODT T K, SHNIDER S M, DAILEY P A, ET AL. *Intrathecal administration of hyperbaric morphine for the relief of pain in labour*.

- Br J Anaesth 1984; 56:1351-60.
5. DAILY P A, BROOKSHIRE G L, SHNIDER S M, ET AL. *The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor.* Anesth Anal 1985; 64:658-66.
 6. COUSINS M J, MATHER L E. *Intrathecal and epidural administration of opioids.* Anesthesiology 1984; 61:276-310.
 7. ABOULEISH E. *Apnoea associated with the intrathecal administration of morphine in obstetrics.* Br J Anaesth 1988; 60:592-4.
 8. SCOTT P V, BOWEN F E, CARTWRIGHT P, ET AL. *Intrathecal morphine as sole analgesic during labour.* Br Med J 1980; 3:351.
 9. BARAKA A, NOUEIHID R, HAJJ S. *Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia.* Anesthesiology 1981; 54:136-40.
 10. ARNER S, RAWAL N, GUSTAFSON LL. *Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids — a nationwide survey.* Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32:253-9.
 11. ABOULEISH E, RAWAL N, FALLON K, HERNANDEZ D. *Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section.* Anesth Analg 1988; 67:370-4.
 12. HUGHES J W, SMITH T, KOSTERLITZ H, FOTHERGILL L, MORGAN B, MORRIS H. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.* Nature 1975; 258:577-9.
 13. TERENIUS L. *Endogenous peptides and analgesia.* Annu Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18:189-204.
 14. SIMON E J, HILLER J M. *The opiate receptors.* Annu Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18:371-94.
 15. SNYDER S H. *The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain.* Am J Psychiat 1978; 135:645-652.
 16. JAFFE J H, MARTIN W R. *Opioid analgesics and antagonists.* In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th ed. New York Macmillan 1980; 494-534.
 17. ALVAREZ-BUYLLA R, BENCOSME S A. *Reflex hypoglycemia initiated by insulin.* Acta Physiol Latinoam 1981; 31:1-11.