



COMPARACIÓN DE TRES GRUPOS SOMETIDOS A ANALGESIA POSTOPERATORIA EN INFUSIÓN EPIDURAL CONTINUA

Dra. Ana Angélica Peña Riverón *, Dr. Gabriel Olvera Morales **, Dr. Guillermo Castillo Becerril **, Dr. Arturo Silva Jiménez ***

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que se obtiene mayor grado y duración analgésica con menores efectos adversos, cuando se utiliza el clorhidrato de Ropivacaína al 2% más midazolam, comparado con la administración de clorhidrato de ropivacaína más fentanil o clorhidrato de ropivacaína con buprenorfina, en analgesia postoperatoria en infusión continua en cirugía abdominal, en el hospital central norte de PEMEX. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio clínico prospectivo en 62 pacientes con estado físico del ASA I y II. Se dividió en 3 grupos con promedio de 21 pacientes por grupo: Grupo I, se administró Clorhidrato de ropivacaína y midazolam; Grupo II, se administró Clorhidrato de ropivacaína más buprenorfina y Grupo III, se administró clorhidrato de ropivacaína más buprenorfina, empleando infusor elastomérico para infusión continua en los tres grupos. Se evaluó FC, FR, TA, efectos adversos y escala visual análoga (EVA). **Resultados:** Al aplicar la prueba U de Mann Whitney se encontró significancia en relación al EVA en el Grupo III con una $p < 0.019$ y, el porcentaje de efectividad analgésica para el Grupo II 82% y Grupo I 76%. En la duración analgésica medida durante 36 hrs no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos. El efecto adverso predominante fue mareo (23.8%) y sedación 14.3%. En el Grupo II el efecto adverso fue náusea 35%, seguido de prurito 20%. En el Grupo III el efecto adverso que se presentó fue prurito en 38% seguido de náusea 14.3%. **Conclusiones:** Los tres grupos cumplieron el objetivo deseado para analgesia postoperatoria, resultando seguros y eficaces. Sin embargo el grupo de ropivacaína y fentanil 0 en infusión continua brinda una duración analgésica más prolongada.

Palabras clave: dolor postoperatorio, analgesia peridural, ropivacaína, midazolam, buprenorfina, fentanil.

ABSTRACT

Objective: Of showing that one obtains bigger degree and duration analgesic and smaller adverse effects when the hydrochlorate is used from Ropivacaine to 2% more midazolam, compared with the administration of ropivacaine hydrochlorate but and fentanyl or ropivacaine hydrochlorate with buprenorfine in postoperative analgesia in continuous infusion in abdominal surgery in the North Central Hospital of PEMEX. **Material and Methods:** We were carried out a clinical, observational study, prospective in 62 patients with physical state of the ASA I and II. It was divided in 3 groups with 21 patients' average for group: To the Group I was administered ropivacaine Hydrochlorate and midazolam; to the Group II were administered Hydrochlorate of ropivacaine more buprenorfine and to the Group III were administered hydrochlorate of ropivacaine more buprenorfine, using infusor elastomérico for continuous infusion in the three groups. FC, FR was evaluated TA, adverse effects and similar visual scale (EVA). **Results:** When applying the test OR of Mann Whitney was significancia in relation to the EVA it was of 88% in the Group III a $p < 0.019$ and the percentage of analgesic effectiveness for the Group II 82% and Group I 76%. In the duration analgesic measure during 36 hrs were not significant differences in the three groups. The predominant adverse effect was sickness (23.8%) and sedation 14.3%. In the Group II the adverse effect was it nauseates 35%, followed by pruritus 20%. In the Group III the adverse effect that presents was pruritus in 38% followed by it nauseates 14.3%. **Conclusions:** The three groups completed the objective wanted for postoperative analgesia, being sure and effective. However the group of Ropivacaine and fentanyl in continuous infusion offer a more lingering analgesic duration.

Key words: postoperative pain, analgesia peridural, ropivacaine, midazolam, buprenorfine, fentanyl.

