

11202 7
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital Español

ANALGESIA EPIDURAL POSTOPERATORIO

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. MARIA MERCEDES CASTRO SUAREZ**

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I. Introducción	1
II. Antecedentes Científicos	2
III. Anatomía del Espacio Epidural	4
IV. Anatomía y Fisiología de la Transmisión Dolorosa en la Médula Espinal	7
V. Farmacología y Farmacocinética a nivel de Médula Espinal	18
VI. Métodos de Administración	40
VII. Ventajas	46
VIII. Desventajas	47
IX. Conclusiones	53
X. Bibliografía	54

1. INTRODUCCION

Teniendo en cuenta los grandes beneficios que el paciente -- postoperado puede tener con un adecuado control del dolor, es de gran importancia un conocimiento profundo tanto de la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos usados para éste fin, - como las vías óptimas para su administración, sin someter al paciente a efectos colaterales o riesgos innecesarios.

El gran avance a nivel de la farmacología y electrónica que se ha convertido en uno de los fundamentos para lograr éste objetivo, por la aparición de equipos de monitoreo y dispositivos para la administración de medicamentos, de gran sensibilidad y exactitud, hará del año dos mil la era de la abolición del dolor.

11. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En 1806 Serturmer aisló y descubrió un alcaloide del opio -- (que se obtiene del papaver somniferum) al que llamó morfina por Morfeo del dios griego del sueño; a éste siguió el descubrimiento de otros alcaloides del opio (Codeina Papaverina).

En 1967 se concluyó que la interacción entre drogas del tipo de la morfina, los antagonistas y los agonistas/antagonistas podrían explicarse por la existencia de más de un tipo de receptor - para los opiáceos y drogas afines.

En 1973 (Goldstein y Cols) descubren sitios específicos de fijación para los opiáceos en el sistema nervioso del mamífero.

En 1975 los mismos autores comprueban la existencia de tres familias de péptidos opiáceos y múltiples categorías de receptores para los opiáceos (89). Este descubrimiento de receptores --- opiáceos en el sistema nervioso central despierta gran interés -- por su administración tanto por vías subaracnoidea como peridural.

El primer reporte de morfina intradural fué realizado por Kitawa en 1901 (51). Posteriormente por el hallazgo del control del dolor en cáncer, con morfina intratecal por Wang y colaboradores (92), se inicia el auge del uso de narcóticos tanto intradural como epidural para el control de la analgesia postoperatoria. En 1979 aparece el primer reporte efectivo del uso de opioides -- epidurales en humanos (87). Desde entonces han sido múltiples -- los estudios realizados con opioides llegando a alcanzar gran popularidad por las ventajas que tienen como son: la no existencia de bloqueo simpático ni pérdida sicomotora, la duración de la --- analgesia suele ser muy superior a la conseguida con la administración de opiáceos por vía parenteral.

El mejor conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos ha permitido poco a poco el acercamiento - hacia la forma óptima de su uso como el medicamento ideal, o sea- aquel que dá: una analgesia adecuada durante el tiempo requerido- sin ocasionar efectos colaterales que pongan en peligro la vida.

III. ANATOMIA ESPACIO EPIDURAL

El canal medular se extiende desde el foramen magnum al hiato sacro; y está limitado hacia adelante por los cuerpos vertebrales, a los lados por los pedículos y hacia atrás por la apofisis espinosas. Las únicas salidas del canal medular son los agujeros intervertebrales por donde pasan nervios y vasos sanguíneos.

La médula espinal se localiza dentro del canal óseo y está cubierta por las meninges, siendo la duramadre la más externa.

En los recién nacidos, termina en el borde inferior de L3 -- pero con el crecimiento asciende, quedando al final de la adolescencia en el borde inferior L1 o borde superior de L2, es el llamado cono medular.

La duramadre (membrana tecal) es una continuación directa de la duramadre cerebral. En el interior del cráneo sus capas están íntimamente unidas mientras que por debajo del agujero occipital las dos capas se separan: la externa actúa como cubierta perióstica del canal medular y la interna forma la duramadre medular. Entre éstas dos discurre el saco epi-extra o peridural, con sus prolongaciones laterales que cubren cada par de raíces nerviosas medulares que se extiende desde el agujero occipital hasta el borde inferior de S2.

