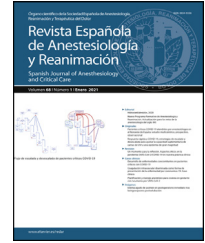




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



REVISIÓN

La adición de midazolam intratecal al anestésico local mejora los bloqueos sensorial y motor y reduce la puntuación del dolor sin incrementar los efectos secundarios en la cirugía de miembros inferiores. Metaanálisis y revisión sistemática

A.U. Huda^{a,*} y M.Z. Mughal^b

^a Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

^b Security Forces Hospital, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

Recibido el 24 de septiembre de 2022; aceptado el 31 de enero de 2023

Disponible en Internet el 12 de diciembre de 2023



PALABRAS CLAVE

Midazolam intratecal;
Puntuación del dolor;
Cirugía de miembros inferiores;
Consumo de opioides;
Bloqueo sensorial;
Bloqueo motor

Resumen Este metaanálisis investiga el impacto de midazolam intratecal en la anestesia espinal, el control del dolor postoperatorio y los efectos secundarios relacionados con la anestesia en la cirugía de miembros inferiores. Realizamos una búsqueda en Medline, Science Direct, Google Scholar y Cochrane Library de los estudios que reportaron el inicio y la duración de los bloqueos sensorial y motor, el tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia, el consumo de opioides durante 24 h, el control del dolor postoperatorio y los efectos secundarios tras la administración de midazolam intratecal en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores. Se identificaron 10 estudios, que se incluyeron en el metaanálisis. La revisión fue realizada siguiendo las directrices PRISMA, registrándose en la base de datos PROSPERO (ID-CRD42022346361) en agosto de 2022.

Nuestros resultados muestran que los pacientes que reciben 1 mg de midazolam intratecal reflejaron un tiempo de inicio de bloqueo significativamente más alto ($p=0,001$ [IC: $-0,98, -0,31$]), mayor duración de los bloqueos sensorial y motor ($p<0,00001$ [IC: $18,08, 39,12$]; $p=0,002$ [IC: $0,45, 2$]), y mayor tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia de rescate ($p=0,0003$ [IC: $1,22, 4,14$]). Las puntuaciones de dolor a las 4 y 12 h postoperatorias fueron significativamente inferiores en los pacientes que recibieron midazolam intratecal ($p=0,00001$ [IC: $-1,20, -0,47$] y $p=0,05$ [IC: $-0,52, -0,01$] respectivamente). En conclusión, la adición de midazolam intratecal al anestésico local en la cirugía de miembros inferiores acorta el tiempo de inicio de los bloqueos sensorial y motor, incrementa la duración del bloqueo y prolonga el tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia. Las puntuaciones del dolor a las 4 y 12 horas postoperatorias fueron menores, no observándose efectos secundarios adicionales.

© 2023 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hudaanwar90@yahoo.com (A.U. Huda).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2023.01.007>

0034-9356/© 2023 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Intrathecal midazolam;
Pain score;
Lower limb surgery;
Opioids consumption;
Sensory block;
Motor block

Adding intrathecal midazolam to local anesthetics improves sensory and motor block and reduces pain score without increasing side effects in lower limb surgeries: A meta-analysis and systematic review

Abstract This meta-analysis was done to investigate the role of intrathecal midazolam in lower limb surgeries regarding prolongation of spinal block, postoperative pain control and associated side effects. The included studies reported onset and duration of sensory and motor block, time to first request analgesia, 24 hours opioid consumption, postoperative pain control, and associated side effects following use of intrathecal midazolam for lower limb surgeries. This review was performed following the PRISMA guidelines and using the online databases, Medline, Science Direct, Google scholar and Cochrane library. We registered this review with the PROSPERO database (ID-CRD42022346361) in August 2022. A total of 10 randomised controlled trials were included in this meta-analysis.

Our results showed patients receiving 1 mg intrathecal midazolam showed significantly faster onset of sensory block ($P = .001$ [CI: $-0.98, -0.31$]). Duration of sensory and motor block were also significantly prolonged in intrathecal midazolam group ($P < .00001$ [CI: $18.08, 39.12$], $P = .002$ [CI: $0.45, 2$]). Intrathecal midazolam also increased the time to first request analgesia ($P = .0003$ [CI: $1.22, 4.14$]). Pain scores at 4 and 12 hours postoperatively were significantly lower in patients receiving intrathecal midazolam ($P = .00001$ [CI: $-1.20, -0.47$] and $P = 0.05$ [CI: $-0.52, -0.01$] respectively). In conclusion, the addition of intrathecal midazolam to local anesthetics in lower limb surgeries results in early onset of sensory and motor block. It also increases the duration of sensory and motor block. The time to first request analgesia is increased. VAS pain scores at 4 and 12 hours postoperatively were also lower without any increased side effects.

© 2023 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las cirugías de miembros inferiores son las cirugías más importantes y más ampliamente realizadas hoy en día. Considerando la simplicidad y fiabilidad de la anestesia espinal, esta se ha convertido en una de las técnicas preferidas en estas cirugías. Sin embargo, la regresión temprana del bloqueo de manera inesperada o el tiempo quirúrgico prolongado pueden causar a veces dolor intraoperatorio, o durante el periodo postoperatorio temprano¹. La inadecuación del control del dolor postoperatorio tiene implicaciones adversas para la situación psicológica, metabólica y psicológica del paciente². Incrementar la dosis de anestésico local o utilizar aditivos puede ser de utilidad para mejorar la duración y la calidad de la anestesia espinal. Sin embargo, las dosis altas de anestésico local pueden causar hipotensión perioperatoria significativa, lo cual incrementa el riesgo de complicaciones cardíacas y neurológicas, especialmente en pacientes vulnerables³.

