

Analgesia Epidural Postoperatoria. Estudio comparativo Doble Ciego entre Midazolam y Meperidina

Alfonso Ramírez-Guerrero[¶], Magdalena Salado[†], Ricardo Plancarte Sánchez[‡]

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego con el objetivo de comparar el efecto analgésico y los efectos secundarios de la inyección epidural (ED) de midazolam (MDZ) 6 mg y meperidina (MP) 50 mg. Se incluyeron a 20 pacientes sometidos a cirugía abdominal o de extremidades inferiores a quienes se les instaló un catéter ED entre L₁₋₂ o L₂₋₃. En sala de recuperación al referir dolor recibieron por sorteo los medicamentos disueltos en 10 ml de solución salina y se evaluaron signos vitales, escala visual análoga (EVA) y efectos secundarios.

El descenso porcentual del dolor fue de 60% con MDZ y de 85% con MP ($p < 0.05$), la duración de la analgesia fue de 271 ± 241 minutos con MDZ y de 318 ± 201 minutos con MP (NS), el grado de sedación fue similar con ambos aunque más prolongado con el MDZ (NS).

En conclusión, la MP a 50 mg ofrece una analgesia más potente y duradera que el MDZ ED a la dosis de 6 mg.

Palabras Clave: Analgesia, epidural, postoperatoria; Analgésicos: opioides, meperidina; Benzodiazepinas: midazolam.

Los opioides y los anestésicos locales son los medicamentos más aceptados para uso espinal para control del dolor. Recientemente se ha demostrado la acción analgésica del midazolam (MDZ) por vía espinal en animales^{1,2} y en humanos³ y en nuestra experiencia su inyección por vía epidural (ED) también produce analgesia cuya duración y calidad guardan relación con la dosis aplicada⁴.

[¶] Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología. Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán», [†] Servicio de Anestesiología Hospital General Manuel Gea González, [‡] Servicio de Anestesiología y Clínica del Dolor, Instituto Nacional de Cancerología. Correspondencia: Alfonso Ramírez Guerrero. Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de la Nutrición. Vasco de Quiroga 15. Tlalpan, México D.F. CP 14000.

SUMMARY

COMPARATIVE DOUBLE BLIND STUDY BETWEEN MIDAZOLAM AND MEPERIDINE FOR POSTOPERATIVE EPIDURAL ANALGESIA

To compare the analgesic and secondary effects of an epidural dose of midazolam (MDZ 6 mg) or meperidine (MP 50 mg) we conducted a randomized, double blind, prospective study of 20 patients undergoing abdominal or lower extremity surgical procedures. An epidural catheter was introduced at lumbar level (L₁₋₂ or L₂₋₃) and in the recovery room the patients received either one of the drugs diluted in 10 ml of normal saline the moment they referred pain. The vital signs, visual analogue scale (VAS) and secondary effects were evaluated.

The porcentual decrease in pain was 60% with MDZ and 85% with MP ($p < 0.05$), the analgesic effect lasted 271 ± 241 minutes with MDZ and 318 ± 201 with MP (NS). The level of sedation was similar in both, although it lasted longer with MDZ (NS).

Our conclusion is that epidural MP (50 mg) provides a more potent and lasting analgesic effect than MDZ (6 mg).

Key Words: Analgesia: epidural, postoperative; Analgesics: opioids, meperidine; Benzodiazepines: midazolam.

Así, con 6 mg obtuvimos una analgesia cuya duración promedio fue de 231 minutos⁴

El objetivo de este trabajo es comparar la eficacia y efectos secundarios del midazolam (MDZ) y la meperidina (MP) inyectados 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 consentimiento para participar.

Se incluyeron a 20 enfermos sometidos a cirugía de abdomen o de extremidades inferiores. A todos se les instaló un catéter epidural (ED) 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 2 grupos: el grupo I recibió MDZ 6 mg y el grupo 2 MP 50 mg, ambos disueltos en 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 posterior fue doble ciego. Fueron valorados antes, a los 15, 30, 60 minutos, 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 tiempo de analgesia efectiva fue el transcurrido desde el momento de la aplicación del medicamento hasta que de nuevo el paciente solicitaba más analgesia. El valor porcentual de alivio del dolor se calculó de la siguiente forma: $EVA_i - EVA_x / EVA_i$, donde: i = inicial, x = cada tiempo determinado. Los resultados quedan expresados como promedios ($\pm$ DE) y el análisis estadístico se realizó con ANOVA con el método de Kruskal Wallis. Todo valor menor al 0.05 se consideró significativo.