INTRODUCCIÓN

Otorgar una buena calidad analgésica en el periodo postoperatorio, es muy importante ya que mejora las condiciones generales del paciente, mejora la función pulmonar en pacientes en cirugía de abdomen, tiene la tendencia de disminuir las complicaciones cardíacas perioperatorias, así como, permite la movilización temprana de los pacientes, el retorno de la función intestinal y por lo tanto, una estancia hospitalaria más corta.^{1,2} Con la finalidad de controlar el dolor agudo en un paciente postoperado se recurre a múltiples opciones

analgésicas, tomando en cuenta que el dolor postoperatorio es somático y visceral. Se ha recurrido a una variedad de opciones farmacológicas, tanto analgésicos opioides, anestésicos locales, benzodiacepinas, analgésicos no opioides^{3,4}, etc. En el intento por disminuir las dosis y por lo tanto, limitar la absorción de opioides epidurales han conducido al empleo de infusiones epidurales mezclando anestésicos local y sedantes, ya que al combinarse sus efectos son sinérgicos lo que permite disminuir las dosis de ambas drogas, así como minimizar los efectos colaterales.⁵

Las técnicas de infusión continua tienen la finalidad de proporcionar al paciente una analgesia más potente, duradera y

Residente de tercer año de Anestesiología del HCN Pemex*. Médico anestesiólogo de servicio de Anestesiología del HCN Pemex**. Jefe de servicio de Anestesiología del HCN Pemex***. Institución sede de estudio: Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Correspondencia: Puerto San Blas no. 9 Col. Pto CP 01290. Tel: 56436702 y 0445591038555

selectiva. Para tal efecto la ropivacaína anestésico local de tipo amida potente, de larga duración, seguro, que produce menor bloqueo motor que otros anestésicos en iguales dosis y ofrece una buena analgesia postoperatoria,⁶ al combinarse con opioides tales como el Fentanil 0 en infusión continua epidural optimiza los resultados analgésicos y disminuye los efectos secundarios de ambas drogas.^{7,8,9}

El uso de la analgesia epidural para controlar el dolor ha sido revolucionada con el uso de opioides, después del descubrimiento de receptores opioides localizados en el asta dorsal de la medula espinal, estos tienen ambos efectos pre y postsinápticos en el asta dorsal y efectos de modulación nociceptiva.^{10,11} El uso de Buprenorfina es un opiáceo de síntesis, derivado de las N-ciclopropil orivapainas, agonista parcial de los receptores Mu y en menor grado antagonista de los receptores Kappa, que se ha usado con éxito en el control del dolor por vía peridural.¹²

Otros fármacos no opioides se han administrado por vía epidural con el fin de producir analgesia y se ha concluido que la analgesia intratecal con midazolam es mediada por complejos receptores benzodiazepínicos GABA localizados en la medula espinal, señalando que el GABA tiene efecto neuromodulador inhibiendo la sustancia gris preacueductal, teniendo repercusiones en las funciones de analgesia y nocicepción.^{13,14}

El propósito de este estudio es comparar el comportamiento clínico de estos fármacos en cuanto a su duración, constantes vitales, control del dolor postoperatorio; efectos adversos, mediante la combinación de ropivacaína con opioides y midazolam.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo elaboración de protocolo y permiso del Comité de ética e investigación del hospital, bajo consentimiento informado, se elaboró este estudio de investigación en el Hospital Central Norte de Pemex, en pacientes de ambos sexos, con edad promedio de 30 a 65 años, programados para cirugía de abdomen, captados un día anterior. Con Anestesia combinada (Anestesia General balanceada AGB y bloqueo peridural BPD). Utilizando lidocaína C/E como anestésico local y en la AGB sevoflurano a concentraciones variables de 0.6 a 2 vol. % y Fentanil 0 en bolos con una tasa de 1 a 3 mcg⁻¹/kg⁻¹/hr⁻¹. Con instalación de catéter epidural al nivel de L1-L2. La analgesia postoperatoria se inició en el quirófano al terminar el procedimiento anestésico. Se incluyeron un total de 62 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: ASA I y II; que fueron sometidos a cirugía abdominal. Fueron excluidos los pacientes con contraindicación para el bloqueo peridural, pacientes con alteraciones psicológicas, con alteraciones de la coagulación, patología hepática, renal, sepsis y

pacientes con inestabilidad hemodinámica. Así como los que estuvieron con tratamiento con anticonvulsivos, agonistas Alfa 2 u otros medicamentos por necesidad analgésica.