Se han utilizado diversos aditivos intratecales para mejorar la velocidad del inicio y la prolongación de la duración del bloqueo, y mejorar la calidad de la analgesia. Los aditivos más comúnmente utilizados incluyen opioides, pero estos están asociados a efectos secundarios que incluyen náuseas y vómitos, depresión respiratoria, prurito y retención urinaria⁴. También se han empleado otros agentes por vía intratecal, que incluyen ketamina,

clonidina, neostigmina, vasoconstrictores, bicarbonato sódico y benzodiazepinas, etc.⁵.

En la práctica anestésica, las benzodiazepinas se utilizan principalmente para ansiólisis, amnesia y sedación. Pero se han realizado muchos estudios, incluyendo ensayos controlados aleatorizados, investigando el rol de benzodiazepina intratecal al igual que midazolam en combinación con anestésicos locales. Solo pudimos encontrar 2 metaanálisis sobre el rol de midazolam intratecal en la búsqueda de literatura científica. El primero de ellos fue realizado en 2008, e incluyó principalmente pacientes de cirugía obstétrica y general⁶. El segundo fue realizado recientemente en 2022, e incluyó solo pacientes sometidos a cesáreas⁷. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue investigar el rol de midazolam intratecal en las cirugías de miembros inferiores en términos de prolongación del bloqueo espinal, control del dolor postoperatorio y efectos secundarios asociados.

Material y métodos

Esta revisión sistemática y metaanálisis fue realizada en julio de 2022, repitiéndose la búsqueda en agosto de 2022 para garantizar la precisión. Registramos la revisión en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) con ID-CRD42022346361 en julio de 2022. Realizamos la búsqueda y revisión de acuerdo con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁸.

Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión

La estrategia de búsqueda fue desarrollada para PubMed, Science Direct, Cochrane Library y Google Scholar, incluyendo ensayos controlados aleatorizados publicados en inglés y relacionados con los pacientes que recibieron midazolam intratecal para cirugías de miembros inferiores. Los resultados primarios fueron el inicio de los bloqueos sensorial y motor y la duración de los mismos. Los resultados secundarios fueron el tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia, el control del dolor durante 24 h y la incidencia de efectos secundarios, incluyendo hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) y retención urinaria. Consideramos solo la investigación primaria para nuestra revisión, excluyéndose resúmenes, comentarios, artículos de revisión y artículos de técnicas.

Extracción de los datos

Extrajimos los datos utilizando una proforma prediseñada en cuanto a poblaciones y resultados de estudios individuales. Incluimos información de datos generales de estudios (revista, año de publicación, diseño, grupos y resultados), participantes del estudio, tamaño muestral, intervención (dosis y tiempo de administración) y resultados (inicio y duración del bloqueo, tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia, control del dolor y efectos secundarios). Extrajimos medias y desviaciones estándar de los datos continuos de las tablas o gráficos adjuntos.

La búsqueda fue realizada por 2 investigadores, de manera independiente. Durante el proceso completo, se resolvieron todas las discrepancias mediante debate entre los investigadores. Ambos autores evaluaron independientemente los estudios individuales conforme a la lista de comprobación CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)⁹.

Análisis estadístico

La calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando la herramienta RoB 2 (risk of bias 2)²⁰. Para realizar el metaanálisis de los estudios incluidos, se utilizó Review Manager (RevMan for Mac, versión 5.4; Cochrane Collaboration, Oxford, RU). Se evaluó la heterogeneidad de los datos midiendo I^2 . Se agruparon los datos sobre el inicio y duración de los bloqueos sensorial y motor. De igual modo, se agruparon los datos sobre el tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia y el control del dolor en diferentes puntos temporales. También se agruparon los efectos secundarios, sin puntos temporales. En cuanto a los datos continuos, se utilizaron la diferencia media o la diferencia media estandarizada para reportar el efecto del tratamiento, y se utilizaron odds ratios para los datos dicotómicos. Para el metaanálisis se empleó un modelo de efecto aleatorio, debido a la heterogeneidad prevista en los estudios. Previmos mayor heterogeneidad debido a los diferentes tiempos y dosificaciones de ketamina intravenosa utilizados, y también la diferencia en cuanto a resultados primarios de los estudios incluidos. Se estableció un valor $p \leq 0,05$ como nivel de significación estadística.

