

Estudio comparativo de meperidina epidural en infusión intermitente versus continua a través de un sistema de Port-A-Cath en el manejo de dolor por cáncer

J. R. Hernández Santos*, A. Gómez Mera**, J. Duran Aguilar *** J. Alfaro Ceja***

RESUMEN

Antecedentes: La primera aplicación clínica de morfina intratecal fue reportada en el año 1979, a partir de este hecho se ha reportado la utilización de diversos opioides por vía espinal con resultados que indican la clara ventaja de la vía epidural en comparación con la vía oral y parenteral. En el mercado mexicano no se cuenta con la presentación de morfina libre de conservadores para aplicación epidural o subaracnoidea, por lo que la meperidina es una alternativa en el manejo del dolor crónico oncológico. **Material y métodos:** Se estudiaron 20 pacientes con diagnóstico oncológico y metástasis óseas múltiples con dolor óseo multifocal que no respondían satisfactoriamente o presentaban efectos secundarios importantes al manejo farmacológico acorde a los escalones de la O.M.S. se realizó una prueba de una semana para determinar dosis de meperidina epidural diaria, se implantaron sistemas de Port-A-Cath y se dividieron en dos grupos en forma aleatoria: grupo 1 con infusión continua de meperidina epidural con bomba de infusión PCA y el grupo 2 con infusión intermitente de meperidina epidural con jeringa de 10 ml y con administración cada 6 horas, ambos grupos con rescates del 10 % de la dosis diaria a libre demanda, con ajuste de dosis semanalmente. **Resultados:** En ambos grupos no se encontraron diferencias demográficas significativas, las dosis de meperidina epidural promedio inicial al término de la semana de prueba, no fue estadísticamente significativa. Con relación al tiempo de tratamiento la tendencia de incremento de dosis en el grupo 2 fue mayor en comparación al grupo 1. La disminución de intensidad del dolor en ambos grupos fue satisfactoria con EVA en promedio de 2, las complicaciones en relación con la meperidina se presentaron en un 50% en el grupo 1 y en un 10% en el grupo 2. Los efectos secundarios de la administración epidural de meperidina son mas frecuentes en los pacientes con infusión intermitente; clínicamente coinciden con la aplicación en bolo de la meperidina, igualmente se observó la presencia de dolor en el momento de la aplicación lo cual se determinó como efecto balón. **Conclusiones:** El control del dolor fue satisfactorio en ambos grupos, la administración de meperidina epidural en infusión continua a través de un sistema de Port-A-Cath presenta mayores ventajas para el manejo del dolor crónico por cáncer en comparación con infusión intermitente, con respecto a la presentación de complicaciones. La utilización de meperidina epidural representa una alternativa adecuada ante la inexistencia de morfina libre de conservadores de uso epidural en el país (*Rev Mex Anest*, 1998;21:25-29).

Palabras clave: Dolor por cáncer, opioides, meperidina

ABSTRACT

Epidural Meperidine Infusion versus Intermittent Administration, Using a Port-A-Cath System in the Management of Cancer Pain.

Introduction: The epidural route has many advantages over the oral or intravenous route in the treatment of cancer pain. **Methods:** 20 oncological patients were randomly assigned to receive epidural meperidine infusion or intermittent meperidine using a Port – A- Cath system for the treatment of cancer pain. In both groups a rescue dose (10% of the initial dose) was assigned on a free demand, and adjusted weekly. **Results:**

Both groups of patients (n=10 each) were similar in demography, clinical conditions and diagnostics. In the patients with meperidine infusion the pain relief was reported in 2 according VSA. However this group shows a 50% of complications as compared with 10% in patients receiving intermittent epidural meperidine. **Conclusions:** The use of epidural meperidine is a secure alternative choice in the pain control of cancer patients (*Rev Mex Anest*, 1998;21:25-29).

*Jefe de servicio clínica del dolor. Centro Médico Nacional (CMN) 20 de noviembre ISSSTE. ** Médico adscrito de clínica del dolor CMN 20 de noviembre ISSSTE. ***Médico residente de clínica del dolor CMN 20 de noviembre ISSSTE. Correspondencia: Arturo Gómez Mera. Departamento de Clínica y terapia del dolor Centro Médico Nacional 20 De Noviembre ISSSTE. Av. Coyoacan y Felix Cuevas. Col. Del Valle, 03229 México D.F. Email: goma0909@mex1.uninet.net.mx.

