



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



REVISIÓN MBE

Adrenalina como coadyuvante epidural para analgesia postoperatoria

B. Mugabure Bujedo* y S. González Santos

FEA, Anestesiología del Hospital Donostia de San Sebastián, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Donostia, Donostia-San Sebastián, España

Recibido el 24 de abril de 2010; aceptado el 1 de mayo de 2010
Disponible en Internet el 6 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Epinefrina;
Adrenalina;
Analgesia epidural
postoperatoria;
Anestésicos locales;
Fentanilo

KEYWORDS

Epinephrine;
Adrenaline;
Postoperative
epidural analgesia;
Local anesthetics;
Fentanyl

Resumen

La adrenalina ha sido ampliamente utilizada junto con anestésicos locales, tanto a nivel periférico como central, desde que Heinrich Braun fuera el pionero en experimentar con ella al inicio de 1900. Un siglo de uso atestigua su seguridad general como coadyuvante, a pesar de que todavía poseemos un conocimiento parcial de su modo de actuar, consiguiendo una prolongación del bloqueo nervioso, una reducción de las concentraciones plasmáticas de los anestésicos locales, una reducción del sangrado quirúrgico y una potenciación del efecto analgésico. El convencimiento durante largo tiempo de que la adrenalina muestra todos estos efectos beneficiosos, así como los negativos, únicamente por vasoconstricción, es demasiado simplista y actualmente insuficiente. El objetivo principal de esta revisión se centrará en demostrar como la adrenalina epidural es capaz de mejorar la analgesia postoperatoria cuando forma parte de una mezcla junto a bupivacaína o ropivacaína y fentanilo.

© 2010 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epinephrine as epidural adjuvant for postoperative analgesia

Abstract

Epinephrine has been combined with neuraxial and peripheral local anesthetics since Heinrich Braun first experimented with its use in the early 1900s. A century of use attests to the general safety of adjuvant epinephrine, yet we have only modest understanding of its intended effects, which include prolonging block duration, reducing plasma concentrations of local anesthetics, reducing surgical bleeding and intensifying anesthesia and analgesia. The long-held belief that epinephrine exerts most of these effects, including any associated complications, by causing vasoconstriction is doubtlessly too simplistic and has been recently challenged. The main part of this chapter will therefore

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mugabure@yahoo.es (B. Mugabure Bujedo).

focus on the advantages and disadvantages of epinephrine in epidural analgesia and on optimizing postoperative analgesia by adding epinephrine and/or fentanyl to an epidural mixture with dilute bupivacaine or ropivacaine.

© 2010 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Recuerdo histórico

Desde su aislamiento procedente de la médula suprarrenal por Abel en 1897, la adrenalina ha sido utilizada junto a anestésicos locales (AL) con el propósito principal de retrasar su absorción sistémica así como prolongar y mejorar su capacidad analgésica¹. Heinrich F. W. Braun (1862–1934) fue el primero en utilizar la adrenalina como coadyuvante de AL con buenos resultados. La definió como «torniquete químico» al prescindir de la isquemia con banda elástica *Esmarch* en el área anestesiada con cocaína (nervio braquial) que habían utilizado sus predecesores, como Corning en 1885, para prolongar el bloqueo anestésico². «*La solución de Braun*», como así se denominó, contenía una concentración de adrenalina de 1/10.000 a 1/100.000. Braun experimentó en su propio organismo y comprobó como su límite de tolerancia, debido a sus efectos sistémicos se encontraba en 0,5 mg (0,5 ml de 1/1.000). Él mismo acuñó el término «*anestesia de conducción*» y su convencimiento de la utilidad de la adrenalina en este campo, le llevó a publicar en 1905 un texto de anestesia regional donde recomendaba diferentes técnicas en varios puntos del cuerpo humano más allá de las extremidades³.

Introducción

Todos los efectos beneficiosos de la adrenalina han sido observados tanto en bloqueos nerviosos a nivel periférico como central, y se deben fundamentalmente al efecto vasoconstrictor «in situ» que disminuye el flujo sanguíneo local y por lo tanto el aclaramiento de fármaco del lugar de inyección, así como el pico de absorción plasmática, con la consiguiente reducción de la toxicidad sistémica. Para comprobar este mecanismo farmacocinético varios estudios han demostrado una disminución del pico plasmático de AL cuando este es administrado junto con adrenalina⁴⁻⁶, incluso con ropivacaína epidural⁷. Ya en 1904, Weber postuló que la adrenalina poseía un efecto analgésico directo espinal cuando se administraba vía intratecal⁸, efecto que se corroboró por otros autores⁹ en 1950 y finalmente se determinó mediado por el agonismo sobre los receptores α_2 -adrenérgicos situados en el asta posterior medular¹⁰ al inicio de los 80. Más adelante, Curatolo et al¹¹, recogieron en un metaanálisis todos los estudios hasta 1997 con varios coadyuvantes epidurales para analgesia quirúrgica, sin asociar anestesia general, y concluyeron que no existían suficientes ensayos clínicos controlados sobre adrenalina para acotar sus beneficios. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha conseguido definir sus ventajas e inconvenientes de manera convincente¹² y desterrar a su vez el temor a su uso espinal por el riesgo de isquemia medular¹³.