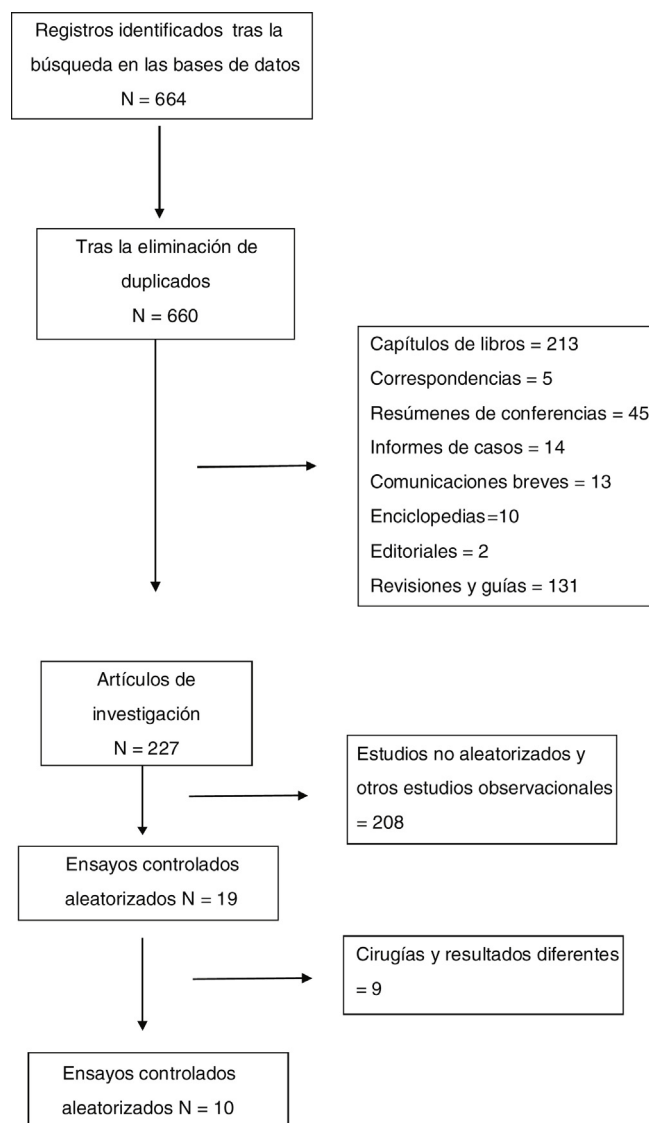


Figura 1 Flujograma del proceso de búsqueda.

Resultados

Encontramos 664 estudios utilizando nuestra estrategia de búsqueda incluyendo «intrathecal midazolam» O «spinal midazolam» Y «lower limb surgeries» en PubMed, Science Direct, Google Scholar y Cochrane Library. Tras la evaluación minuciosa, según se refleja en la figura 1, identificamos 10 estudios para incluir en nuestra revisión. La herramienta RoB- valoró que todos los estudios tuvieron riesgo de sesgo bajo.

Inicio del bloqueo sensorial

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos no mostró ninguna diferencia estadística en cuanto al tiempo de inicio del bloqueo sensorial entre el grupo control y el grupo midazolam, con un valor de 17 s (diferencia media $-0,28$) según se refleja en la figura 2a ($p=0,10$). El análisis agrupado del subgrupo de pacientes que recibieron 1 mg de midazolam intratecal mostró un inicio del bloqueo sensorial considera-

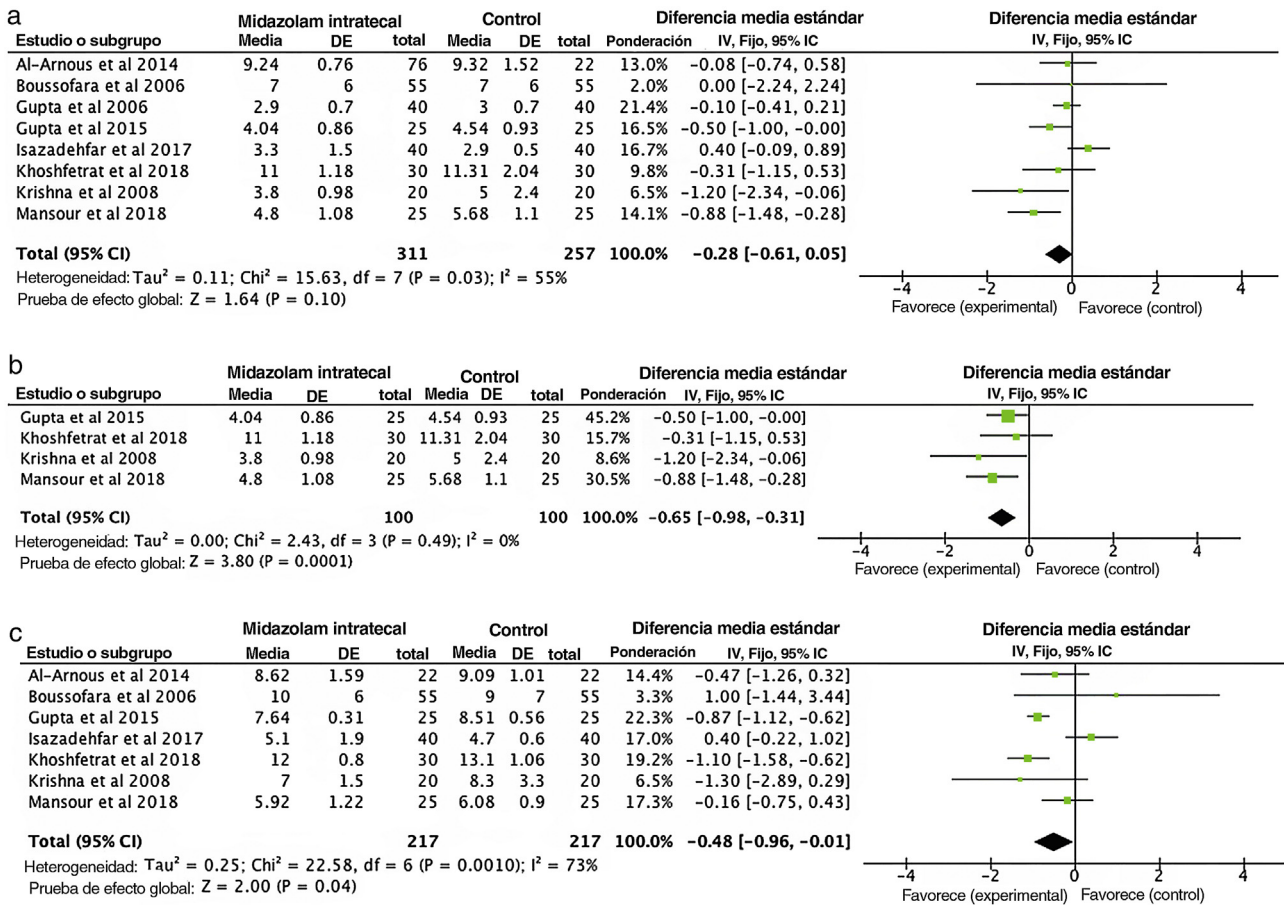


Figura 2 Características de los bloqueos sensorial y motor. a: Tiempo de inicio (en segundos) del bloqueo sensorial. b: Tiempo de inicio (en segundos) del bloqueo sensorial tras la administración de 1 mg de midazolam intratecal. c: Tiempo de inicio (en segundos) del bloqueo motor.

blemente más alto, con un valor de 39 s (diferencia media -0,65) según se refleja en la [figura 2b](#).