Key words: Cancer pain, Epidural opioids, meperidine

DURANTE MILES de años se había aceptado que el alivio del dolor solo podía obtenerse a cambio de depresión profunda del sistema nervioso central, lo cual se pone de manifiesto en la China antigua con la utilización de mandrágora, vino y el opio, la mandrágora y la adormidera en el antiguo Egipto, Roma y Grecia, y el uso de atropina, opio, cocaína y alucinógenos en la cultura Inca¹⁻³.

En 1884 Karl Koller demostró que podía obtenerse alivio del dolor con la aplicación de un anestésico local, de tal forma que los efectos sobre el sistema nervioso central y otros órganos fueran mínimos o nulos. Este fue el primer intento farmacológico dirigido a un blanco específico para el control del dolor³. En 1899 Bier realizó una anestesia intrarraquídea y tres años más tarde en 1901 Siccard y Cathelin introdujeron la anestesia epidural¹⁻³.

Las técnicas de anestesia intrarraquídea y epidural producen una anestesia regional adecuada; sin embargo presentan efectos secundarios importantes cuando se trata de pacientes con dolor crónico oncológico o no oncológico, como son bloqueo simpático, sensitivo y/o motor, los cuales no son selectivos en especial para el manejo del dolor crónico del paciente terminal oncológico^{3,4}.

Uno de los más apasionantes progresos en la medicina, fue el descubrimiento de los receptores opiáceos y su farmacología. La identificación de estos receptores en el cerebro y en la sustancia gelatinosa de Rolando en la médula espinal, llevaron al desarrollo experimental en ratas, donde se asoció la administración intratecal de morfina, con el potente efecto analgésico, la duración de acción, la respuesta dosis-dependiente y la reversibilidad con naloxona¹⁻³.

La primera aplicación clínica de morfina intratecal para el manejo del dolor oncológico fue descrita por Wang, Nauss y Thomas en 1979. Pocas semanas después se utilizó morfina epidural por Behar, Magora y Olshwang en pequeñas dosis para el manejo del dolor crónico. En este mismo año, Cousins, Mather y Cols, describieron el uso de 100 mg de meperidina epidural para el alivio del dolor postoperatorio, en donde el inicio de la analgesia fue rápido, con duración aproximada de seis horas, y sin evidencia de bloqueo sensitivo, motor o simpático³⁻⁸. Estas comunicaciones desencadenaron una gran serie de estudios internacionales, en los cuales se destaca la analgesia segmentaria prolongada, potente, libre de efectos sedantes, sin el riesgo de depresión respiratoria o cardiovascular, por lo que actualmente no exista la duda de las ventajas y diferen-

cias en comparación con la administración parenteral de opiáceos.

Se han publicado una gran serie de trabajos con la utilización de fármacos opiáceos y no opiáceos. La elección de un fármaco para aplicación epidural o intratecal depende principalmente del conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia, inicio y duración de acción y perfil de efectos adversos. En México no contamos con morfina parenteral y en especial libre de conservadores para aplicación epidural. Por lo cual la meperidina es una opción que se debe de tener en cuenta para su valoración como fármaco de aplicación en el país.

La meperidina es un derivado de la fenilpiperidina, fármaco narcótico agonista puro, con efecto predominante μ agonista. En general se absorbe adecuadamente por todas las vías de administración; en el caso de la vía intramuscular la absorción suele ser impredecible. La biodisponibilidad por la vía oral es del 50%, con inicio de acción a los 15 minutos, la concentración pico plasmática es usualmente observada de 1 a 2 horas, la vida media plasmática de 3 a 4 horas, presenta unión a proteínas del 60%. La duración de acción es de 4 a 6 horas. El metabolismo de la meperidina se realiza a nivel hepático en donde por medio de hidrolización se transforma en ácido meperidinico y a su vez parcialmente conjugado a través de desmetilación a normeperidina, la normeperidina presenta efectos biológicos y tiene una vida media plasmática de 15 a 20 horas, por lo que presenta efecto acumulativo responsable de los fenómenos neuro-excitatorios⁵⁻⁹. Los niveles plasmáticos requeridos para analgesia sistémica fluctúan entre 100 ng/ml a 800 ng/ml, con promedio de 500 ng/ml^{5,10}.