Por debajo del cono medular existe un compartimiento subaracnoideo que se extiende de L1-S2 que contiene la cola de caballo, raíces nerviosas bañadas por líquido cefalorraquídeo que están -- destinadas a inervar niveles del cuerpo inferiores a L1. (8) (68)

El espacio epidural (Cavum Epidurale, espacio extradural, es

pacio peridural) es el compartimiento situado entre las dos hojas de la duramadre. (41)

Límites:	Arriba:	Agujero occipital
	Abajo:	Membrana Sacrococcigea
	Delante:	Ligamento longitudinal posterior
	Detrás:	Superficie anterior de las láminas vertebrales, ligamento amarillo.
	Lateral:	Pedículos de las vertebrae, agujeros intervertebrales.

Se considera un espacio virtual, lleno de grasa extradural, plexos venosos vertebrales internos, tejido conjuntivo.

La amplitud del espacio epidural posterior varía en relación a la capacidad del canal vertebral y al tamaño de la médula. Su mayor diámetro está en la línea media a la altura de L2 donde la distancia es de cinco a seis mm.

La cantidad de grasa del espacio epidural varía según el paciente, los obesos presentan mayor cantidad. Se caracteriza por ser muy vascularizado. Constituye un espacio farmacológico importante y a la vez depósito de anestésicos locales inyectados.

Las arterias vertebrales penetran en los agujeros intervertebrales para irrigar el canal vertebral y la médula espinal. Los plexos venosos vertebrales internos drenan la médula y el canal vertebral, desembocan en las venas intervertebrales las cuales atraviesan los agujeros intervertebrales para finalizar en las venas vertebrales, intercostales posteriores y lumbares. A través de esta red venosa el aumento de las presiones intraabdominales e intratorácicas se transmiten al espacio peridural, hay distensión de las venas epidurales carentes de válvulas, disminuyendo

el volúmen efectivo del espacio epidural.

Por arriba los plexos venosos vertebrales comunican con los senos occipital, sigmoideo y basilar. Las redes linfáticas rodean y drenan los manguitos radicales junto con las vellosidades aracnoideas y tienen la misión de saneamiento de detritus del espacio subaracnoideo.

IV. ANATOMIA Y FISILOGIA DE LA TRANSMISION DEL DOLOR EN LA MEDULA ESPINAL.

Desde la antigüedad el concepto de dolor ha sido de gran controversia. La interpretación más antigua define el dolor como un castigo por haber ofendido a los dioses (Pain deriva del latín -- "poene" y del griego "paine" que significa pena o castigo). (40).

Según la teoría Aristotélica el dolor se considera como un sentimiento pasión del alma) cuyo origen central era el corazón.- Posteriormente Descartes atribuyó la sensación del dolor al cerebro. Durante la primera mitad del siglo XX se desarrollaron tres hipótesis importantes para explicar la percepción del dolor.

a) TEORIAS DEL DOLOR

- 1.- Teoría Especificidad: Solo permite la relación entre el estímulo y la vía de transmisión.
- 2.- Teoría de Patrones: Atribuye el inicio y duración del dolor a la actividad de núcleos en el Tallo cerebral y médula espinal.
- 3.- Teoría del Control por las Compuertas del dolor (30). En ésta, el dolor causado por estímulos nocivos, transmitido a su vez por fibras periféricas, está influenciado por tres sistemas en la médula espinal, los cuales a su vez pueden modificarse en forma central.

Esta teoría fué postulada por Melzack y Wall en 1965 y aunque ha tenido gran significado histórico también ha sido refutada ampliamente; en especial por la imposibilidad de corroborar fide-

dignamente sus postulados en humanos por tener éstos, sistemas -- neurales diferentes a los animales. Su aplicación clínica tampoco ha traído grandes éxitos a excepción de los TENS (inspirado -- por el concepto de la activación de fibras gruesas podría inhibir la percepción del dolor.

Los sistemas a que se refiere a nivel de médula espinal son:

- Sustancia Gelatinosa: Capa más dorsal de la substancia gris, con impulsos sensitivos, pobremente mielinizada, con abundantes neuronas pequeñas; funcionaría como un sistema de compuerta que modula el impulso a las células T.

- Proyecciones en el sistema del asta dorsal que activarían procesos cerebrales selectivos que influyen el sistema de compuertas.

- Células T: Responsables de la transmisión del dolor más central en el sistema nervioso central; activan mecanismos responsables de respuesta y percepción.