Inicio del bloqueo motor

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos encontró una diferencia estadística en cuanto al tiempo de inicio del bloqueo motor en el grupo de midazolam intratecal, en comparación con el grupo control, con un valor de 29 s (diferencia media -0,48) según se refleja en la [figura 2c](#) (p=0,04).

Duración del bloqueo sensorial

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos encontró una diferencia altamente significativa en cuanto a la duración del bloqueo sensorial entre el grupo control y el grupo midazolam intratecal, con una diferencia media de 28,6 min, según se refleja en la [figura 3a](#) (p < 0,00001).

Duración del bloqueo motor

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos reflejó una diferencia significativa en cuanto a la duración del blo-

queo motor con midazolam intratecal, en comparación con el grupo control, con una diferencia media de 23,85 min, según se refleja en la [figura 3b](#) (p=0,002).

Tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos reflejó una diferencia altamente significativa en términos del tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia en el grupo que recibió midazolam intratecal, en comparación con el grupo control, que fue de 118,25 minutos según se refleja en la [figura 4](#) (p = 0,0003)

Puntuaciones del dolor

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos reflejó unas puntuaciones EVA (escala visual analógica) significativamente diferentes entre el grupo control y el grupo midazolam intratecal transcurridas 4 y 12 h postoperatorias, con un valor de 0,84 y 0,80 respectivamente, según se refleja en las [figuras 5a y 5b](#) (p = 0,00001; p = 0,05).

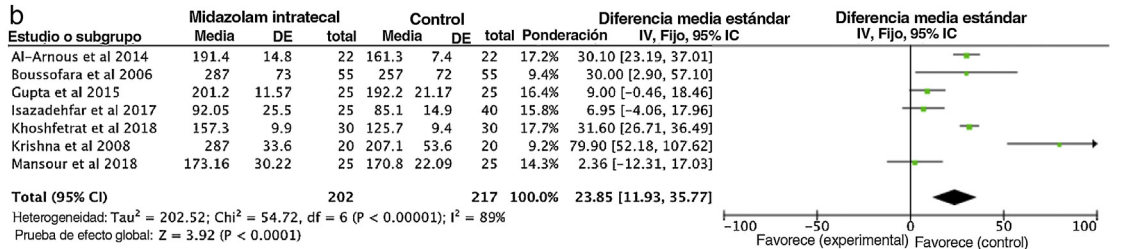
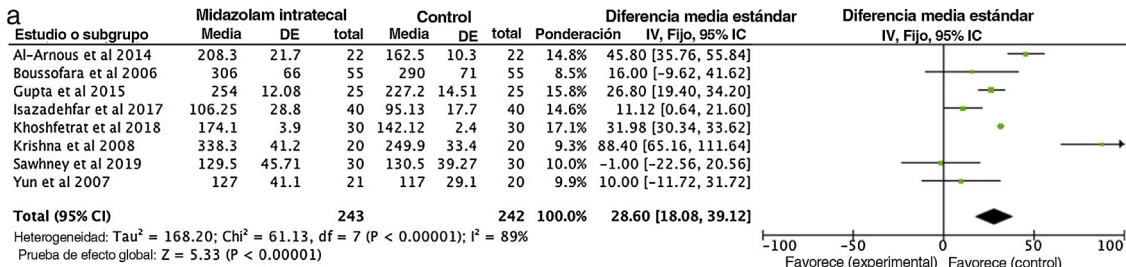


Figura 3 Duración de los bloqueos sensorial y motor. a: Duración del bloqueo sensorial (en minutos). b: Duración del bloqueo motor (en minutos).

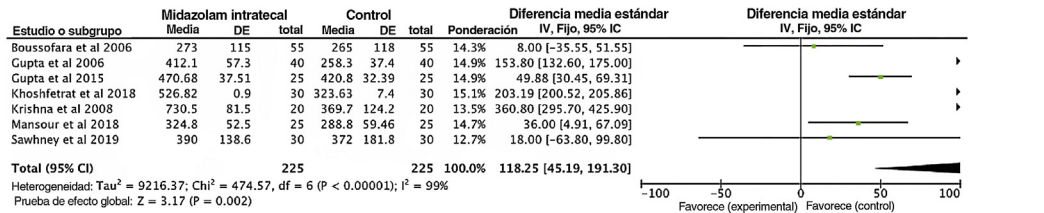


Figura 4 Tiempo (en minutos) hasta la primera solicitud de analgesia.