Hemos revisado en Medline, todas las publicaciones sobre la adrenalina como coadyuvante espinal hasta el año 2009,

con las palabras clave «epinephrine, adrenaline, postoperative analgesia, epidural, regional techniques, local anaesthetics fentanyl». En este artículo se discutirán los riesgos y beneficios tras su utilización epidural y su perfil de seguridad de cara a conseguir un uso rutinario avalado por más de 100 años de historia.

Farmacología clínica de la adrenalina

La adrenalina es un agonista mixto α/β adrenérgico, con efecto dosis dependiente tras su administración intravenosa (i.v.). La estimulación tanto de los receptores α_1 (predominantes en arterias) como α_2 (predominantes en venas) produce vasoconstricción, un aumento de las resistencias periféricas (RVS) y por lo tanto de la precarga cardiaca. Los receptores β están presentes en el corazón (β_1 , β_2), en las venas de los músculos esqueléticos y en las arterias del tejido pulmonar, del territorio esplácnico y de la mesentérica superior (β_2). Su activación produce un aumento del volumen sistólico, frecuencia y gasto cardiaco así como vasodilatación y disminución de las RVS. El efecto neto global sobre la tensión arterial dependerá de cual de los dos sistemas predomine, que es consecuencia directa del modo y lugar de administración, y finalmente de la dosis plasmática alcanzada¹². A dosis bajas (1–2 $\mu\text{g}/\text{min}$) predomina la estimulación β_2 causando vasodilatación, a dosis moderadas (2–10 $\mu\text{g}/\text{min}$) la estimulación β_1/β_2 resulta en un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y el agonismo α_2 en un aumento del retorno venoso al corazón. Las dosis altas (>10 $\mu\text{g}/\text{min}$) producen una potente vasoconstricción vía estimulación de los receptores α_1 y α_2 .

Tras la administración subcutánea o intramuscular de una dosis única de 200–1.000 μg de adrenalina el efecto predominante es el β , así como tras la inyección de 25–400 μg en combinación con AL para bloqueo del plexo braquial. La adrenalina depositada en el espacio epidural (100 μg ; 20 ml a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) se absorberá de manera lenta debido a su efecto vasoconstrictor local, y producirá también un efecto β que durará unos 90–120 min y estará en relación directa con la dosis inyectada¹⁴. La dosis epidural de uso clínico (20 $\mu\text{g}/\text{h}$; 10 ml/h a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) no producirá probablemente ningún efecto deletéreo cardiovascular¹². Sin embargo, no conviene olvidar que el efecto arritmogénico está aumentado por el anestésico local y disminuido por los inhalatorios.

Los efectos de la adrenalina sobre el flujo placentario han sido ampliamente estudiados. Se comprobó como la administración de una infusión i.v. continua (100 $\mu\text{g}/\text{h}$) no afectaba a dicho flujo en la oveja gestante¹⁵. Asimismo, recientemente se ha observado como la infusión epidural lumbar de 40 $\mu\text{g}/\text{h}$, (8 ml/h bupivacaína 1,25 mg/ml con o sin adrenalina 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) no alteraba la circulación útero-placentaria en la mujer gestante, mejorando la analgesia pero prolongando la segunda fase del parto respecto al

grupo sin adrenalina¹⁶. Por ello, es posible que la estimulación β tras su absorción sistémica pueda prolongar el trabajo del parto, efecto que pudiera ser parcialmente contrarrestado por la analgesia epidural al reducir los niveles endógenos circulantes de adrenalina¹⁷.

La adrenalina se metaboliza en la circulación sistémica, en el sistema nervioso central (SNC), hígado y riñones por medio de la monoaminooxidasa (MAO) y de la catecol-o-metil-transferasa (COMT). Una vez expuesta a estas enzimas la vida media de la adrenalina es extremadamente corta. Clínicamente, el efecto de un bolo intravenoso de adrenalina no dura más allá de 3 min, mientras que tras la supresión de una infusión epidural sus efectos se disiparán entre 40–120 min, según el efecto que midamos¹⁴.

Efecto de la adrenalina sobre la regulación de la vascularización medular

El efecto vasoconstrictor directo de la adrenalina ha sido propuesto como potencial causante de una disminución del flujo sanguíneo medular (FSM) y como consecuencia de isquemia espinal. Para entender sus efectos directos deberemos previamente recordar la anatomía y regulación de la vascularización medular¹⁸.

El patrón básico de irrigación arterial de la médula espinal involucra tres vasos que discurren longitudinalmente a lo largo de ella: una *arteria espinal anterior* y dos *arterias espinales posteriores*.

● Arteria espinal anterior:

Nace de la unión de dos ramas de la arteria vertebral para luego descender por la superficie anterior de la médula espinal por dentro de la fisura mediana anterior. Irriga parte del bulbo raquídeo, el nervio hipogloso y los dos tercios anteriores de la sustancia medular.

● Arterias espinales posteriores:

Nacen directamente de las arterias vertebrales o indirectamente de las arterias cerebelosas póstero-inferiores para luego descender por la superficie póstero-lateral de la médula espinal cercanas a las raíces posteriores. Irriga el tercio posterior del tejido medular.