La teoría propone que la interacción de éstos tres sistemas determina el fenómeno del dolor; por lo tanto la manipulación clínica podría influenciar el control de la compuerta y por ende el de la percepción del dolor en humanos.

Muchos de los postulados ya habían sido escritos por otros autores; así en 1959 (Noordenbos) propuso la modulación del impulso sensitivo a nivel de la médula espinal.

Han sido muchas las críticas hechas a esta teoría, siendo esta la principal, la imposibilidad de aplicación en humanos y entre otras estarían:

- No especifica las características o mecanismos del sistema de control central en el sistema de compuerta.

- Se ha demostrado diferentes clasificaciones de las fibras primarias y el hallazgo en ellas de una gran población de receptores nociceptivos.

- El hallazgo de sinapsis axodendríticas y dendrodendríticas y no axoaxónicas como lo describe la teoría.

Así como muchos postulados se han refutado muchos de sus conceptos se han ido modificando; sin embargo el concepto de neuromodulación del dolor aún prevalece.

Como aplicación clínica se sugiere: que el dolor se alcanza por activación selectiva de fibras, siendo las fibras delgadas facilitadoras y las gruesas inhibidoras; así el sistema de compuerta se puede cerrar disminuyendo el impulso de las fibras delgadas.

b) SISTEMAS NOCICEPTIVOS

Los receptores sensoriales se encuentran en piel, músculo, tejidos conjuntivos y vísceras torácicas y abdominales. (40)

Una vez activados los nociceptores conducen impulsos por fibras aferentes primarias que tienen pequeños cuerpos celulares en el ganglio de la raíz del asta posterior. Estas fibras tienen velocidades de conducción lentas (17-1m/s) y llevan información nociceptiva, además pueden ser mielinizadas se extienden en ambas direcciones en el asta posterior, las no mielinizadas recorren el asta posterior sobre su superficie en el trato de Lissauer, y entran directamente al asta posterior terminando en las capas superficiales, en humanos algunas de sus fibras entran a través de la-

raíz anterior pero su papel en la transmisión del dolor no ha sido determinado. (42)

La terminación de las fibras primarias aferentes no se ha de terminado exactamente, pero investigaciones iniciales sugieren -- que éstas terminaciones se encuentran en la zona marginal (Rexed-1) y sustancia gelatinosa (II-III) de asta superior, estando las fibras amielínicas predominantemente en lámina II y las mielíni--cas en lámina IV (núcleo propio).

Se han encontrado neurotransmisores del dolor; en las célu--las de tipo B del ganglio del asta posterior (sustancia P), en -terminales de nervios periféricos y en terminales de fibras mielí--nicas y amielínicas lo cual se libera ante estimulación eléctrica de alta intensidad en todos los tipos de fibras de ratones y ga--tos y es inhibida por la administración intratecal de morfina.

Otros péptidos encontrados son la somatostatina, péptidos -vasoactivos intestinales, la colecistokinina y prostaglandinas. (40)

A nivel cutáneo llevan información nociceptiva el 10% de las fibras mielinizadas y el 90% de las no mielinizadas.

Los nociceptores mielinizados reaccionan a estímulos mecáni--cos perjudiciales a una velocidad de 5-10 m/seg; los no mielini--zados son polimodales y reaccionan a estímulos mecánicos, térmi--cos, químicos a una velocidad de 0.6 a 2m/seg.

Las propiedades anatómicas y fisiológicas de los nocicepto--res musculares, viscerales y articulares son muy semejantes a los descritos en los cutáneos.

c) TRANSMISION AFERENTE

Las fibras aferentes de los nociceptores penetran en la médula la espinal lateral a la raíz posterior y ascienden o descienden 1 ó 2 segmentos en el Haz de Lissauer antes de entrar a la materia gris del asta dorsal.

El asta posterior consiste en seis láminas;

II - III Substancia Gelatinosa: Sitio de integración de im pulsos nociceptivos y no nociceptivos hacia la médula espinal.

IV - V - VI Nucleos Propios o Magnocelulares: Contienen -- las mayores células del asta dorsal. Las grandes fibras mielinizadas A alfa, A beta llegan a la materia gris profunda a través -- de éstas capas.