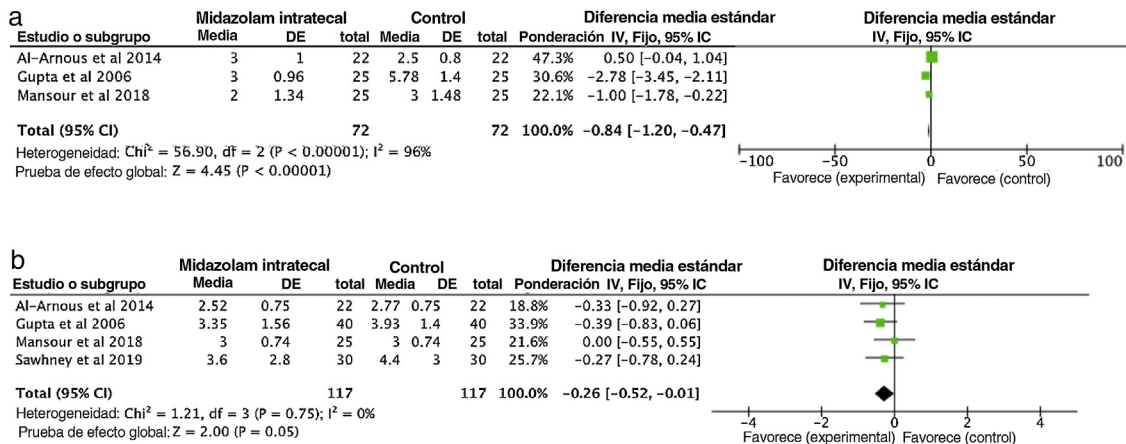


Figura 5 Puntuaciones EVA del dolor postoperatorio. a: Puntuación del dolor EVA a las 4 h postoperatorias. b: Puntuación del dolor EVA a las 12 h postoperatorias.

Efectos secundarios

con un índice de riesgo de 0,94 y odds ratio de 0,92 ($p = 0,79$).

Hipotensión

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos no encontró ninguna diferencia significativa en cuanto a la incidencia de hipotensión entre los grupos control y midazolam,

Bradycardia

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos no encontró ninguna diferencia significativa en cuanto a la incidencia

de bradicardia entre los grupos control y midazolam, con un índice de riesgo de 1 y odds ratio de 1 ($p=0,99$).

Náuseas y vómitos postoperatorios

El metaanálisis agrupado de los estudios incluidos no encontró ninguna diferencia significativa en cuanto a la incidencia NVPO al añadir midazolam intratecal a los pacientes sometidos a cirugías de miembros inferiores, con un índice de riesgo de 1,79 y odds ratio de 1,89 ($p=0,15$).

Discusión

El metaanálisis actual reflejó que el uso de midazolam intratecal añadido al anestésico local, con o sin opioides, originó unos tiempos más prolongados de los bloqueos sensorial y motor. El uso de 1 mg de midazolam intratecal causó mayor rapidez del inicio del bloqueo sensorial. También mejoró el tiempo hasta la primera solicitud de analgesia. Las puntuaciones del dolor postoperatorio fueron inferiores en el grupo midazolam transcurridas 4 y 12 h postoperatorias. No se produjo diferencia en términos de incidencia de efectos secundarios asociados, al añadir midazolam por vía intratecal.

Los receptores GABA (ácido gamma-aminobutírico) se encuentran en la médula espinal y desempeñan un papel importante en la antinocicepción. Midazolam intratecal reduce la neurotransmisión mediada por GABA a nivel interneuronal, originando un descenso de la excitabilidad de las neuronas del asta posterior. Además, midazolam induce la liberación de los opioides endógenos, que actúan sobre los receptores delta en la médula espinal. Como resultado, midazolam intratecal mejora la calidad de la anestesia intraoperatoria, mejorando la analgesia postoperatoriamente^{13,21}.

Nuestro metaanálisis reflejó que midazolam intratecal no originaba mayor rapidez de inicio del bloqueo sensorial, aunque se encontró que el bloqueo motor era 29 s más rápido. Aunque el metaanálisis de subgrupo de administración de 1 mg de midazolam intratecal reflejó una mayor rapidez, de 39 s, en cuanto al inicio del bloqueo sensorial. Amin et al.²² encontraron que la adición de midazolam intratecal originaba mayor rapidez de inicio de ambos bloqueos sensorial y motor en las pacientes sometidas a cesárea. En otro estudio, Laskar et al.²³ demostraron mayor rapidez del bloqueo sensorial y motor al añadir midazolam a bupivacaína intratecal. Agrawal et al. reflejaron mayor rapidez de inicio del bloqueo sensorial en el grupo midazolam²⁴. En un metaanálisis reciente de pacientes sometidas a cesárea⁷, se encontró un inicio más rápido de los bloqueos sensorial y motor con la adición de midazolam intratecal.

Hung et al.⁷ reflejaron un bloqueo sensorial más prolongado utilizando midazolam intratecal, con una diferencia media de 39,76 min ($p=0,001$). Este resultado es consistente con nuestro metaanálisis, que demostró una diferencia media de 28,6 min en cuanto a duración del bloqueo sensorial con midazolam intratecal. Indrajit et al.²⁵ y Malavika et al.²⁶ también encontraron un bloqueo relativamente más prolongado con midazolam intratecal. Por otro lado, Yegin et al.²⁷ no hallaron ningún incremento significativo en cuanto a la duración del bloqueo sensorial.