Médicos anestesiólogos conectaron, al catéter peridural bombas elastoméricas tipo Aubex® para infusión continua epidural, distribuidas en forma consecutiva y previamente rotuladas. Se dividieron en 3 grupos con dosis administradas por Kg de peso del paciente: el Grupo I de 21 pacientes, quienes recibieron Clorhidrato de ropivacaína al 2% más midazolam 0.05 mg⁻¹/kg⁻¹, para el Grupo II 20 pacientes recibieron Clorhidrato de ropivacaína al 2% más buprenorfina 0.0375 mg⁻¹/hr⁻¹ y para el Grupo III 21 pacientes a quienes se le administró Clorhidrato de ropivacaína al 2% más fentanil 0.003 mg⁻¹/Kg⁻¹. La velocidad de infusión fue de 4 ml por hora. Posteriormente se valoró estado de conciencia, estado hemodinámico e inmovilización de extremidades para iniciar la conexión del infusor.

Los grupos de estudio fueron apareados en distribución de sexo, tipo de cirugía realizada, etc. Se evaluaron tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) durante, efectos adversos y duración analgésica en los momentos 2, 8, 12, 24 y 36 hrs. Para valorar la intensidad de la analgesia se efectuó a través de la aplicación de la Escala Visual Análoga (EVA), se clasificó como éxito analgésico cuando el paciente reportó un valor menor de 3 y como fracaso cuando reportó un valor mayor de 3. A fin de comparar los resultados, el grado de analgesia se calculó con análisis de varianza o prueba de Kruskal-Wallis, la duración analgésica expresada en horas, con prueba Post-hoc de Tukey. Los efectos adversos expresados en escala cualitativa nominal se calcularon por medio de X² para K muestras. En todos los casos se consideró significativo el valor de p menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Las características de los 61 pacientes se presentan en la tabla 1. La distribución de los pacientes en cada grupo fue homogénea ya que no existieron diferencias significativas entre las características de cada grupo. Solamente en el Grupo I se encontró predominio femenino 21 pacientes (100%) obteniendo una significancia <0.01. Existió predominio de la clasificación del ASA II para los tres grupos, no significativa.

Las cirugías que más generaron dolor para todos los grupos fue la histerectomía abdominal 61.9-71%, siguiendo en frecuencia ooforectomía 14.2%, nefrectomía 6.5%, prostatectomía abierta 4.5%, laparotomía exploradora por tumoración retroperitoneal 4.5%. (Gráfica 1)

En cuanto al efecto de los medicamentos sobre la tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, se presentaron para los tres grupos

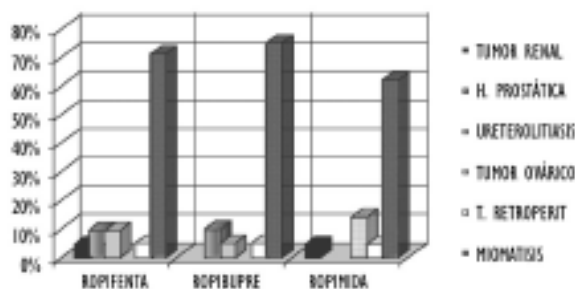
Tabla I. Variables demográficas

VARIABLE	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
EDAD	50.9±9.6	51.6±8.6	49.6±10.1
PESO	70±8.7	67±5.5	67±8.6
TALLA	1.60±0.04	1.60±0.05	1.60±0.06
SEXO	FEMENINO 21 (100%)*	MASC 2 (11%) FEM 18 (89%)	MASC 2 (10.5%) FEM 19 (89.4%)

No se encontraron diferencias significativas por ser variables homogéneas. Excepto en el Grupo I*predomina el sexo femenino $p < 0.01$

Gráfica 1

PORCENTAJE DE CIRUGÍAS REALIZADAS POR GRUPO ANESTÉSICO



tendencia a la hipotensión, disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria en comparación a las cifras basales, pero estadísticamente no significativas.

