

## Farmacocinética y uso en anestesia espinal de la meperidina

FERNANDO PAREDES\*, JUAN RODRÍGUEZ\*\* y M.<sup>a</sup> TERESA FERNÁNDEZ\*\*

\*Capitán Farmacéutico del Cuerpo de Sanidad de la Armada. Doctor en Farmacia.

\*\*Farmacéuticos.

En la búsqueda de un fármaco anestésico compatible con el acto quirúrgico, la meperidina se ha mostrado eficaz en intervenciones urológicas y de miembros ya que, además de inducir al bloqueo motor durante la operación, alivia el dolor durante y después de la misma. El artículo aborda el uso, la farmacocinética y modo de administración de la meperidina, así como algunos de sus efectos adversos.

Los fármacos opiáceos son los más eficaces para el tratamiento del dolor intenso, actúan activando específicamente receptores que se encuentran amplia e irregularmente distribuidos por el sistema nervioso central, predominan en los núcleos basales del cerebro, algunos núcleos y áreas del sistema límbico, núcleos de la sustancia gris periventricular y periacueductal, así como en astas posteriores de la médula espinal, ciertos núcleos bulbares y en la pared del intestino. La acción analgésica que consiguen, la llevan a cabo bajo tres modos de acción distintos:

- Deprimiendo la sensibilidad dolorosa en la vía péleo-espino-talámica.
- Activando los sistemas descendentes que regulan la entrada de los estímulos algícos a nivel del asta posterior de la médula.

- Actuando directamente a nivel del asta posterior de la médula, dado que ésta posee receptores opiáceos.

Desde hace tiempo se busca el fármaco opiáceo y la vía de administración adecuada para intentar conseguir una analgesia compatible con el acto quirúrgico. Después del uso poco recomendable para tal fin de la morfina, parece ser que la meperidina, un fármaco mucho más lipofílico que la morfina, puede dar por sí sola una analgesia compatible con el acto quirúrgico, generando un bloqueo motor dosis-dependiente, pudiendo usarse con éxito como único agente anestésico en intervenciones quirúrgicas uro-

lógicas y de miembros, con dos ventajas muy claras:

- Induce bloqueo motor en el período operativo.
- Alivia el dolor durante y después de la operación.

### Farmacocinética de la meperidina

La meperidina es un narcótico de síntesis, de 8 a 10 veces menos potente que la morfina. Su dosis analgésica es de 75-100 mg; se absorbe mal vía oral, por lo que normalmente se administra vía parenteral, siendo su duración de acción más corta que la de la morfina, cosa que la hace más útil que ésta, como ya se verá, en su uso en anestesia espinal. Una vez en la sangre, se une entre un 40 % a un 60 % a proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución de unos 4 l./kg, su vida media ronda las 3 horas. La vía de eliminación principal es la hepática, sufriendo la meperidina una desmetilación y posterior conjugación de estos productos desmetilados, o bien, una conjugación sin previa desmetilación. Pero sin duda, la principal forma de metabolización es la desesterificación, transformándose la meperidina en ácido meperidínico y ácido normoperidínico, este último a su vez puede ser desmetilado en tejidos extrahepáticos. Drogas como la morfina, por su alta hidrofilia, tienen dificultada su difusión a través de membranas biológicas; por este

hecho, una vez que llegan al cerebro, tardan bastante más tiempo en ser eliminadas de él, por lo que, con su uso, el riesgo de depresión respiratoria es mucho mayor.

Es más, incluso con fármacos bastante lipofílicos, como el fentanilo existe este riesgo de depresión respiratoria; aunque no se sabe muy bien por qué. Existen tres teorías para tratar de explicar este inconveniente que limita el uso en anestesia espinal de este fármaco:

- Tarda más en eliminarse del cerebro de lo que se deduciría de su coeficiente de reparto heptano/agua, porque sufre movimientos rostrales en el interior del líquido cefalorraquídeo.