Nuestro metaanálisis demostró un bloqueo motor prolongado, con una diferencia media de 23,85 min en los pacientes que recibieron midazolam intratecal. Esto contradujo los hallazgos de Hung et al.⁷, que no reflejaron ningún incremento significativo en cuanto a la duración del bloqueo motor. Otro metaanálisis previo realizado por Ho e Ismail.⁶ tampoco encontró diferencias significativas en cuanto a la duración del bloqueo motor entre el grupo control y el grupo midazolam intratecal. También se encontraron hallazgos similares en el estudio realizado por Shadangi et al.²⁸. Por otro lado, Amin et al.²² y Bharti et al.²⁹ reportaron un incremento considerable de la duración del bloqueo motor en los pacientes que recibieron midazolam intratecal. Chattopadhyay et al.³⁰ demostraron también un incremento significativo de la duración del bloqueo motor (225 min frente a 195 min) en los pacientes que recibieron midazolam intratecal. Clínicamente, este incremento de la duración de los bloqueos sensorial y motor podría tener gran significación clínica, ya que ayudaría a evitar la conversión de anestesia espinal a anestesia general en las cirugías inesperadamente prolongadas. Un estudio recientemente publicado³¹ demostró que la tasa de fracaso general del bloqueo espinal en diferentes cirugías fue del 16,6%, y que el motivo más común de dicho fracaso fue la inadecuación del bloqueo espinal para iniciar o completar la cirugía. Considerando en nuestro estudio el efecto de midazolam intratecal en una mayor rapidez de inicio del bloqueo sensorial, y el incremento de la duración de los bloqueos sensorial y motor en 28,6 y 23,85 min, respectivamente, esto parece tener mucha relevancia clínica. Por tanto, se puede mejorar el éxito de la anestesia en nuestra práctica anestésica espinal utilizando midazolam intratecal como aditivo.

En nuestro metaanálisis, el tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia se incrementó también significativamente en el grupo midazolam intratecal, con una diferencia media de 118,25 min. No existió diferencia significativa en términos de tiempo hasta la primera solicitud de analgesia entre el grupo control y el grupo midazolam intratecal en el estudio realizado por Boussofara et al.¹² encontraron una diferencia significativa en cuanto a la duración de la analgesia con adición de midazolam intratecal. Esta adición de midazolam intratecal incrementó considerablemente el tiempo hasta la primera solicitud de analgesia en el estudio realizado por Gupta et al.¹³. Khoshfetrat et al.¹⁴ encontraron también una diferencia significativa en cuanto a la duración de la analgesia al realizar una comparación entre el grupo midazolam intratecal y otro grupo. Murali Krishna et al.¹⁶ demostraron un intervalo libre de dolor considerable en el grupo de midazolam intratecal. En el estudio realizado por Mansour et al.¹⁷, se encontró una diferencia significativa en términos del tiempo hasta la primera solicitud de analgesia entre los 2 grupos. Aunque no se reflejó diferencia significativa en cuanto a la duración de la analgesia en el estudio realizado por Sawhney et al.¹⁸ Los resultados de nuestro metaanálisis son consistentes con los resultados del metaanálisis realizado por Hung et al.⁷, con un incremento relativamente menor de la duración (DM: 59,96 min). Ho et al.⁶ reflejaron también un tiempo más prolongado hasta la primera solicitud de analgesia, con una diferencia media de 98,7 min en el grupo midazolam ($p<0,00001$). Amin et al.²², en su estudio, también

encontraron un tiempo de analgesia efectiva significativamente prolongado en el grupo midazolam ($224,2 \pm 18,6$ min), en comparación con el grupo control ($185,5 \pm 17,45$ min).

El análisis reflejó que la puntuación del dolor postoperatorio EVA fue significativamente inferior a las 4 y 12 h postoperatorias en el grupo midazolam intratecal. De igual modo, Ho et al.⁶ demostraron una mejora de las puntuaciones del dolor transcurridas 2 y 4 h, con una diferencia media de 0,98 ($p=0,001$). También se encontraron puntuaciones del dolor inferiores en el periodo postoperatorio en los estudios realizados por Alam et al.³² y Codero et al.³³. Anteriormente, los distintos estudios utilizaron valores diferentes como clínicamente significativos para la reducción del dolor. Myles et al.³⁴ demostraron que un cambio de 10 en 100 mm en la escala EVA significa mejora o deterioro clínicamente significativos. Danoff et al.³⁵ reflejaron un cambio de la puntuación del dolor de 18,6 y 22,6 en 100 mm de la escala de dolor EVA para la artroplastia total de cadera y artroplastia total de rodilla, respectivamente, como mejora del dolor clínicamente significativa. Considerando estos umbrales, nuestros cambios de la puntuación EVA de 0,84 y 0,80 en la escala EVA de 10 cm están ligeramente por debajo de los valores significativos en la literatura.

La literatura científica postula el rol de midazolam en la prevención de NVPO. El posible mecanismo es la activación de los receptores de GABA en la zona de activación del quimiorreceptor³⁶. Ho et al.⁶ reportaron que midazolam intratecal reducía los NVPO en un 50% (OR 0,50; IC 0,27-0,90, $p=0,02$). De igual modo, Hung et al.⁷ reflejaron que los pacientes del grupo midazolam intratecal tenían menores episodios significativos de NVPO (OR 0,28; IC 0,17-0,45; $p < 0,00001$). Chattopadhyay et al.³⁰ demostraron también una menor incidencia de NVPO en los pacientes que recibieron midazolam intratecal. Dichos hallazgos contrastan con nuestro metaanálisis, que no reflejó ninguna diferencia significativa en cuanto a NVPO con la adición de midazolam intratecal en los pacientes sometidos a cirugías de miembros inferiores. Amin et al.²², en su estudio, mencionaron también hallazgos similares, sin diferencia significativa en cuanto a NVPO.

Nuestro metaanálisis no reflejó ninguna diferencia significativa en términos de incidencia de episodios hemodinámicos tales como hipotensión y bradicardia con el uso de midazolam intratecal. El hallazgo es consistente con los resultados de los metaanálisis recientes sobre pacientes sometidas a cesárea⁷. No se produjo diferencia entre los 2 grupos en cuanto a otros efectos secundarios tales como sedación, prurito, depresión respiratoria y retención urinaria, lo cual es consistente con los metaanálisis previos^{6,7}.