Los axones de las neuronas I y V se decusan en la substancia gris de la médula espinal formando los haces ascendentes: Neoespinalotalámico y Paleospinalotalámico. El primero asciende y se proyecta al completo talámico Ventrobasiilar (núcleo Ventroposterolateral VPL) y de éste a la corteza del lóbulo parietal. El paleoespinalotalámico y envía proyecciones a la formación reticular, al núcleo talámico intralaminar, desde donde se proyecta a su vez a -- áreas corticales límbicas al igual que a la corteza cerebral a -- los lóbulos frontales orbitarios.

Según la neuroanatomía se ha cuestionado la fisiología de éstas vías. Posiblemente el haz Neoespinalotalámico discrimina localización e intensidad del estímulo y el paleoespinalotalámico (filo genéticamente más antiguo) discrimina los componentes del despertar, emocional, afectivo y de sufrimiento de dolor.

El núcleo Trigéminar Espinal y la formación reticular vecina

está en continuidad con el asta posterior de la médula espinal cervical, y éste núcleo es el equivalente del asta posterior raquídea. El subnúcleo trigémino caudal tiene estructura laminar similar y conexiones sinápticas aferentes igual que el cuerpo dorsal - raquídeo.

Las fibras descendentes de la vía trigémino/Raquídea lleva la formación dolorosa, térmica, y táctil de la cara frente, mucosa de nariz y boca ipsolaterales.

El dolor facial y los mecanismos neurológicos son análogos a los mecanismos espinales.

Según la monitorización de la actividad celular en la médula espinal antes y después de la administración de opioide sistémicos se llegó a esta clasificación : (75)

- Células lámina IV: Que respondían a un rango amplio de intensidades de estímulo.

- Células lámina V : Que respondían a un rango amplio intensidades de estímulo.

- Célula lámina 1 : Que respondían a estímulos de alto umbral.

Posteriormente se creó una nomenclatura basada más en las respuestas y propiedades neurofisiológicas que en su localización anatómicas así:

- Células lámina V : Neuronas de rango dinámico amplio.

- Células lámina IV : LT = Neuronas de bajo umbral.

- Células lámina I : HT = Neuronas de alto umbral.

Otro grupo de neuronas de gran interés en el asta posterior son las de la lámina VII, pues se consideran ser el origen del -- Haz espinotalámico y espinoreticular que lleva información aferente nociceptiva.

d) VIAS Y TRANSMISORES

Las vías neuroanatómicas que surgen en el tallo encefálico - descienden hasta la médula espinal y modulan la actividad en las vías nociceptivas ascendentes.

1a. Vía : Se inicia en la sustancia periacueductal (PAG) - desciende hasta el rafe mediano (NRM) en el bulbo y termina en -- las láminas I - II - y IV de la médula espinal para modular impulsos nociceptivos aferentes.

2a. Vía : Se inicia en el núcleo reticular paragigantocelular (PGL) en la protuberancia y se proyecta al cuerno posterior.

3a. Vía : Es una proyección hacia la médula espinal desde el tallo encefálico a el núcleo del rafe dorsal. Contiene serotonina y encefalina.

Los sistemas descendentes pueden activarse por estímulos como el stress, para producir analgesia. Se cree que esta activación produce liberación de serotonina y otros neurotransmisores - que modulan la actividad de las vías ascendentes.

Por estudios microiontoforéticos se ha encontrado que el neurotransmisor Gaba actúa como un mediador inhibitorio presináptico y la Glicina actúa igual a nivel postsináptico. (40). También -

se han encontrado sistemas encefalinérgicos localizados en médula y cerebro que actuarán ante la producción de estímulos somáticos produciendo inhibición descendente de las neuronas del asta posterior, ésta acción se realiza sin influencia de Gaba y Glicina y tampoco es mediado por el sistema opioide espina. Se cree que los candidatos más aptos para éstos sistemas sería la serotonina y norepinefrina. Apoya este hecho el que inyecciones subaracnoideas de clonidina (agonista adrenergico alfa I) da una analgesia espinal; al igual que baclofen (actúa en subpoblación receptores gaba). Recientemente se ha reportado igual acción con midazolam (Una benzodiacepina (42). Se puede deducir de lo anterior que éstos cuatro sistemas inhibitorios no actúan en una vía común, a la vez que lo realizan independientemente; pero en forma complementaria y sinérgica, sin aparición de tolerancia cruzada entre los sistemas.