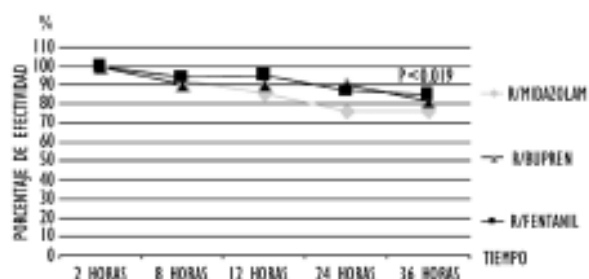
La duración y eficacia analgésica se midieron con la escala de EVA. Obteniendo para el Grupo I de 21 pacientes con ropivacaína-midazolam a las 2 hrs no se presentó dolor, a las 8, 12, 24 hrs presentan dolor 1 (4.8%), 3 (14.3%) y 5 (23.9), pacientes respectivamente y, a las 36 hrs no presentaron dolor.

Para el Grupo II de 20 pacientes con ropivacaína-buprenorfina a las 2 y 12 hrs no se presentó dolor, no así a las 8, 24 y 36 horas en que 2 pacientes para cada grupo presentaron dolor, con un 10%.

Para el Grupo III de 21 pacientes con ropivacaína-fentanil a las 2, 8, 24 y 36 horas, el 100% de los pacientes no presentaron dolor (Gráfica 2).

Gráfica 2

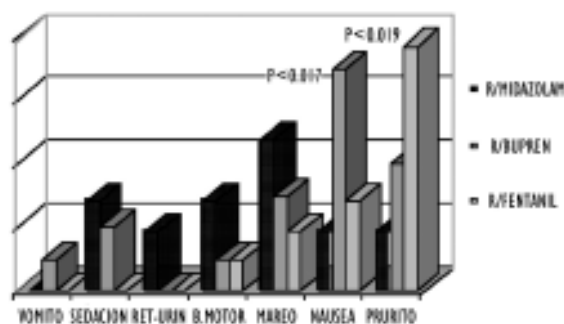
DURACIÓN ANALGÉSICA



Al aplicar la prueba de U. Mann Whitney se encontró significancia en relación al EVA ($p < 0.019$) A las 24 y 36 horas para el Grupo III.

En el Grupo I el efecto adverso predominante fue mareo (23.8%), seguido de sedación en el 14.3% de los pacientes. En el Grupo II el porcentaje de los efectos adversos fue náusea en 35%, seguido de prurito en 20%. Para el Grupo III los efectos adversos que se presentaron fue prurito 38%, seguido de náusea en 14.3%. (Gráfica 3)

Gráfica 3

FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS POR GRUPO ANESTÉSICO
EN EL GRUPO I PRURITO $p < 0.19$ NÁUSEA EN EL GRUPO II $p < 0.017$ 

DISCUSIÓN

El dolor agudo postoperatorio es frecuente, intenso en un alto porcentaje de los casos y manejo de forma deficiente, lo que causa un sufrimiento innecesario al enfermo y se asocia a complicaciones en la función respiratoria, cardiovascular, digestiva así como endocrinometabólicas. Se ha demostrado que el dolor postoperatorio va de moderado a intenso y el sitio anatómico es un factor importante en la severidad del dolor, evaluándose como dolor intenso con EVA de 7 a 10 y moderado con EVA de 4 a 6 en cirugías de abdomen, sobre todo en las primeras 24 hrs. Esto concuerda con el presente estudio ya que las cirugías que generaron más dolor predominó la histerectomía seguido de ooforectomía y nefrectomía.¹⁵

Tomando en cuenta lo anterior se ha determinado que en las técnicas analgésicas, la vía epidural provee significativamente una mejor analgesia en el postoperatorio. En este estudio el control del dolor se logra con la administración de agentes anestésicos por vía epidural, encontrando efectividad analgésica, al aplicar los fármacos en infusión continua, se disminuyen las dosis y se obtiene un efecto sinérgico de los fármacos, evitando la administración en bolos y manteniendo un nivel terapéutico (analgésico) del fármaco, previniendo la aparición de picos agudos, dentro de los niveles tóxicos y evitar la caída a concentraciones subterapéuticas.^{16,17}

En este estudio se observó que no se presenta bloqueo motor con la infusión de 4 ml por hora de clorhidrato de ropivacaína al 2%, el cual es conocido como una anestésico local 30 veces más potente que la lidocaína.