Cuadro I
Características Generales

	Midazolam	Meperidina
Sexo (M/F)	0/10	1/9
Edad (Promedio $\pm$ DE)	40 $\pm$ 13	42 $\pm$ 12
Cirugías		
Resección Abdominoperineal	-	2
Histerectomía Abdominal	6	4
Vulvectomía	2	2
Amputación	1	-
Laparotomía	1	-
Excenteración Pélvica	-	2

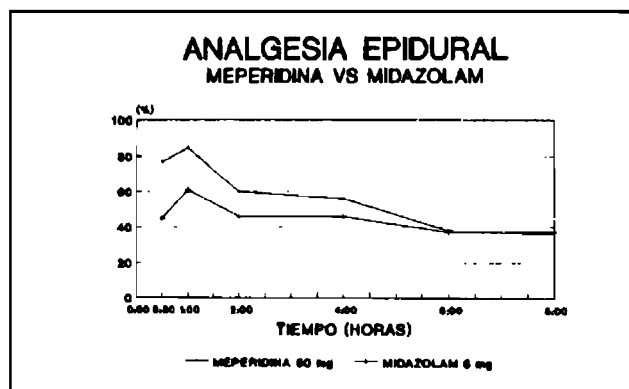


Figura 1. La disminución porcentual en el dolor fue estadísticamente mayor en el grupo de pacientes que recibieron meperidina a los 30 minutos y 1 hora ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Las características generales y tipos de cirugías fueron muy similares en ambos grupos (Cuadro I).

Antes de inyectar el medicamento el valor numérico del dolor fue muy similar entre los 2 grupos (Cuadro II). Con el MDZ hubo un descenso progresivo y que fue máximo a los 60 minutos. De los 10 pacientes de este grupo solo 2 manifestaron cero de dolor, en una enferma sometida a vulvectomía este valor se prolongó por 4 horas y en otro sometido a amputación supracondilea el valor de cero duró hasta 8 horas.

En el grupo que recibió MP el efecto máximo fue entre los 30 y 60 minutos. Tres de estos pacientes refirieron cero de dolor con duración de 8 y 4 horas respectivamente (2 sometidos a histerectomías y 1 a excenteración pélvica). La exclusión por analgesia inadecuada fue más temprana en el grupo de pacientes que recibieron MDZ (Cuadro I) y el descenso porcentual del dolor fue menor en este grupo ya que la disminución máxima fue de 60%, en cambio fue hasta de un 90% en los que recibieron MP (figura 1). La duración del efecto analgésico fue mayor en los que recibieron MP (318 ± 201 minutos vs 271 ± 241 minutos del grupo de MDZ) aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

No hubo diferencias significativas en el grado de sedación (Cuadro III) ni en la frecuencia de efectos indeseables (2 enfermos con náuseas en el grupo de MP y 1 con vómito con MDZ). Los signos vitales permanecieron estables y con pocos cambios durante el estudio.

DISCUSION

Basados en el conocimiento actual sobre la participación de diferentes neurotransmisores, neuromoduladores

Cuadro II
Efecto Analgésico (EVA)

Tiempo	Midazolam	Número	Meperidina	Número
0 min	7 ± 2	10	7.5 ± 2	10
15 min	4.6 ± 2	10	3.3 ± 2	10
30 min	4 ± 2	10	1.9 ± 2	10
60 min	2.2 ± 2	9	1.2 ± 1	10
2 hr	3.2 ± 3	7	3.3 ± 3	8
4 hr	0.5 ± 1	3	1.6 ± 2	4
6 hr	2.2 ± 2	2	3.2 ± 4	5
8 hr	1	1	3 ± 4	3

y receptores en la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel espinal, las posibilidades terapéuticas para controlar el dolor son cada vez mayores^{5,6}

Se han empleado varios medicamentos en un intento por tener opciones diferentes a los opioides. La ketamina ha sido aplicada por esta vía y los primeros informes fueron muy alentadores^{7,8} pero estudios subsecuentes han demostrado que su efecto analgésico es mucho menor que el obtenido con morfina⁹ o MP¹⁰

La clonidina carece de efectos neurotóxicos lo que se ha demostrado en animales¹¹ y en pacientes con cáncer avanzado¹². Su inyección epidural produce un efecto analgésico bueno¹³ y en nuestra experiencia la duración y la potencia son muy similares a las observadas con la MP^{14,15}.

Los estudios realizados con MDZ como analgésico por vía espinal aun son pocos. En animales se ha demostrado que el efecto analgésico es máximo a los 10 minutos, dura hasta 2 horas, es segmentario y es revertido solo por antagonistas específicos como el flumazenil y no por la naloxona^{1,2}.

Cuadro III
Nivel de Sedación

Tiempo	Midazolam	Meperidina
30 min	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5
1 hr	0.7 ± 0.6	0.8 ± 0.6
2 hr	0.5 ± 0.5	0.5 ± 0.5
4 hr	0.7 ± 0.5	0.1 ± 0.4
6 hr	0.3 ± 0.3	0
8 hr	0	0

La inyección intratecal en humanos a la dosis de 2 mg disueltos en 3 ml de solución glucosada al 5% logró disminuir en forma significativa el consumo de enflurano y de opioides en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor aunque no logró bloquear la respuesta metabólica al trauma³.