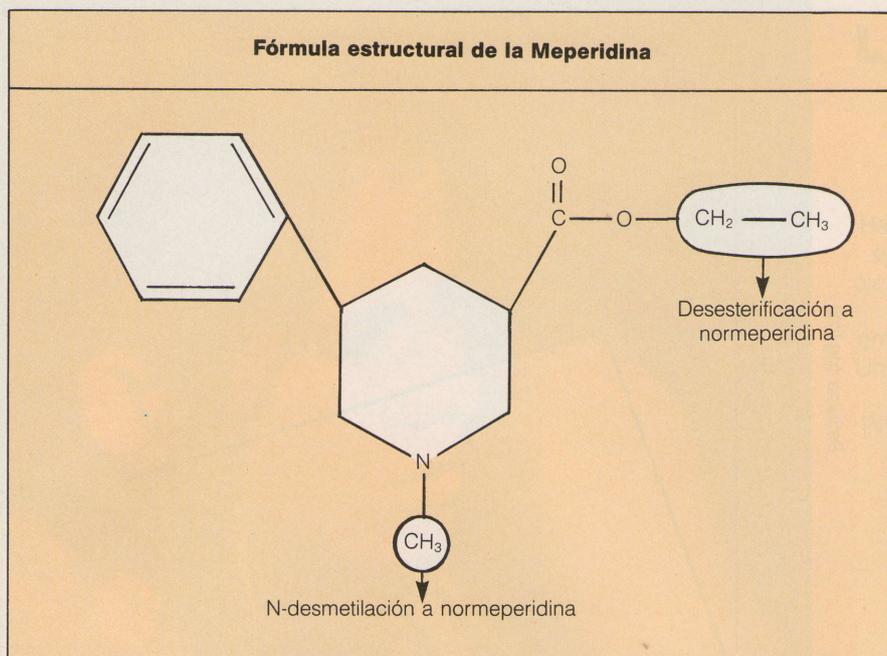
- Por sufrir una absorción vascular seguida de una secreción intraventricular por los plexos coroideos.

- Por sufrir movimientos por los plexos perivertebrales de Batson.

Estos tres mecanismos también los sufriría la meperidina, pero como con ella se alcanza la analgesia espinal buscada a concentraciones aparentemente subclínicas, con su uso prácticamente no existe riesgo de depresión respiratoria en el período postoperatorio, es más, aún no se han descrito casos de que así haya sido. La depresión respiratoria se alcanza a niveles de 500-800 ng/nl, que son los necesarios para usar este fármaco como anestésico vía intravenosa; con lo que esta vía no es nada aconsejable.

Recapitulando un poco lo expuesto hasta ahora, se ha expresado porqué no es

Fórmula estructural de la Meperidina



recomendable el uso de opiáceos como la morfina y el fentanilo en anestesia quirúrgica, y por qué tampoco es aconsejable la vía intravenosa como vía de administración. Descartada ésta y otros fármacos, parece ser que la meperidina es el fármaco más aconsejable en anestesia intratecal, pero en su uso quedaban dos limitaciones:

- El hecho de que la distribución de fármacos en el espacio subaracnoideo esté sometida a una gran variación interindividual, influyendo posición del cuerpo del paciente, presión intraabdominal, sitio de la inyección, pH del líquido cefalorraquídeo, velocidad de inyección, etcétera.
- El amplio rango de dosis a las que se puede conseguir analgesia usando la meperidina, incluso a dosis aparentemente subclínicas.

#### Administración epidural de la meperidina

Esta nueva vía de administración nos permite paliar las grandes variaciones interindividuales a las que hacíamos alusión, existentes en el uso de meperidina vía intratecal. Usando esta vía, además, tampoco se produce bloqueo motor, aunque puede aparecer éste a dosis altas debido al cierto carácter de anestésico local que tiene la meperidina.

Naguib y Famewo<sup>4</sup> idearon una escala de valoración para el dolor, desde el va-

lor cero para la ausencia de dolor hasta el valor diez para el dolor insoportable; además postularon que el comienzo y la duración del bloqueo sensorial se podía detectar pinchando al paciente. Do-

#### La administración epidural de la meperidina permite paliar las grandes variaciones interindividuales existentes en el uso de la vía intratecal

lores superiores al valor tres en la escala necesitaban una dosis mayor de meperidina, y esta dosis se va a poder regular por reinyección epidural vía catéter, de acuerdo con las necesidades del paciente. La segunda vía de eliminación en importancia es la vía renal; por esta vía se elimina alrededor de un 10 % de la dosis de meperidina administrada, siendo la normeperidina el principal metabolito que se elimina por esta vía; pudiéndose acumular en casos de insuficiencia renal.