En un estudio comparativo entre morfina y meperidina epidural se observó que las concentraciones de morfina en el líquido cefalorraquídeo, se detectaron entre 60 y 90 minutos y en el caso de la meperidina entre 15 y 30 minutos. Esta variación está dada por la velocidad de difusión a través de la duramadre, que con relación a la meperidina es de 2.7 a 14 minutos. Lo que demostró que la meperidina es mas lipofílica que la morfina^{8,10,11}.

Estas características y su afinidad por los receptores opioides principalmente en la lamina II de Rexed en el asta dorsal de la médula espinal, favorecen el uso el uso de la meperidina epidural a través de un catéter epidural^{2,3,10,11}, especialmente en países donde no se cuenta con morfina libre de conservadores para uso intraespinal.

Los objetivos del presente trabajo fueron determinar la eficacia y eficiencia de la administración de

Cuadro I. Variables en los pacientes bajo infusión continua epidural de meperidina

Diagnóstico	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)	Dosis inicial	Dosis final	Evolución	Complicaciones
CaCu	53	F	67	158	200	600	12	
CaCu	32	F	68	156	200	350	30	
LNH	68	F	62	154	190	200	4	
Ca mama	39	F	50	150	150	280	2.5	Rechazo
Ca prostata	72	M	80	165	300	500	8	
CaCu	49	F	90	175	280	420	7	
CaCu	47	F	35	145	100	160	4	
Ca prostata	67	M	50	163	150	450	6	
Ca pulmón	54	M	57	170	180	270	12	
Ca páncreas	63	M	70	180	210	450	3	Sedación
	54.4	F6/M4	62.9	161.6	196	368	8.85	

meperidina epidural en infusión continua versus intermitente a través de un sistema de Port-A-Cath, y de determinar si existen diferencias en la dosificación de meperidina epidural en infusión continua *versus* intermitente en el control del dolor oncológico.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyen 20 pacientes derechohabientes del ISSSTE, referidos a la Clínica del Dolor del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", con dolor crónico oncológico secundario a metástasis óseas y con presencia de dolor óseo multifocal, con examen clí-

nico, psicológico, de laboratorio y gabinete que no contraindicaran la utilización de meperidina y la colocación del sistema de Port-A-Cath.

A los pacientes se les colocó un catéter epidural percutáneo en el nivel metamérico medio del origen del dolor más importante, y se determinó la dosis de meperidina epidural mínima necesaria para obtener la disminución del dolor equivalente a la Escala Visual Análoga (EVA) de 2 o menos. Establecida la dosis diaria en el término de una semana, se procedió a la colocación de un sistema de Port-A-Cath en el nivel medio metamérico del dolor principal y con implantación de la membrana multipunción en la cara

Cuadro II. Variables en los pacientes bajo administración intermitente epidural de meperidina

Diagnóstico	Edad (años)	Sexo	Peso (kg)	Talla (cm)	Dosis inicial	Dosis final	Evolución	Complicaciones
CaCu	25	F	67	126	200	500	2	Dolor
CaCu	78	F	65	148	200	300	3	Sedación
CaCu	37	F	35	146	100	180	4	
Ca prostata	49	M	66	165	200	260	3	Náusea
Ca mama	54	F	50	164	150	210	4	Dolor
Ca mama	64	F	72	160	230	350	5	
CaCu	56	F	70	163	230	330	4	Sedación
CaCu	31	M	60	162	180	750	13	Dolor, paresia
Ca estomago	76	M	60	160	120	400	5	
Ca mama	28	F	50	154	150	340	13	
	49.8	F7/M3	59.5	154.8	176	362	5.6	