El sistema longitudinal es reforzado por una serie muy variable de vasos tributarios transversales que penetran al canal medular por los agujeros intervertebrales junto a los nervios y raíces espinales. Las anastomosis entre los vasos longitudinales y los vasos segmentarios se producen en la superficie de la médula espinal. De los 31 pares de vasos segmentarios que penetran con los nervios raquídeos, la gran mayoría no termina en la médula espinal. Entre ellos existen diferentes tipos:

- **Arterias radiculares:** aquellas arterias que irrigan las raíces nerviosas y únicamente el ganglio sensitivo. No alcanzan la médula espinal.
- **Arterias radículo-piales:** son aquellas que llegan solo hasta la piamadre.
- **Arterias radículo-medulares:** son un grupo de 8–10 arterias que alcanzan la médula espinal, anastomosándose con el sistema longitudinal. Generalmente ingresan por un solo lado de la médula espinal y frecuentemente

se dividen en dos ramas, una anterior y otra posterior, las que acompañan a las respectivas raíces nerviosas. *Su caprichosa distribución predispone a una menor perfusión de los segmentos torácicos medios respecto del resto de la médula espinal.*

Con fines descriptivos, la médula espinal se divide en tres territorios según la vascularización que reciben¹⁹:

1) Superior o cérvico-torácico

Comprende todos los segmentos cervicales hasta el segundo o tercer segmento torácico. La primera porción de la médula espinal es irrigada *solo por el sistema de vasos longitudinales*; existe una arteria radicular rama de la arteria vertebral que acompaña a la raíz C3, una rama de la arteria cervical profunda que penetra con la raíz C6, y una rama de la arteria intercostal superior que acompaña la raíz C8. Para asegurar la circulación de este territorio se producen una serie de anastomosis entre los distintos vasos del cuello, principalmente a través de la arteria cervical profunda y arteria cervical ascendente. Por tanto, frente a una obstrucción en la región del engrosamiento cervical, el déficit puede ser suplido por alguna de las numerosas colaterales.

2) Medio o torácico

Este territorio se extiende entre los segmentos T4 y T8. Generalmente, existe una sola rama del sistema segmentario a nivel de T7 aproximadamente, la cual proviene de una arteria intercostal rama de la arteria aorta. Este territorio es el más pobremente irrigado, por tanto, es el más lábil de los tres segmentos ante una obstrucción vascular. Afortunadamente, el flujo colateral existe, ya que se ha comprobado como el camplaje aórtico reduce el flujo medular a este nivel pero no lo elimina por completo.

3) Inferior o lumbo-sacro

Depende en gran parte de una arteria radículo-medular llamada *arteria radicular mayor de Adamkiewicz*, que es la de mayor diámetro de este grupo de arterias. Es rama de las primeras lumbares provenientes de la aorta, llega a la médula con mayor frecuencia por una de las raíces del lado izquierdo entre los segmentos T12 y L4 (85% de los casos), y emite una rama radicular anterior gruesa y una radicular posterior menor que terminan por irrigar el engrosamiento lumbar y constituirse en el mayor aporte nutricional para los dos tercios inferiores de la médula espinal. La cauda equina es irrigada por una o dos ramas de las arterias lumbar, iliolumbar y sacras lateral y media. Estas ramas también ascienden hasta el cono medular para formar una amplia red anastomótica llamada asa del cono medular, al cual también contribuyen ramas de las tres arterias espinales y una rama descendente de calibre relativamente grueso que proviene de la arteria de Adamkiewicz. La región caudal de la médula espinal es un territorio con muy buena vascularización.

El FSM también mantiene un nivel de autorregulación como el flujo cerebral²⁰. La perfusión se mantiene en niveles adecuados cuando la presión arterial media (PAM) se

encuentra entre 50 y 135 mmHg, y es dependiente de las variaciones de las concentraciones arteriales de CO₂ y O₂. Los estudios en animales sugieren que la regulación vascular medular es más subsidiaria de la autorregulación local que de los efectos sistémicos del sistema nervioso autónomo, indicando que los vasos sanguíneos medulares son menos reactivos que los de localización sistémica ante fármacos vasoactivos²¹. Por lo tanto, la vascularización de la médula espinal está expuesta a un riesgo potencial de hipoperfusión, que se minimiza en ausencia de alguna anomalía u obstrucción anatómica y con el mantenimiento de una PAM correcta. Aunque no conocemos todos los mecanismos con exactitud podríamos afirmar que no hay evidencia de que tanto las sustancias vasoactivas endógenas o exógenas como la adrenalina, afecten negativamente a la autorregulación ni al FSM.

Estudios experimentales sobre efectos deletéreos medulares en animales

Se han realizado numerosos estudios sobre las tres vías de acceso de la adrenalina a la médula espinal; su administración directa intradural, epidural, o tras su redistribución sistémica desde dichos espacios, llegando a las siguientes conclusiones:

- La administración *intratecal* de adrenalina (hasta 500 µg) no disminuye el FSM ni de manera directa ni tras su reabsorción sistémica al no afectar a la autorregulación espinal. El efecto vasoconstrictor directo sobre los vasos de la duramadre tampoco afecta el FSM¹³.
- La combinación de adrenalina con AL intratecales produce un diferente efecto sobre el FSM dependiendo del AL. La lidocaína y tetracaína no afectan el FSM o incluso lo aumentan ligeramente, efecto que no varía o se normaliza tras la asociación de adrenalina²². Sin embargo, tras la administración de bupivacaína más adrenalina sí se aprecia una disminución máxima del 40% de dicho FSM junto con una reducción del 50% del flujo cerebral, detectada por cambios electroencefalográficos, lo que podría ser una lógica respuesta a la disminución de la demanda metabólica ocasionada por el AL. Tras ropivacaína también se apreció una reducción del 37% del FSM seguido a distancia por la bupivacaína racémica con un descenso del 27%. En ningún caso se produjo isquemia medular²³.
- No existe evidencia en animales, de que de manera directa, ni por la reabsorción sistémica de adrenalina desde el espacio *epidural* o *intradural*, se afecte negativamente el FSM. Además, dentro de los parámetros de la autorregulación, las consecuencias hemodinámicas están más cercanas a aumentarlo ligeramente en relación a un aumento del gasto cardíaco, que a disminuirlo, ya que la dosis plasmática alcanzada es menor que la conseguida tras el ejercicio o el estrés¹³.
- El mecanismo principal de difusión de la adrenalina hacia la médula espinal desde el espacio epidural se realiza a través de las meninges, siendo la aracnoides la que contribuye al 80% de la resistencia. Las meninges contienen enzimas capaces de metabolizar neurotransmisores, entre ellas la COMT, que degrada principalmente la adrenalina, por lo que la mayor parte del fármaco podría no llegar a su biofase medular, dejando una parte muy pequeña para estimular los receptores α₂ espinales²⁴.

- Existen estudios que presentan dudas científicas razonables sobre la importancia de la vasoconstricción de las venas epidurales como mecanismo principal para disminuir la concentración plasmática de AL. Se han sugerido otros como son la reducción del aclaramiento de otros tejidos colindantes como la grasa epidural o la propia duramadre, así como el aumento del gasto cardíaco y del volumen de distribución, al aumentar la capacitancia venosa²⁵.

Estudios clínicos sobre efectos deletéreos medulares en humanos

El potente efecto vasoconstrictor periférico de la adrenalina ha llevado a pensar que tras su infusión epidural o inyección directa intradural, se produciría un efecto similar deletéreo sobre la vascularización medular^{13,26}. No obstante, no existe ningún estudio en humanos que confirme dicha sospecha. De hecho, la adrenalina se ha utilizado a dosis de 100–200 µg de manera directa intradural, asociada a tetracaína, lidocaína o bupivacaína, durante más de 50 años sin ningún caso de isquemia medular detectado hasta ese momento²⁷. Asimismo, se ha documentado el perfecto mantenimiento de las funciones medulares (espinotalámicas, sensitivas y motoras) en pacientes a los que se les realizó una anestesia raquídea con 10 mg de lidocaína, 10 µg de sufentanilo, con o sin 50 µg de adrenalina²⁸, por lo que la dosis utilizada en la práctica clínica (8–20 µg/h epidural) queda todavía más alejada de posibles efectos negativos. Definitivamente, la dilatada experiencia iniciada en 1992, de un grupo de trabajo europeo sobre 15.000 pacientes sin ningún tipo de disfunción medular avalan su uso clínico¹².

Farmacología clínica de la asociación epidural de adrenalina, anestésicos locales y opioides

Dado que la adrenalina, el fentanilo y la bupivacaína producen diferentes efectos farmacodinámicos analgésicos en la médula espinal, es lógico pensar que se produzca un efecto aditivo y/o sinérgico entre ellos. Para evaluarlo es necesario utilizar dosis subanalgésicas de cada fármaco, ya que si uno de ellos es suficiente para conseguir el efecto analgésico global por sí mismo no encontraremos efecto añadido del resto de ellos. Asimismo, es indispensable estudiar un dolor de intensidad alta, así como en respuesta al movimiento, ya que en caso contrario la eficacia analgésica carecería de suficiente sensibilidad. Al aumentar la concentración de bupivacaína y/o fentanilo o el ritmo de la perfusión epidural es posible obtener una analgesia similar a una mezcla sin adrenalina pero a expensas de una mayor incidencia de efectos adversos tanto de los opioides (náuseas, vómitos, sedación o depresión respiratoria) como de los AL (hipotensión ortostática, retención de orina o bloqueo motor en las piernas)¹².

Efecto analgésico sinérgico de la adrenalina epidural

Los efectos sinérgicos de la combinación de AL, opioides y agonistas α₂-adrenérgicos sobre el asta posterior medular,

han sido bien documentados durante años²⁹, así como su aplicación práctica, consiguiendo una reducción de los efectos adversos de los dos primeros grupos de fármacos³⁰. La asociación de bupivacaína 1 mg/ml, fentanilo 2 µg/ml y adrenalina 2 µg/ml vía epidural continua para analgesia postoperatoria, ha demostrado un efecto analgésico mayor que la mezcla sin adrenalina debido a una potenciación del bloqueo sensitivo, junto con un mejor perfil de efectos secundarios. La concentración de adrenalina necesaria para conseguir este efecto se ha estimado en 1,5–2 µg/ml y también se ha comprobado con ropivacaína, a pesar de que esta posee un ligero efecto vasoconstrictor propio¹². Existen estudios que describen, según sus autores, un efecto sinérgico entre los tres fármacos concluyendo que es determinante la colocación metamérica del catéter epidural en el segmento torácico correspondiente al acceso quirúrgico para conseguir un adecuado control del dolor dinámico, así como la combinación de una infusión basal junto con la posibilidad de administración de bolos epidurales ya que mejorará la analgesia y la satisfacción de los pacientes^{31–34}.