Existen pocas limitaciones en el estudio. En primer lugar, al igual que en todos los estudios incluidos, utilizamos datos de 2 grupos: uno con y otro sin midazolam intratecal. Pero algunos estudios utilizaron otros aditivos, igualmente. En el estudio realizado por Boussofara et al.¹², un grupo recibió bupivacaína intratecal con clonidina, y el segundo grupo midazolam junto con los otros 2. Khoshfetrat et al.¹⁵ compararon 3 grupos en su estudio. Un grupo recibió solo

bupivacaína intratecal; el segundo grupo recibió bupivacaína y fentanilo, y el tercer grupo recibió midazolam junto con bupivacaína y fentanilo. Mansour et al.¹⁷ compararon 3 grupos en su estudio. El primer grupo recibió bupivacaína intratecal, el segundo bupivacaína y dexmedetomidina, y el tercer grupo recibió bupivacaína, dexmedetomidina y midazolam. En el estudio realizado por Murali Krishna et al.¹⁶, se compararon 3 grupos. El primer grupo recibió bupivacaína intratecal, el segundo grupo ketamina adicionalmente, y el tercer grupo recibió bupivacaína, ketamina y midazolam. Al igual que en otros estudios, realizados por Al-Arnous et al.¹⁰, Gupta et al.¹¹, Gupta et al.¹³, Isazadehfar et al.¹⁴, Khoshfetrat et al.¹⁵, Sawhney et al.¹⁸ y Yun et al.¹⁹, nosotros utilizamos datos de 2 grupos sin ningún otro aditivo. Otra limitación fue que las dosificaciones de midazolam intratecal difieren en los distintos estudios. Cinco de entre 10 estudios utilizaron 1 mg de midazolam intratecal y 4 estudios emplearon 2 mg o más por vía intratecal, mientras que un estudio utilizó 0,02 mg/kg de midazolam intratecal. La dosificación de bupivacaína empleada para anestesia espinal también varió de 7,5 a 17,5 mg. Otra limitación es que ningún estudio reportó demora alguna en cuanto a altas o ingresos debido a un mal control del dolor, o cualquier otra complicación. De igual modo, en este metaanálisis no pudieron evaluarse los riesgos de desarrollar complicaciones a largo plazo por el uso de midazolam intratecal. En conclusión, la adición de midazolam intratecal a los anestésicos locales en la anestesia espinal para cirugías de miembros inferiores causa el inicio temprano de los bloqueos sensorial y motor, e incrementa la duración de dichos bloqueos. También se incrementa el tiempo transcurrido hasta la primera solicitud de analgesia. La puntuación del dolor a las 4 y 12 h postoperatorias fue inferior, sin incremento de efectos secundarios.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses

Bibliografía

1. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:222-7 <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.00919.x>
2. Davoudi M, Kamali AR. A comparison of caudal anesthesia with midazolam and neostigmine co-administered with bupivacaine in reduction of post-operative pain following lower abdominal surgery in pediatrics (2-8 years old). *J Arak Uni Med Sci*. 2011;14:27-34 <http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-469-en.html>
3. Agarwal D, Chopra M, Mohta M, Sethi AK. Clonidine as an adjuvant to hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in elderly patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *Saudi J Anaesth*. 2014;8:209-14 <https://doi.org/10.4103/1658-354X.130720>
4. Francis C, Vitalis M, Thikra S. A randomised controlled trial comparing the effect of adjuvant intrathecal 2 mg midazolam to 20 micro-grams fentanyl on postoperative