#### Administración intratecal de la meperidina

Para hacer un estudio de la administración intratecal de la meperidina, lo primero que se planteó, fue idear un buen método de seguimiento de concentraciones de meperidina en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo; para ello Bressolle y Sleth usaron la cromatografía en fase gaseosa completada con una espectrometría de masas<sup>1</sup>.

Es un método cuyo límite de detección llega hasta valores de 100 pg/ml de meperidina en sangre y 0,10 ng/ml en líquido cefalorraquídeo. Para esta cromatografía en fase gaseosa se usa un patrón interno de lidocaína HCl 0,5 N y NaOH 2,0 N; una solución de clorhidrato de meperidina diluida y éter diclorado. Se toman tres muestras:

- De orina, con sonda.
- De sangre en tubos de heparinato de litio.
- De líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar entre las vértebras L3 y L4.

Usando esta técnica, se observa que los resultados experimentales se ajustan a un modelo monocompartmental, y en las curvas obtenidas se distinguen claramente dos fases (figura 1).

La primera fase se corresponde con la absorción de la meperidina, es decir, con el paso de ésta al líquido cefalorraquídeo. Se genera una concentración máxima de meperidina en él hacia los 30 min/hora.

Esta difusión se favorece por la fuerte liposolubilidad de la meperidina (coeficiente heptano/agua igual a 3,4).

En estudios sucesivos se observó que existe una considerable variación interindividual en la dosis de meperidina, que llega al cerebro, con rangos entre 111 ng/ml hasta 714 ng/ml. En esta variación interindividual intervienen una serie de factores<sup>2</sup>:

- Posición de la cabeza del paciente.
- Existencia o no de fiebre en el paciente.
- Posible inducción enzimática del metabolismo hepático de la meperidina, si se usa tiopental en la medicación preanestésica, cosa que está de acuerdo con el alto aclaramiento extrarrenal (hepático) encontrado en la mayoría de las ocasiones.
- Capacidad hepática de metabolización, etc.

Esto en principio limita esta técnica.

Además, otra cosa que no se entendía es, cómo es posible, que si para alcanzar analgesia se requieren concentraciones de 400-500 ng/ml, cómo con la meperidina se consigue esta analgesia con concentraciones tres o cuatro veces inferiores.

Respecto a este último aspecto, hay que decir que es quizá la ventaja fundamental que ofrece la meperidina sobre otros fármacos, en su uso como agente único anestésico.

Por todo ello, se puede controlar la gran variación interindividual que existe en la farmacocinética de la meperidina vía intratecal. Además, se pudo determinar que dosis de 10 mg del fármaco, no tenían efectos anestésicos locales, por lo que se evita así un posible bloqueo motor. Esto hace de la meperidina el fármaco opiáceo ideal como agente único anestésico en intervenciones urológicas y de miembros, pudiéndose usar también para controlar el dolor en labores de recuperación en infartos de miocardio.