Es destacable el estudio de Niemi y Breivik³³, en el que 12 pacientes que se sometieron a cirugía mayor, torácica o de abdomen superior bajo anestesia general, recibieron una perfusión epidural metamérica (T6–T12) postoperatoria de ropivacaína 1 mg/ml, fentanilo 2 µg/ml y adrenalina 2 µg/ml a un ritmo determinado para conseguir analgesia adecuada (5–13 ml/h) con la posibilidad de bolos de rescate (4 ml/30 min) de la misma mezcla epidural, acompañada de un régimen de 1 gr de paracetamol rectal cada 6 h, y si el dolor era severo ante la tos a pesar del tratamiento se administraban 1–5 mg de morfina i.v. Los pacientes recibían una infusión con o sin adrenalina de manera aleatorizada y a las 8 AM del 1.º día postoperatorio se les cambiaba de manera ciega a la otra perfusión a la mitad de ellos durante 3 h, después se retomaba la perfusión original, y se repetía el estudio al día siguiente de manera cruzada con la otra mitad de pacientes. Se midieron dolor en reposo y al movimiento y la extensión del bloqueo sensitivo como hipoestesia al frío. El aumento de la escala del dolor y la disminución del número de segmentos hipoestésicos cuando la adrenalina se omitió de la mezcla epidural fue importante y resultó significativa ($p < 0,001$). Después de 3 h sin adrenalina el dolor se definió en varios casos como insoportable a pesar de la analgesia de rescate y mejoró tras la reanudación de la perfusión con adrenalina, recuperando la extensión del bloqueo sensitivo. La tensión arterial, el ritmo cardíaco y respiratorio fueron muy estables y se incrementaron con el aumento del dolor al retirar la adrenalina de la perfusión. La mezcla con adrenalina obtuvo una menor incidencia de náuseas, probablemente por un menor número de rescates de morfina, y una mejor puntuación del dolor frente a la movilización.

Efecto analgésico aditivo de la adrenalina epidural

La utilización de adrenalina intratecal ha demostrado un efecto analgésico por sí mismo e incluso se ha conseguido realizar una cirugía mayor en animales³⁵. La inyección en la cisterna lumbar de embarazadas ha conseguido una analgesia suficiente para un parto vaginal con dosis de 200–1.000 µg⁹. Este efecto antinociceptivo se debe al efecto

sobre los receptores α_2 -adrenérgicos inhibiendo la liberación neurotransmisores presinápticos de las fibras A δ y C, causando una hiperpolarización postsináptica e inhibiendo la transmisión nerviosa en la sustancia gelatinosa del asta posterior medular. A pesar de su metabolismo en las células meníngeas por medio de la COMT, los resultados de Bromage et al³⁶ indican que la administración de adrenalina epidural a dosis de 50 µg (5 µ/ml) penetra al espacio subaracnoideo en suficiente cantidad para conseguir el citado efecto analgésico intrínseco medular, así como los de Curatolo³⁷ et al, tras administrar en voluntarios sanos 100 µg (5 µ/ml) de adrenalina epidural en los espacios comprendidos entre L2 y L4, obteniendo una hipoestesia clara al prick-test del territorio L1 a S1.

Diferentes estudios han demostrado un efecto aditivo al asociar adrenalina epidural a dosis altas (3–5 µg/ml). Baron et al³⁸, ya comprobaron en cirugía torácica como la asociación de adrenalina 1/300.000 a una perfusión continua epidural de fentanilo disminuía los requerimientos analgésicos y su concentración plasmática. Se ha demostrado un efecto aditivo de la adrenalina en combinación con bupivacaína durante el trabajo del parto³⁹ o disminuyendo los efectos sistémicos de fentanilo tras su administración epidural potenciando la analgesia en las mezclas con menor concentración de opioide⁴⁰. También mejorando la analgesia postoperatoria tras cirugía abdominal en infusión a nivel epidural torácico⁴¹ o en forma de analgesia epidural controlada por el paciente durante el parto a nivel lumbar⁴². Asimismo, se apreció en un estudio en voluntarios sanos, cómo la administración de 10 ml de lidocaína 1% más adrenalina 1/200.000 epidural lumbar, producía un acortamiento del inicio de acción y una prolongación de la duración clínica analgésica de las fibras sensitivas de pequeño calibre, tanto a nivel T9 como L2, respecto del grupo control sin adrenalina⁴³.

Importancia del lugar de administración epidural de la adrenalina

Debemos recordar que el bloqueo simpático a nivel torácico produce un gran número de efectos beneficiosos como son la dilatación de las arterias coronarias junto con un aumento del aporte de oxígeno al subendocardio y por lo tanto menores eventos cardíacos isquémicos, una reducción del íleo postoperatorio y una mejora en la función pulmonar, disminuyendo la morbilidad postoperatoria cardio-respiratoria⁴⁴. Por otra parte, el bloqueo simpático a nivel lumbar produce una vasodilatación en las extremidades inferiores sin producir los efectos descritos anteriormente y sumando otros deletéreos como son la retención de orina y el bloqueo motor. Por todo esto, y por aumentar la concentración de los AL y opioides en la cercanía de la zona medular que recibe las aferencias dolorosas del estímulo quirúrgico, es lógico recomendar la administración de adrenalina por encima del nivel L1, donde finaliza la médula espinal en la mayoría de las personas adultas¹². Además, existen estudios como el de Foster et al⁴⁵, en el que la administración epidural lumbar de 4 µg/ml de adrenalina asociada a ropivacaína (1,8 mg/ml) y fentanilo (3 µg/ml) tras cirugía de prótesis de rodilla, no redujo el número de rescates epidurales ni de oxicodona parenteral, ni de efectos adversos, ni tampoco los episodios de dolor