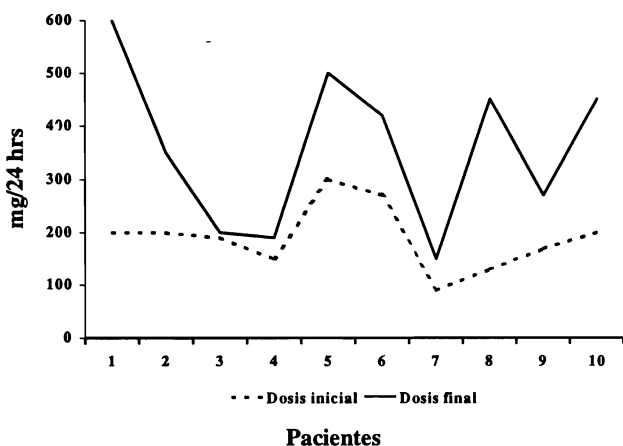


Figura 1. Comparación de dosis inicial versus dosis final en pacientes con infusión continua

anterior del hemitórax correspondiente, el cual depende de la capacidad del paciente de tolerar el decúbito lateral derecho o izquierdo, en la línea medio clavicular por debajo de la mama.

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos aleatoriamente, conformado cada uno por diez pacientes. El grupo I, con infusión continua de meperidina epidural con una bomba de perfusión electrónica PCA, con carga semanal en un cassette de 50 ml, a través de un sistema de Port-A-Cath. El grupo II, con infusión intermitente de meperidina epidural con una jeringa de 10 ml con carga diaria y administración horaria.

En ambos grupos, se utilizó una dosis de rescate del 10% de la dosis diaria correspondiente, sin límite en el número de dosis por día. La valoración clínica se realizó semanalmente en ambos grupos y determinación del dolor con base a la EVA, en donde reportes de dolor calificados con 3 o más, se incrementaba la dosis en un 50% más de la dosis diaria de meperidina administrada, con registro mensual.

RESULTADOS

Se estudiaron veinte pacientes divididos en dos grupos de 10 cada uno. El grupo I, con predominio de sexo de 6 mujeres y 4 hombres, promedio de edad de 54.4 años de edad (rango 32-72), con talla promedio de 163.9 cm. (rango de 145-180), con diagnóstico del cáncer primario: CaCu 40%, Ca de próstata 20%, Ca de pulmón 10%, Ca de páncreas 10%, Ca de mama del 10% y Linfoma no Hodgkin 10%, con dosis promedio inicial de meperidina epidural de 196 mgs/

día (rango 100-280), tiempo promedio de la infusión continua de meperidina epidural de 8.8 meses (rango 2.5-30 meses), con dosis promedio final de 348 mg/día (160-600). La frecuencia de complicaciones fue del 20%, que correspondió a un rechazo de la membrana multipunción y un caso de sedación. La Escala Visual Análoga de dolor fue en promedio de 2 (Cuadro I). El grupo II, con predominio de sexo de 7 mujeres y 3 hombres, promedio de edad de 49.8 años (rango 25-78), con talla promedio de 158.6 cm (rango 148-165), con frecuencia del cáncer primario: CaCu 50%, Ca de mama 30%, Ca de próstata 10% y Ca de estómago 10%, con dosis promedio inicial de 186 mg/día (rango 120-230), tiempo promedio de infusión intermitente de meperidina epidural de 5 meses (rango 2-13), con dosis promedio final de 362 mg/día (rango 180-750). La frecuencia de complicaciones fue de 70%, que correspondió a 30% dolor a la aplicación del bolo horario de meperidina, sedación 20%, náusea 10% y parestesia de miembros pélvicos en 10%. La Escala Visual Análoga para dolor fue en promedio de 2 (Cuadro II).

La dosis inicial de meperidina epidural en infusión continua en comparación con la dosis inicial de meperidina en infusión intermitente no fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$, figura 1), la dosis final de meperidina epidural en infusión continua en comparación con infusión intermitente de meperidina epidural fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$, figura 2).