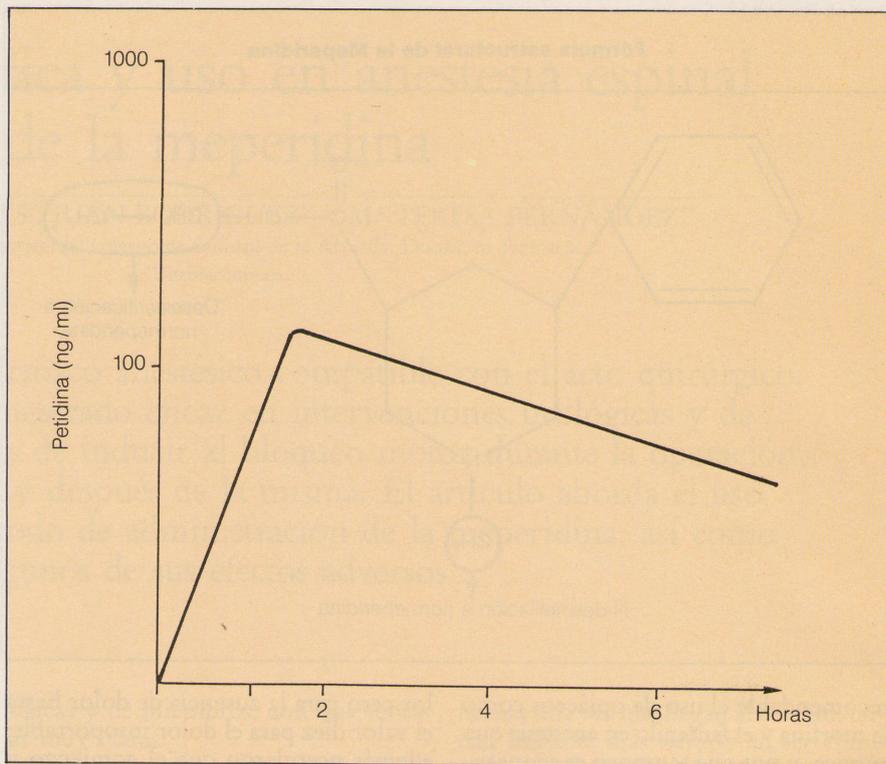


Fig. 1. Resultados experimentales en la administración intratecal de la meperidina.

### Importancia de la normeperidina y otros metabolitos

El metabolito principal de la meperidina es la normeperidina, que aparece con rapidez en el plasma y es rápidamente distribuido, con lo que llega pronto al líquido cefalorraquídeo; además, la meperidina en parte se transforma en normeperidina al ser desmetilada por enzimas N-dealquilantes de los espacios subaracnoideos.

Cozian, Pinaud y otros colaboradores<sup>5</sup> estudiaron la importancia de este metabolito en 11 pacientes. A seis de ellos se les administró meperidina vía lumbar-epidural y a cinco vía lumbar-intratecal. A la primera conclusión que llegaron es que la normeperidina posee un tercio de la potencia analgésica de la meperidina, además de que el metabolismo de ambas conduce a la formación de ácido petidínico y norpetidínico, poseyendo éstos más potencia analgésica que la misma meperidina. Todo esto contribuye a la acción farmacológica, pero es que además, estos ácidos por su mayor solubilidad acuosa se eliminan más lentamente del sistema nervioso.

Por todo ello, se piensa que los niveles de normeperidina y de estos otros metabolitos están más relacionados con la duración de la analgesia que el mismo

mismo nivel de meperidina. Esta idea se ve apoyada por el hecho de que no existe relación entre meperidina no metabolizada y actividad antinociceptiva, y sí en contraste lo está la concentración de morfina sin metabolizar. Se hace pues, necesaria esta metabolización, y debido a que los metabolitos resultantes poseen acción farmacológica y son lentamente eliminados del sistema nervioso, se incrementa el tiempo de acción y la potencia farmacológica de la meperidina mucho más de lo esperado a juzgar por las experiencias iniciales.

### Algunos efectos adversos

Aunque usando la meperidina vía espinal se consiguen paliar muchos de los efectos adversos que aparecen junto con el uso de fármacos opiáceos, tampoco está exenta de reacciones desagradables. Así, aunque no aparece depresión respiratoria, se puede generar hipotensión, hipoxemia y bradicardia, debido al bloqueo motor simpático producido por las propiedades anestésicas locales de la meperidina.

Otros efectos secundarios que se evitan son la retención urinaria y las náuseas,

aunque puede generarse alguna reacción alérgica en el paciente debido al hecho de que la meperidina libera histamina. Pero sin duda, y aunque se sabe poco de ello, el efecto secundario más importante, tiene su base en la baja lipofilia de los metabolitos de la meperidina, con el potencial riesgo de acumulación y de toxicidad a nivel del sistema nervioso central.

### Bibliografía

1. Bressolle F y Sleth JC. Dosage de la péthidine par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse en vue de son étude pharmacocinétique en administration intrathécale. *Thérapie* 1985; 40: 161-166.
2. Stambaugh JE y Wainer IW. The bioavailability of meperidine. *J Clin Pharmacol* 1974; 16: 245-256.
3. Cousins MJ. Comparative pharmacokinetics of spinal opioids in humans: A step towards determination of relative safety. *Anesthesiology* 1987; 67: 875.
4. Mohamed Naguib MB B CH M SC Ffarcsi, Fawewo FRCPC, Afaf Absood BS MS. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 162-66.
5. Cozian A y Pinaud M. Effects of meperidine spinal anesthesia on hemodynamics, plasma catecholamines, angiotensin I, aldosterone and histamine concentrations in elderly men. *Clinical Reports Anesthesiology* 1986; 64: 815-819.