irruptivo, ni la satisfacción global de los pacientes. El motivo de la discrepancia de efectos tras la administración torácica o lumbar sigue siendo un motivo de discusión, y los principales argumentos esgrimidos son la ausencia de receptores específicos α_2 -adrenérgicos a nivel lumbar, el variable efecto sobre el flujo sanguíneo local de los diferentes tejidos del canal medular así como la baja concentración de adrenalina alcanzada en la grasa epidural consiguiendo un efecto global de vasodilatación local, mediado por los receptores β_2 -adrenérgicos²⁵.

Concentración efectiva mínima de adrenalina

Los estudios citados con anterioridad han sugerido que la adrenalina posee un marcado efecto potenciador analgésico dosis dependiente cuando se administra a nivel epidural torácico junto a una concentración baja de bupivacaína o ropivacaína (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y fentanilo (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)¹². Se ha comprobado como la dosis mínima efectiva para cirugía torácica o abdominal mayor se encuentra alrededor de 1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y considerando que la degradación de adrenalina en la mezcla epidural puede aumentar bajo la luz solar directa o las altas temperaturas, esta concentración estará más cercana a los 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1/500.000)³⁴. Esto explicaría porque Cohen et al⁴⁶ no encontraron diferencias significativas en la reducción del dolor o en los efectos adversos entre los 2 grupos al que asociaron una infusión epidural de bupivacaína 0,01% con o sin 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de adrenalina tras cirugía de cesárea, aunque sí mejoraba la analgesia en relación al grupo control que recibió solo fentanilo epidural (3 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Kokki et al⁴⁷, ya confirmaron la efectividad y seguridad de la asociación de 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de adrenalina epidural a una perfusión torácica de ropivacaína y sufentanilo en niños. También se ha demostrado una reducción en las dosis pico plasmáticas tras la administración de lidocaína en bolos epidurales hasta una concentración techo de 1,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ⁴⁸. Tras utilizar dosis más altas³⁸, ya se ha demostrado un menor consumo de opioide epidural junto con una reducción de la concentración plasmática de fentanilo, al añadir 3,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de adrenalina a la infusión epidural torácica postoperatoria. Esta misma concentración fue efectiva al reducir en un 29% la concentración analgésica mínima de bupivacaína durante el trabajo del parto⁴⁹. Asimismo, Sakaguchi et al⁴¹, consiguieron un importante alivio del dolor tras cirugía abdominal, al asociar 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de adrenalina a una mezcla epidural torácica de fentanilo y bupivacaína.

En el espacio paravertebral torácico existe un menor número de estudios, pero demuestran como la adrenalina disminuye la absorción sistémica de los AL, así como sus efectos deletéreos. Karmakar et al⁵⁰, en pacientes sometidos a cirugía de mama, observaron como al añadir 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de adrenalina a 2 mg/kg de ropivacaína en forma de bolos, se retrasaba la absorción inicial de AL, disminuyendo su pico plasmático en un 20%. Garutti et al⁵¹, en un ensayo clínico prospectivo sobre 50 pacientes sometidos a resección pulmonar, comprobaron como la asociación de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de adrenalina a 5 mg/kg de lidocaína también en forma de bolos, disminuyó la concentración plasmática de lidocaína en un 53 y 34% a los 15 y 30 min respectivamente, atenuando sus alteraciones hemodinámicas, como la reducción del gasto cardíaco, medido por termodilución a través de un

catéter transpulmonar, debido a los efectos β -adrenérgicos tras su absorción sistémica desde el espacio paravertebral.

Estabilidad farmacológica de la mezcla epidural con adrenalina

Existen varios estudios que han investigado la estabilidad de diferentes mezclas epidurales conteniendo adrenalina, fentanilo y bupivacaína en bolsas de policloruro de vinilo (PVC, un material blanco y rígido en los envases, que comienza a reblandecer alrededor de los 80 °C y se descompone sobre 140 °C). Las conclusiones iniciales afirmaban que tanto la bupivacaína como el fentanilo mantenían una buena estabilidad tras una leve pérdida por adsorción a las paredes del envase, pero no así la adrenalina, ya que la perdía pasados los 20 días, tanto a 3 como a 23 °C⁵². Sin embargo, recientemente, Priston et al⁵³, comprobaron como una mezcla de bupivacaína 1 mg/ml, fentanilo 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en envase de 500 ml de suero fisiológico de PVC, a la que se añadió 1 ml de tartrato ácido de adrenalina 0,1% (concentración global de la mezcla 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$), mantuvo la estabilidad tanto a 4 como a 22 °C durante 184 días, sin cambios en su apariencia física o de pH, recomendando el almacenamiento refrigerado y protegido de la luz ambiental.

El uso de bolsas de infusión de polipropileno (un termoplástico transparente altamente resistente al impacto y a la tracción) permite disminuir el grado de adsorción de la adrenalina a la pared del envase y ha demostrado como el triple componente epidural ya descrito anteriormente, se mantuvo estable durante 9 meses, con una degradación de adrenalina <5%, almacenado en frío (2-8 °C) seguido de 1 semana a temperatura ambiental, previamente a su uso. En condiciones desfavorables, como luz solar de gran intensidad o altas temperaturas durante el verano, se recomienda protegerlo de la luz debido a la tendencia a la degradación por oxidación de la adrenalina⁵⁴.