Posteriormente este mismo grupo reportó el uso de MDZ subaracnoideo para el tratamiento del dolor crónico de espalda rebelde a tratamiento. El trabajo 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 analgésicos¹⁶. Basados en estas experiencias y en la ausencia de efectos neurotóxicos¹⁷, realizamos un estudio para determinar la potencia analgésica del MDZ al inyectarse por vía ED⁴. Con 3 y 4.5 mg la duración del efecto fue de 72 ± 54 y 108 ± 120 minutos respectivamente. En cambio con 6 mg el efecto se prolongó hasta 231 minutos aunque con un rango de variación amplio (DE de 180 minutos).

En el presente trabajo hemos encontrado que la analgesia que produce el MDZ y la MP son muy similares en lo que se refiere al inicio y aparición de efecto máximo. Aunque no hay estudios sobre la farmacocinética del MDZ por vía ED esto sugiere un comportamiento muy parecido entre ambos medicamentos y esto es probable pues los dos son altamente liposolubles.

Respecto a otras características el MDZ es discretamente menos potente y con duración menor al ser comparado con la MP ya que el alivio máximo logrado con el MDZ fue de 60% contra 85% con la MP (figura 1) y por la misma razón más pacientes fueron excluidos en forma más temprana del grupo de MDZ por analgesia inadecuada (Cuadro I). También el número de casos con efecto analgésico potente (EVA 0-1) fue mayor con el uso de la MP.

Desconocemos si con una dosis mayor de MDZ la analgesia hubiera sido mayor, sin embargo, es probable que esto se asocie a un grado mayor de sedación. También es posible que el empleo de ambos medicamentos potencialice su efecto analgésico. Debemos recordar que el MDZ y la MP son muy liposolubles y al no haber estudios sobre la farmacocinética del MDZ por esta vía, no es posible saber que cantidad del fármaco se absorba hacia la circulación sistémica y no hay que olvidar que la combinación de un opioide con el MDZ puede potencializar su efecto depresor respiratorio¹⁸

Nuestros resultados demuestran que ambos fármacos ofrecen analgesia cuando son inyectados en el espacio ED. Con las dosis empleadas la analgesia fue más potente y prolongada con la MP a 50 mg.

REFERENCIAS

- 1.-Niv D, Whitman JG, Loh L. Depression of nociceptive sympathetic reflexes by the intrathecal administration of midazolam. *Br J Anaesth* 1983; 55:54-547.
- 2.-Serrao JM, Goodchild S. Intrathecal midazolam in the rat. Evidence for spinal-mediated analgesia. *Br J Anaesth*. 1987; 59:125 p.
- 3.-Cripps TP, Goodchild CS. Intrathecal midazolam and the stress response to abdominal surgery. Adrenocortical, glycaemic and analgesic effects. *The Clin Journal of Pain*. 1988; 4:125-128.
- 4.-Ramirez-Guerrero A, Salado M, Plancarte R, Clemenceau P, Mille E. Efecto analgésico del midazolam epidural. *Rev Mex Anest* 1992;15: 15-159.
- 5.-Sosnowski M, Yaksh T. Spinal administration of receptor selective drugs as analgesic: new horizons. *J Pain Symptom Management* 1990; 5: 204-213.
- 6.-Eisenach JC. New understanding and treatment of acute pain. *Semin in Anesthesia*. 1992; 11: 106-113.
- 7.-Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE, Green-Thompson R. Epidural ketamine: a preliminary report. *S Afr Med. J*. 1982; 61: 441-442.
- 8.-Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985; 64: 1161-1162.
- 9.-Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, Arak Y. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: a double blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 735-738.
- 10.-Ramirez-Guerrero A, Plancarte R, Clemenceau P. Estudio comparativo entre ketamina y meperidina epidural para analgesia postoperatoria. *Rev Mex Anest* 1990; 13: 62-65.
- 11.-Gorh TE, Feuk U, Norlen K. Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pig. *Anesth Analg* 1986; 65: 1312-1318.
- 12.-Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet II*. 1984: 231-232.
- 13.-Eisenach JC, Lysak SZ, Vismi CM. Epidural clonidine following surgery: phase I. *Anesthesiology*. 1989; 71: 640-646.
- 14.-Ramirez-Guerrero A, Diego G, Mille E, Clemenceau P, Plancarte R. Analgesia postoperatoria epidural con clonidina. *Rev Mex Anest* 1991; 14: 15-18.
- 15.-Ramirez-Guerrero A, Burkle J, Diego G, Plancarte R, Mille E, Clemenceau P. Analgesia epidural postoperatoria. Estudio comparativo doble ciego entre clonidina, meperidina y clonidina combinada con meperidina. *Rev Mex Anest* 1991; 14: 173-178.
- 16.-Serrao J, Marks R, 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.
- 17.-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: suppl 5, Abs 242.
- 18.-Bailey P, Pace N, Ashburn M, Moll J, East K, Stanley T. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990; 73: 826-830.