El alivio del dolor fue similar en ambos grupos. La frecuencia de complicaciones atribuibles a la infusión de meperidina epidural continua en compa-

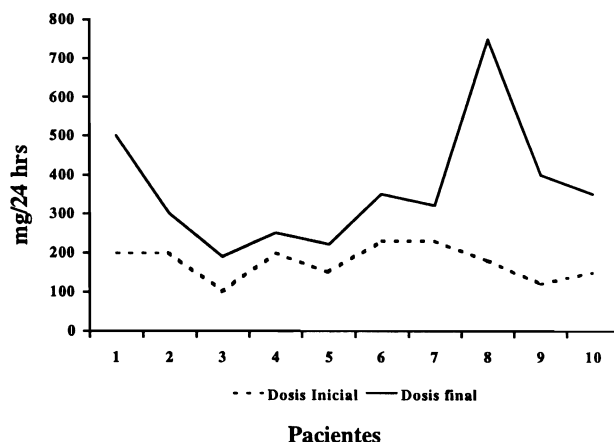


Figura 1. Comparación de dosis inicial versus dosis final en pacientes con infusión intermitente

ración con la infusión de meperidina epidural intermitente fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Las complicaciones atribuibles al sistema de Port-A-Cath fueron del 10%.

DISCUSION

Los efectos secundarios de la administración de meperidina epidural intermitente a través de un sistema de Port-A-Cath, son más frecuentes debido a la dosis mayor de meperidina infundida con relación al tiempo de duración del inicio de la infusión y a la aplicación en bolos que condicionan picos más altos en el líquido cefalorraquídeo a nivel espinal. Los efectos secundarios se observaron que coincidían con la aplicación del bolo de meperidina epidural, que en el caso donde se presentó dolor y parestesia, fue condicionado por el efecto balón, que consiste en la formación de una bolsa fibrosa que al ser distendida por la presencia del volumen de la infusión intermitente provocaba compresión medular transitoria.

La selección de administración epidural de meperidina en infusión continua o intermitente a través de un sistema de Port-A-Cath, no influyó en el adecuado control del dolor, en pacientes oncológicos con dolor óseo metastásico multifocal.

La administración de meperidina epidural en infusión continua ofrece ventajas en comparación con la administración epidural intermitente, caracterizado por la menor frecuencia de complicaciones y disminuir la tendencia de incremento de dosis de meperidina.

La utilización de meperidina epidural en el manejo del dolor crónico oncológico es una alternativa adecuada, ante la inexistencia de morfina libre de conservadores en el mercado nacional para aplicación epidural

REFERENCIAS

1. Miller RD. Anestesiología: Anestésicos Intravenosos Opiáceos, Anestesia Intradural, Epidural y Caudal. Doyma. 1993. Vol. 1 y 2. Pags. 253-329 y 1253-1278.
2. Bonica JJ. The Management of Pain: Cancer Pain. Lea Febigen. 1990. Pags. 400-460.
3. Prithvi Raj P. Tratamiento Práctico del Dolor: Historia y Estado Actual del Dolor, Farmacocinética Clínica De Los Analgésicos, Opiáceos Espinales. Mosby. 1994. Pags. 3-15, 611-625 y 813-834.
4. Cousins MJ. Bloqueos nerviosos: Dolor Agudo y Crónico: Uso de Opiáceos por vía Medular. Mosby. 1991. Pags. 973-1051.
5. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics: Opioid Analgesics and Antagonist. Mc. Graw Hill. 1996. Pags. 521-555.
6. Baron MG. Tratado de Medicina Paliativa. El Dolor III: Analgésicos Opiáceos. Técnicas Invasivas en el Tratamiento del Dolor. Editorial Medica Panamericana. 1996. Pags. 465-481 y 497-528.
7. Kitahata LM, Collin JG. Spinal Action of Narcotic Analgesic. *Anesthesiology* 1981;54:153-163.
8. Vain A, Tigersted I. Opioid Treatment for Radiating Cancer: Oral Administration Versus Epidural Techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;32:179-185.
9. Greenberg HS, Taren J, William D. Benefit From and Tolerance To Continuous Intrathecal Infusion Of Morphine For Intrathecal Cancer Pain. *J Neurosurg* 1982;57:360-364.
10. Gilin GJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson GPR. Epidural Meperidine in Humans. *Anesthesiology*. 1981;55:520-526.
11. Coombs DW. Epidural Narcotic Infusion Reservoir: Implantation Technique and Efficacy. *Anesthesiology*: 1982;56:467-469.