- pain for patients undergoing lower limb orthopedic surgery under spinal anaesthesia. *Afri Health Sci.* 2016;16:282–91 <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.37>
5. Ahmed F, Narula H, Khandelwal M, Dutta D. A comparative study of three different doses of nalbuphine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine for postoperative analgesia in abdominal hysterectomy. *Indian J Pain.* 2016;30:23–8 <https://doi.org/10.4103/0970-5333.173457>
 6. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: A meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:365–73 <https://doi.org/10.1177/0310057X0803600307>
 7. Hung TY, Huang YS, Lin YC. Maternal and neonatal outcomes with the addition of intrathecal midazolam as an adjuvant to spinal anesthesia in cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2022;80:110786 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.110786>
 8. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al., PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647 <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
 9. Falci SGM, Marques LS. CONSORT: When and how to use it. *Dental Press J Orthod.* 2015;20:13–5 <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.3.013-015.ebo>
 10. Al-Arnous M, Aly A, Abdo A, El Said M. A comparison between the effect of adding dexmedetomidine and midazolam to intrathecal bupivacaine on the quality of spinal block for orthopaedic surgery. *Zagazig Univ Med J.* 2014;20:1–9 <https://doi.org/10.21608/zumg.2014.4391>
 11. Gupta A, Prakash S, Deshpande S, Kale KS. The effect of intrathecal midazolam 2.5 mg with hyperbaric bupivacaine on postoperative pain relief in patients undergoing orthopedic surgery. *Internet J Anesthesiol.* 2006;14:3671.
 12. Boussofara M, Carlès M, Raucoules-Aimé M, Sellam MR, Horn JL. Effects of intrathecal midazolam on postoperative analgesia when added to a bupivacaine-clonidine mixture. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:501–5 <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2006.05.013>
 13. Gupta A, Kamat H, Kharod U. Efficacy of intrathecal midazolam in potentiating the analgesic effect of intrathecal fentanyl in patients undergoing lower limb surgery. *Anesth Essays Res.* 2015;9:379–83 <https://doi.org/10.4103/0259-1162.164650>
 14. Isazadehfar K, Entezariasl M, Aliakbari Z. The effects of adding intrathecal midazolam to bupivacaine in spinal anesthesia. *JAMMR.* 2017;24:1–7 <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2017/36316>
 15. Khoshfetrat M, Davarpanah S, Keykha A. Efficacy of intrathecal midazolam on enhancing analgesic effect of fentanyl in patients undergoing lower limb surgery. *BMRAT [Internet].* 2018;5:2726–32 <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i10.487>
 16. Murali KT, Panda NB, Batra YK, Rajeev S. Combination of low doses of intrathecal ketamine and midazolam with bupivacaine improves postoperative analgesia in orthopedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:299–306 <https://doi.org/10.1017/S0265021507002645>
 17. Mansour HS, Mohamad AH. Effects of intrathecal midazolam in potentiating the analgesic effect of intrathecal dexmedetomidine in elderly patient undergoing hip repair surgeries. *Res Opin Anesth Intensive Care.* 2018;5:58–66 <http://www.roaic.eq.net/text.asp?2018/5/1/58/223832>
 18. Sawhney S, Singh RK, Chakraborty S. Use of intrathecal midazolam or fentanyl as an adjunct to spinal anaesthesia with bupivacaine for lower limb surgery: A randomised controlled study. *Med J Armed Forces India.* 2019;75:176–83 <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2018.07.009>
 19. Yun M, Kim YH, Kim J, Kim K, Oh AY, Park H. Intrathecal midazolam added to bupivacaine prolongs the duration of spinal blockade to T10 dermatome in orthopedic patients. *Korean J Anesth* <https://doi.org/10.4097/kjae.2007.53.3.S22>
 20. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol.* 2020;126:37–44 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.06.015>
 21. Lewter LA, Golani LK, Cook JM, Li JX. Blockade of $\alpha 1$ subtype GABAA receptors attenuates the development of tolerance to the antinociceptive effects of midazolam in rats. *Behav Pharmacol.* 2021;32:345–50 <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000614>
 22. Amin OAI, Ibrahim MA, Salem DAE. Nalbuphine versus midazolam as an adjuvant to intrathecal bupivacaine for postoperative analgesia in patients undergoing cesarean section. *J Pain Res.* 2020;13:1369–76 <https://doi.org/10.2147/JPR.S242545>
 23. Laskar MMH, Banik D, Hye MA, Akhtaruzzaman AKM, Huda R. Complications of regional anaesthesia with special reference to spinal, epidural and caudal anaesthesia. *J BSA.* 2008;21:80–5 <https://doi.org/10.3329/jbsa.v21i2.3533>
 24. Agrawal N, Usmani A, Sehgal R, Kumar R, Bhadoria P. Effect of intrathecal midazolam bupivacaine combination on postoperative analgesia. *Indian J Anaesth.* 2005;49:37–9.
 25. Indrajit K, Sandeep KH. Analgesic efficacy of intrathecal midazolam with bupivacaine in patients undergoing transurethral resection of prostate. *Asian J Mod Ayurvedic Med Sci.* 2012;1:72–9.
 26. Malavika K, Madhuri K, Savithri IT. The role of intrathecal midazolam as an adjunct to bupivacaine in providing post-operative pain relief. *Anaesthesiol.* 2012;1:231–4 <https://doi.org/10.4103/2278-344X.107852>
 27. Yegin A, Sanli S, Dosemeci L, Kayacan N, Akbas M, Kasli B. The analgesic and sedative effects of intrathecal midazolam in perianal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:658–62 <https://doi.org/10.1017/s0265021504008129>
 28. Shadangi BK, Garg R, Pandey R, Das T. Effects of intrathecal midazolam in spinal anaesthesia: a prospective randomised case control study. *Singapore Med J.* 2011;52:432–5.
 29. Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1101–5 <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00186.x>
 30. Chattopadhyay A, Maitra S, Sen S, Bhattacharjee S, Layek A, Pal S, et al. A study to compare the analgesic efficacy of intrathecal bupivacaine alone with intrathecal bupivacaine midazolam combination in patients undergoing elective infraumbilical surgery. *Anesthesiol Res Pract.* 2013;2013:567134 <https://doi.org/10.1155/2013/567134>
 31. Yüsek A, H Miniksar Ö, Honca M, Öz H. Incidence and causes of failed spinal anaesthesia. *Dubai Med J.* 2020;3:50–4 <https://doi.org/10.1159/000508837>
 32. Alam AM, Deeba F, Matin A, Ivy R, Begum N. The additive effects of midazolam in sub arachnoid block in elective caesarian section: A randomized control trial. *Mymensingh Med J.* 2020;29:951–5 <https://doi.org/10.1155/2013/567134>
 33. Codero F, Vitalis M, Thikra S. A randomised controlled trial comparing the effect of adjuvant intrathecal 2 mg midazolam to 20 micrograms fentanyl on postoperative pain for patients undergoing lower limb orthopedic surgery under spinal anaesthesia. *Afr Health Sci.* 2016;16:282–91 <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.37>

34. Myles PS, Myles DB, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: The minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth.* 2017;118:424–9 <https://doi.org/10.1093/bja/aew466>
35. Danoff JR, Goel R, Sutton R, Maltenfort MG, Austin MS. How much pain is significant? Defining the minimal clinically important difference for the Visual Analog Scale for Pain after Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018;33(7S):S71S75e2 <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.029>
36. Cangemi DJ, Kuo B. Practical perspectives in the treatment of nausea and vomiting. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:170–8 <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001164>