Conclusiones

Los componentes de una solución epidural ideal para control del dolor postoperatorio están todavía por definir, ya que ninguna consigue un alivio total del dolor basal en reposo y del irruptivo de carácter dinámico, sin presentar efectos adversos como la hipotensión, bloqueo motor, náuseas, prurito o sedación. Sin embargo, de los estudios publicados hasta el momento (ensayos clínicos controlados randomizados)¹², podemos sacar las siguientes conclusiones con un nivel de evidencia clínica Grado B:

- La asociación de adrenalina a una mezcla de dosis bajas de bupivacaína y fentanilo, se ha mostrado muy eficaz en infusión continua tras cirugía mayor toraco-abdominal, reduciendo el consumo de los otros dos fármacos epidurales, disminuyendo su absorción vascular desde el espacio epidural y mejorando la calidad global analgésica, la eficacia y seguridad.
- La concentración analgésica mínima de adrenalina se ha estimado en 1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.
- La ropivacaína se ha demostrado equipotente a bupivacaína en la misma mezcla epidural.

- La localización del catéter epidural debe de ser metamérico a nivel torácico ya que no existe suficiente evidencia científica para recomendar la utilización de adrenalina en infusión continua a nivel lumbar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jain PN. Central Neuroaxial blockade: A historical review. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2003;19:117–26.
- Braun H. Über den einfluss der vitalität der gewebe auf die örtlichen und allgemeinen giftwirkungen localanästhesirender mittel und über die bedeutung des adrenalins für die localanästhesie. *Archiv für Klinische Chirurgie*. 1903;69:541–77.
- Braun H. Ueber einige neuer örtliche anaesthetica (stovain, alypin, Novocain). *Dtsch Klin Wochenschr*. 1905;31:1667.
- Bernards CM, Kopacz DJ. Effects of epinephrine on lidocaine clearance in vivo: a microdialysis study in humans. *Anesthesiology*. 1999;91:962–8.
- Liu S, Carpenter RL, Chiu AA, Mc Gill TJ, Mantell SA. Epinephrine prolongs duration of subcutaneous infiltration of local anesthesia in a dose-related manner. Correlation with magnitude of vasoconstriction. *Reg Anesth*. 1995;20:378–84.
- Burn AG, van Kleef JW, Gladines MP, van Duinen M, Spierdijk J. Epidural anesthesia with lidocaine and bupivacaine: effects of epinephrine on the plasma concentration profiles. *Anesth Analg*. 1986;65:1281–4.
- Lee BB, Ngan Kee WD, Plummer JL, Kamadar MK, Wong AS. The effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg*. 2002;95:1402–7.
- Weber H. Über Anästhesie durch Adrenalin. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Inn Medizin*. 1904;21:616–9.
- Prinddle HD, Andros GJ. Primary spinal anesthetic effects of epinephrine. *Anesth Analg*. 1950;29:156–62.
- Ready SV, Maderdrut JL, Yaksh TL. Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;213:525–33.
- Curatolo M, Petersen-Felix S, Scaramozzino P, Zbinden AM. Epidural fentanyl, adrenaline and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia: meta-analyses of analgesia and side effects. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:910–20.
- Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:229–45.
- Neal JM. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: neurotoxicity and neural blood flow. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:124–34.
- Bonica JJ, Akamatsu TJ, Berges PU, Morikawa K, Kennedy Jr WF. Circulatory effects of peridural block II. Effects of epinephrine. *Anesthesiology*. 1971;34:514–22.
- De Rosayro AM, Nahrwold ML, Hill AB. Cardiovascular effect of epidural epinephrine in the pregnant sheep. *Reg Anesth*. 1981;6:4–7.
- Okotomi T, Amano K, Morishima HO. Effect of standard diluted epinephrine infusion on epidural anesthesia in labor. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:529–34.
- Segal S, Csavoy AN, Datta S. The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. *Anesth Analg*. 1998;87:864–9.
- Geldmacher DS. Spinal cord vascular disease. En: Bradley WG, Daroff RB, Renichel GM, Marsden CD, editores. *Neurology in clinical practice*. Boston, MA: Butterworth Heineman; 2000. p. 1225–8.
- Hickey R, Sloan TB, Rogers JN. Functional organization and physiology of the spinal cord. En: Albin VS, editor. *Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives*. New York, NY: McGraw-Hill; 1997. p. 1027–37.
- Marcus ML, Heistad DD, Ehrhardt JC, Abboud FM. Regulation of total and regional spinal cord blood flow. *Circ Res*. 1997;41:128–34.
- lawi A, Monafu WW, Elizzson SG. Effect of adrenalectomy or sympathectomy on spinal cord blood flow in hypothermic rats. *Am J Physiol*. 1991;260:H827–31.
- Porter SS, Albin MS, Watson WA, Bunegin L, Pantoja G. Spinal cord and cerebral blood flow responses to subarachnoid injection of local anesthetics with and without epinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985;29:330–8.
- Kristesen JD, Karlsten R, Gorth T. Spinal cord flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:685–90.
- Kern C, Mautz DS, Bernards CM. Epinephrine is metabolized by the spinal meninges of monkeys and pigs. *Anesthesiology*. 1995;83:1078–81.
- Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, Adkinns JE, Risler L, Phillips B, et al. Epidural, cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2): effect of epinephrine. *Anesthesiology*. 2003;99:466–75.
- Bromage PR. Neurological complications of subarachnoid and epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:439–44.
- Dripps RD, Vandam LD. Long-term follow-up of patients who received 10,098 spinal anesthetics I. Failure to discover major neurological sequelae. *JAMA*. 1954;156:1486–91.
- Vaghadia H, Solylo MA, Henderson CL, Mitchell GW. Selective Spinal Anesthesia for outpatient laparoscopy II: epinephrine and spinal cord function. *Can J Anaesth*. 2001;48:261–6.
- Solomon RE, Gebhart GF. Synergistic antinociceptive interactions among drugs administered to the spinal cord. *Review Anesth Analg*. 1994;78:1164–72.
- Foster GF, Rosemberg PH. Clinically useful adjuvants in regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003;16:477–86.
- Niemi G, Breivik H. Adrenaline markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a low dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomized, double-blind, cross-over study with and without adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:897–909.
- Niemi G, Breivik H. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind, crossover study with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:221–32.
- Niemi G, Breivik H. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major thoracic or abdominal surgery: A randomized, double-blind, crossover study with and without epinephrine. *Anesth Analg*. 2002;94:1598–605.
- Niemi G, Breivik H. The minimally effective concentration of adrenaline in a low-concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and adrenaline after major surgery. A randomized, double-blind, dose-finding study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:439–50.
- Leimdofer A, Metzger WRT. Analgesia and anesthesia induced by epinephrine. *Am J Physiol*. 1949;157:16–21.
- Bromage PR, Camporesi EM, Durant L, Nielsen CH. Influence of epinephrine as an adjuvant to epidural morphine. *Anesthesiology*. 1983;58:257–62.
- Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology*. 1997;87:785–94.