La existencia de sistemas analgésicos opioides y monoaminérgicos se ha establecido claramente a nivel de la médula espinal; a la vez la presencia de los cuatro sistemas previene la aparición del fenómeno de taquifilaxis permitiendola alternancia de medicamentos.

Dentro de los sistemas ascendentes organizados como circuitos nerviosos centrales, la vía neoespinalámica (fibras Delta) es la de mayor importancia; ésta se relaciona con los aspectos discriminativos de la nocicepción tanto para la rapidez de la apreciación como para la localización del lugar lesionado. Otra vía es la paleospinal aferente (Fibras C no mielinizadas) se relaciona más con el periodo posterior al dolor, la sensación extraña e incómoda con características de quemazón que persiste después del estímulo inicial.

Estas vías ascendentes pueden ser influidas por señales inhi

bitorias o facilitadoras descendentes. La activación de vías descendentes serotoninérgicas darán un control inhibitorio de los estímulos nociceptivos aferentes, se cree que esto ocurre por la liberación de compuestos endógenos semejantes a opiáceos llamados - endorfinas.

e) RECEPTORES MORFINICOS.

En 1973 se descubrió la presencia de un receptor opiáceo en el tejido nervioso y se postuló la existencia de sustancias endógenas que estimulan éstas estructuras pero que tenían diferencias en su actividad por lo que se clasificaron así : (25).

- Receptor Mu : Mide la supresión del síndrome de abstinencia de opioides, la analgesia, la miosis y la depresión respiratoria producida por drogas de tipo morfínico.

- Receptor Kappa : Con efectos sedativos; donde drogas como la cetociclozosina producen analgesia espinal, sedación y miosis pero no suprimen la abstinencia de opioide.

- Receptor Sigma : Con efectos sicotomiméticos; responsable de la midriasis, taquipnea, síntomas de manía.

- Receptor Delta : Mide la respuesta de los receptores Mu.

Posteriormente se identificó la existencia de otros subtipos de receptores opioides cuya proporción y concentración varían a lo largo del tiempo y en las diferentes localizaciones; se clasificaron en dos subtipos de Mu : (5).

- Mu 2 : Con menor afinidad por las drogas de tipo morfínico y que interviene en la depresión respiratoria.

Mu 1 : Intervienen en la analgesia supraespal; aumenta-
en número y proporción a mayor edad.

Existen muchos otros subtipos de receptores opioides que pa-
recen participar en la neurotransmisión opioidea endógena y como-
regulador de otros sistemas transmisor receptor.

Los receptores opioides se encuentran en varias zonas del --
sistema nervioso central : corteza cerebral, corteza límbica, hi-
potálamo, tálamo medial, mesencéfalo (Substancia Gris Perioeduc
tal) área extrapiramidal (Caudado-estriado, putámen) substancia -
gelatinosa y neurónas simpáticas preganglionares.

La substancias gris cuenta más receptores que la substancia-
blanca; en general las áreas relacionadas con el dolor tienen ma-
yor proporción de receptores opioides,, sin embargo su presencia-
en otras áreas sugiere la realización de otras funciones.

Teniendo en cuenta ésto se han realizado múltiples estudios;
donde se aplicaron iontoforéticamente opioides (Morfina-Encefali-
na- Metionina) en gatos observándose una de presión de la activi-
dad neuronal al estímulo nocivo, disminuyendo la actividad WDR y-
cuya reversión respondía a la naloxona.

V. FARMACOLOGIA - FARMACOCINETICA A NIVEL MEDULA
ESPINAL.

a) MORFINICOS.

Todas las drogas opioides tienen características fisicoquímicas que permiten el paso al líquido cefaloraquídeo a través de la duramadre. Son dos las hipótesis dadas para el posible mecanismo del transporte a través de la duramadre: Una es a través de la zona donde la duramadre se dobla para dar paso a las raíces nerviosas y la otra es en sitios indeterminados. Se cree que en el área donde la duramadre se dobla hay granulaciones que son salientes de la misma, donde solo una pequeña capa las separa del líquido cefaloraquídeo; pero tanto su presencia como su rol en humanos es controvertido éste punto es de gran importancia ya que de existir, éstas granulaciones podrían transportar agentes de alto peso molecular.