Es indudable el beneficio que se obtiene con el tratamiento del dolor postoperatorio, y se afirma que con la apropiada prevención y el adecuado tratamiento de los síntomas postoperatorios se reduce la estancia hospitalaria.¹⁵ Tomando en cuenta lo anterior se ha determinado que en las técnicas analgésicas, la vía epidural provee significativamente una mejor analgesia. Por lo anterior, en nuestro estudio se aplicó con efectos analgésicos favorables, ropivacaína al ser comparado con tres esquemas de tratamiento por vía epidural, demuestra que los tres grupos presentan analgesia efectiva que varía en un rango de 76 a 88%.

Los resultados de este trabajo confirman la observación realizada por otros autores respecto a la analgesia postoperatoria con opioides epidurales, que ofrece beneficios terapéuticos como analgesia intensa y más duradera que con opioides sistémicos,¹⁷ el efecto es segmentario y no provocan bloqueo motor. Finalmente existe mejoría en la función pulmonar en comparación con otras técnicas analgésicas.²⁰

La liposolubilidad parece ser el factor más importante que determina el tiempo de instalación, el efecto, la distribución del narcótico y la duración de la analgesia; en base a lo anterior, se ha visto que narcóticos tales como el fentanil 0 y la buprenorfina de baja liposolubilidad tiene un menor tiempo de latencia, una mayor diseminación por dermatomas y un mayor tiempo de duración. En nuestro estudio el grupo de ropivacaína con fentanil 0 se presentó analgesia significativa con respecto a los Grupos I y II con duración analgésica durante 36 hrs. Observando equianalgesia de esta combinación que se ha aplicado ampliamente en analgesia obstétrica, dolor postoperatorio de cirugía ortopédica, torácica y de abdomen con efecto analgésico favorable.²¹ Así como los efectos adversos observados como prurito y náusea que concuerdan con estudios realizados anteriormente.²² En otro estudio se observó diferencia con la Buprenorfina entre los fármacos ideales para el manejo del dolor postoperatorio con diferencia significativa con el fentanil 0.¹²

La inyección de opioides en el espacio epidural se ha empleado satisfactoriamente, y el conocimiento de las vías de la fisiología del dolor nos ha llevado a investigaciones de otros medicamentos que tengan las mismas cualidades analgésicas y de ser posible carezcan de efectos colaterales. En nuestra observación del Grupo I, se obtuvo analgesia del 76 %, durante 36 hrs. En trabajos experimentales previos en animales demostraron que Midazolam por vía intratecal provoca analgesia,¹³ y su efecto por esta vía es a los 10 minutos durante 3.4 hrs y al igual que los opioides este efecto es selectivo y no

altera la coordinación motora; los efectos de sedación son dependientes de la dosis, en nuestra observación la frecuencia respiratoria no se presentaron cambios significativos y entre los efectos adversos predominantes encontramos mareo y sedación no significativa.

Estudios experimentales en animales reportaron disminución significativa en el nivel de catecolaminas ante estímulo nocivo, en ratas se logró analgesia para aliviar el dolor somático inducido por la prueba de corriente eléctrica. El GABA es un neuromodulador que ejerce un control tónico inhibitorio de la actividad de la sustancia gris periacueductal y por lo tanto esta involucrado en las funciones de analgesia y nocicepción.¹³

Aunque no existen estudios sobre la farmacocinética del midazolam por vía epidural, es posible hipotetizar sobre su mecanismo de acción, 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 liposoluble, duración intermedia del efecto analgésico y un nivel segmentario, éste último ya demostrado en estudios experimentales. Nuestros resultados son alentadores, sin embargo habrá que esperar otros estudios que confirmen nuestros hallazgos y se realicen estudio farmacocinética epidural.^{14,24}

Por los resultados observados en nuestro estudio concluimos que la analgesia peridural en infusión continua, combinando ropivacaína con opioides y midazolam los cuales actúan a nivel de médula espinal es un procedimiento seguro y confiable con efectos adversos controlables y mínimos. Es una buena expectativa para la asociación de fármacos.