38. Baron CM, Kowalski SE, Greengrass R, Horan TA, Unruh HW, Baron CL. Epinephrine decreases postoperative requirements for continuous thoracic epidural infusions. *Anesth Analg*. 1996;82:760-5.
39. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. *Anesth Analg*. 1987;66:447-51.
40. Welch EA. The optimum concentration for epidural fentanyl. A randomized double-blind comparison with and without 1/200,000 adrenaline. *Anaesthesia*. 1983;1037-41.
41. Sakaguchi Y, Sakura S, Shinzawa M, Saito Y. Does adrenaline improve epidural bupivacaine and fentanyl analgesia after abdominal surgery? *Anaesth Intensive Care*. 2000;28:522-6.
42. Lysak SZ, Eisenach JC, Dobson CE. Patient-controlled analgesia during labor: a comparison of three solutions with a continuous infusion control. *Anesthesiology*. 1990;72:44-9.
43. Sakura S, Sumi M, Morimoto N, Saito Y. The addition of epinephrine increases intensity of sensory block during epidural anesthesia with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*. 1999;24:541-6.
44. Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks and controversies. *Anesth Analg*. 1997;85:517-28.
45. Föster JG, Lumme HM, Palkama VJ, Rosemberg PH, Pitkämäen MT. Epinephrine 4 µg/ml added to a low dose Mixture of ropivacaine and fentanyl for lumbar epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2008;106:301-4.
46. Cohen S, Lowenwirt I, Pantuk CB, Amar D, Pantuk EJ. Bupivacaine 0.01% and/or epinephrine 0.5 microg/ml improve epidural fentanyl analgesia after cesarean section. *Anesthesiology*. 1998;89:1354-61.
47. Kokki H, Ruuskanen A, Karvinen M. Comparison of epidural pain treatment with sufentanil-ropivacaine infusion with and without epinephrine in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:647-53.
48. Ohno H, Watanabe M, Saitoh J, Saegusa Y, Hasegawa Y, Yonezawa T. Effect of epinephrine concentration on lidocaine disposition during epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1988;68:625-8.
49. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJ. Effects of epidural epinephrine on the minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine in labor. *Anesthesiology*. 2002;96:1123-8.
50. Karnakar MK, Ho AM, Law BK, Wang AS, Shafer SL, Gin T. Arterial and venous pharmacokinetic of ropivacaine with and without epinephrine after thoracic paravertebral block. *Anesthesiology*. 2005;103:704-11.
51. Garutti I, Olmedilla LM, Cruz P, Pineiro P, Gala FPH, Cirujano A. Comparison of the hemodynamic effects of a single 5 mg/kg dose of lidocaine with or without epinephrine for thoracic paravertebral block. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33:57-63.
52. Dawson PJ, Bjorksten AR, Duncan IP, Barnes RK, Beemer GH. Stability of fentanyl, bupivacaine and adrenaline solutions for extradural infusion. *Br J Anaesth*. 1992;68:414-7.
53. Priston MJ, Hughes JM, Santillo M, Christie IW. Stability of an epidural analgesic admixture containing epinephrine, fentanyl and bupivacaine. *Anaesthesia*. 2004;59:979-83.
54. Kjønnsen I, Brustugun J, Niemi G, Breivik H, Anderssen E, Klem W. Stability of an epidural analgesic solution containing adrenaline, bupivacaine and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:864-7.