Otras posibles rutas teóricas de transporte del espacio peridural a la médula espinal es a través de pequeñas ramas de la arteria radicular posterior, las cuales pasarían directamente a la sustancia gelatinosa, lo que explicaría el rápido inicio de analgesia usando agentes altamente liposolubles; (42) pero ésta ruta no se ha confirmado (12) .

Por el rico contenido de los plexos venosos a nivel del espacio peridural cualquier droga inyectada en él, será absorbida a través de las venas y luego a la vena azygos para alcanzar al final la circulación general.

Otra posibilidad teórica sería la absorción a través del plexo venoso basivertebral que tiene comunicación directa con los sinusoides venosos cerebrales, lo cual ocurriría en aquellos casos -

en el que el plexo epidural y la vena azygos están comprimidos por aumento de la presión intraabdominal e intratorácica; ocasionando un rápido y directo paso de la droga al cerebro (78), dando rápidos efectos colaterales.

Otros puntos de gran importancia en la disposición de las drogas en el espacio peridural son: El tejido graso: las drogas altamente liposolubles se depositarán en él y pasarán menor cantidad - al líquido cefalorraquídeo (42). Las menos liposolubles tendrán más cantidad libre que circulará en el líquido cefalorraquídeo, la migración de opioides en este hasta sistemas superiores se realiza en contra de la circulación lenta del líquido cefalorraquídeo para ganar el acceso al cuarto ventrículo con el subsecuente arribo a los centros respiratorios. Un sitio alternativo de depresión respiratoria es un grupo de células en la médula ventrolateral, lo cual asociado a la lenta circulación del líquido cefalorraquídeo serían los causantes de la depresión respiratoria tardía.

El peso molecular: Ya que mayor peso menor paso (59).

Al disminuir la absorción sistémica con adrenalina extradural aumenta tanto la proporción de droga que atraviesa la duramadre como la analgesia (42).

Los receptores morfínicos son los puntos claves para la antinocicepción, se encuentran poco milímetros por debajo de la superficie de la médula espinal, por lo que la droga para alcanzarlos - debe penetrar el rico tejido adiposo el cual también puede ser usado como depósito.

En general se pueden definir tres puntos de gran importancia para el inicio y terminación de la analgesia con opioides:

- La cinética de receptor para cada opioide o sea la afinidad y la eficacia del opioide con el receptor.

- Las propiedades fisicoquímicas.

- El PH : A un PH fisiológico todas las drogas opioides están más en estado ionizado y hay un equilibrio entre la ionizadas-hidrosolubles y no ionizadas liposolubles, siendo éstas últimas -- las que más fácil atraviesan las barreras lípidas como la duramadre. (52) (37).

1. Morfina: Es un alcaloide derivado de la familia de los fenantrenos. Se considera el prototipo de los opioides agonistas o sea aquellos que producen sus efectos a través del receptor Mu - y Kappa (31). Producen en el hombre, analgesia, sedación, disminuye la angustia y la aprensión aumentando la euforia cuando hay dolor.

Es una droga altamente ionizada e hidrofílica lo cual se debe a los grupos hidroxilo de la molécula.

La predominancia de las formas ionizadas hacen que su paso a través de la duramadre sea lenta, lo cual ha sido confirmados, que demuestran niveles pico de morfina posterior a inyección peridural entre 90-60 min. (57) y a nivel plasmático entre 5-10 min. (37).

Esta demora en la aparición de la morfina en el líquido cefaloraquídeo se debe a bajos gradientes de concentración de éste en los receptores opioides por lo que se puede explicar su lento inicio de analgesia, sin embargo una vez que alcanza los receptores - su salida de éste rico tejido lipídico es lenta.

A nivel del líquido cefaloraquídeo predominarán las formas --

ionizadas de la morfina por lo que ésta permanecía en el medio del L. C. R., con el potencial peligro de difundirse hacia niveles superiores. Esto explica la evidencia mayor de depresión respiratoria con el empleo de éste farmaco. (12) (24) (49) (21).

La principal vía de metabolismo es la conjugación con ácido - glucurónico en el hígado y sitios extrahepáticos principalmente en el riñón. El mayor metabolito inactivo es el Glucorónido 3 de morfina cuya formación es inhibida por los inhibidores de la monoaminoxidasa.