REFERENCIAS

1. Jorgensen H. Effect of peri and postoperative epidural anesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87:577-83.
2. Yuen PM. Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy A.J. *Obstetric and Gynecology*. 1998; 1
3. Kehlet H. Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anesth* 2001; 87:62-72
4. Mark G. Perspectives in pain management. *Critical care clinics* 1999; 15:106-18.
5. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
6. Sugantha GN, Amendola A. Elastomeric pumps for ambulatory patient controlled regional. *Analgesia*. 2001; 47:897-902.
7. Britt M, Person J. Systemic absorption and block after epidural injection of Ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87:1309-17.
8. Fischer C, Blanie P. Ropivacaine 0.1% plus suFentanil 0.5 mcg/ml versus bupivacaine 0.1%, plus suFentanil 0.5 mcg/ml, using patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2000; 93-98.
9. Ruban P, Chong JL. The effect of adding Fentanil to Ropivacaine 0.125% on patient controlled epidural analgesia during labour. *Anaesth. Intensive Care*. 2000; 28:517-521.
10. Spencer. Comparison of three solutions of Ropivacaine/Fentanil for postoperative patient controlled epidural analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90:727-33.

11. Scott DA. Postoperative analgesia using epidural infusion of Fentanyl with Bupivacaine. *Anesthesiology* 83; 727-737.
12. González BI, Cuenca DJ. Analgesia epidural posoperatoria comparando Buprenorfina-fentanyl. *Rev Mex Anest* 1996; 19:10-15.
13. Cono T, Eich K. Actions of Midazolam on GABAergic transmission in substantial gelatinous neurons of adult rat spinal cord slices. 2000; 92:507-15.
14. Ramírez AG, Salado M, Plancarte RS. Efecto analgésico del Midazolam peridural. *Rev Mex Anest* 1992; 15:156-159.
15. Ramírez GA, Burkle BJ. Dolor agudo postoperatorio, su frecuencia y manejo. *Rev Mex Anest*. 1992; 15:14-17.
16. Debon R, Chassard D. Chronobiology of epidural Ropivacaine. Variation in the duration of action related to the hour of administration. *Anesthesiology* 2002; 96.
17. Scott DA, Britt ME. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural Ropivacaine infusion for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1997; 85:1322-30.
18. Finucane BT, Ganapathy S. Prolonged epidural infusions of Ropivacaine (2 mg/ml) after colonic surgery: the impact of adding Fentanyl. *Anesth Analg* 2001; May; 95 (5) 276-85.
19. Burmester MA, Gottschalk A. Ropivacaine 0,2% versus Bupivacaine 0,125% plus su Fentanyl for continuous peridural analgesia following extended abdominal operations. *Anesthes. Intensivmed*. 2000; Apr. 36: 219-223.
20. Bertini L, Macini S. Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient controlled epidural analgesia. Ropivacaine versus Bupivacaine. *Acta Aneth Scand* 2001; jul 45: 782-785.
21. Hodgson PS, Liu A. A comparison of Ropivacaine with Fentanyl to Bupivacaine with Fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 2001 Apr; 92 (4):1024-8.
22. Scott DA, Blake D. A comparison of epidural Ropivacaine infusion alone and in combination with 1,2, and 4 mcg/ml Fentanyl for 72 hours of postoperative analgesia after mayor abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999 Apr; 88 (4) 857-64.
23. Nishiyama T, Gyermek L. Synergistic analgesic effects of intrathecal Midazolam and NMDA or AMPA receptor antagonist in rats. *Canadian J Anesth* 2001; 48: 288-294.
24. Naguib M, Gammal ME. Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal Bupivacaine. *Can J Anaesth* 1995; 9:758-64.