Las diferencias encontradas a nivel de la farmacocinética de morfina en el LCR pueden ser debidas a la actividad individual de los sistemas inhibitorios del dolor como el sistema de endorfinas; (67) (62) pero el hallazgo constante han sido concentraciones - en el LCR varias horas después de su administración epidural con -- una vida media temprana de 1.5 horas y una vida media tardía de 6- hrs. También se han encontrado pequeñas diferencias a nivel de la cinética de la morfina en grandes y pequeños volúmenes colocados - en el espacio peridural, lo que indica que el volumen no es el factor de mayor importancia ya que el aumento de área de duramadre -- expuesta a éste se balancea con un aumento del gradiente que la -- atraviesa cuando se colocan volúmenes pequeños (22).

El hallazgo de efectos de opioides en zonas más altas al sitio de inyección epidural (53), concluye que el factor fundamental es la dosis del opioide más que el sitio de inyección o el volumen usado.

Se ha reportado pérdida de la analgesia cuando las concentraciones en el LCR están cerca de 90ng/ml (78). En un estudio realizado (22) se encontró un promedio de 150ng/ml como dosis para - alivio de dolor. Las dosis más comunmente usadas para morfina epi

dural fluctúan entre 3 - 10 mqr; encontrándose solo un 3.6% de paso al espacio subaracnoideo.

Se ha encontrado la depresión respiratoria como la principal complicación de administración de opioides a nivel espinal, al igual que entre la 3a. y la 6a. hora ésta es máxima persistiendo hasta la décima hora. Estudios por Bromage y Call, (53) (46), ayudan a entender porque la depresión respiratoria se presenta entre la 6a. y 10a. hora. (79)

2.- Meperidina: Es un opioide agonista sintético derivado de la fenilpiperidina. Son análogos: Fentanyl-Sufentanyl-Alfentanyl y Fenopiridina.

Tiene una alta capacidad de unión a proteínas, cerca del setenta por ciento está ligado al ácido alfa 1 glicoproteína y en menor cantidad a la albúmina. Tiene un volumen de distribución de $4 \pm 1L/Kg$ y una depuración de 8-18 ml/Kg/ min.

Las vías metabólicas incluyen la N. desmetilización y la deesterificación produciendo la normeperidina, Acido Meperidinico y Acido Normeperidinico.. La normeperidina es un metabolito activo tiene una vida media de eliminación de 15-40 hrs. y puede detectarse en orina hasta 3 días despues de su administración. A nivel del SNC tiene efectos estimulantes; su toxicidad se manifiesta por mioclonus y convulsiones, se presenta en administraciones crónicas y en pacientes con enfermedad renal.

Por su gran liposolubilidad pasa rápidamente la duramadre.

El transporte del LCR a los receptores opioides se realiza rápidamente, por lo que mínimas concentraciones de partículas ionizadas permanecen en el LCR, para difundirse al cerebro, contribuyen

do ésto a la depresión respiratoria.

Hay gran absorción de la droga a nivel de los tejidos adiposos y en zonas de la médula ricas en éste tejido. Se han encontrado concentraciones pico en el LCR entre 5 - 10 min. luego de la inyección epidural (22) (89) (91). El tiempo requerido para alcanzar la máxima concentración en el LCR es de 15 a 30 min. que corresponde al tiempo requerido para la abolición del dolor que es de 12 a 30 min. (70)

La absorción vascular es rápida con concentraciones sanguíneas pico a los 10-15 min. luego de la inyección peridural.

A nivel de drogas altamente solubles la adicción de vasoconstrictor como epinefrina disminuirá la absorción vascular, además puede aumentar la analgesia por acción sobre los receptores alfa --adrenérgicos que están asociados con la antinocicepción, al igual que el volumen inyectado determinan la intensidad y extensión de la analgesia (12).

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas luego de su administración epidural caen por debajo de las concentraciones mínimas analgésicas antes de que se termine la analgesia (70). La absorción sistémica puede contribuir a la analgesia pero solo en la 1a. hora, ésta se realiza a través del plexo venoso epidural que drena a su vez a la vena cava inferior y a la vena cava superior. La obstrucción de una de éstas (embarazo) aumenta el flujo y por lo tanto la absorción del opioide en el espacio peridural, dejando menos droga disponible para atravesar la duramadre (74).

Se ha confirmado que la meperidina peridural produce analgesia tres veces mayor que la esperada con su administración intramuscular; también se encontró que se requiere dosis mayores ----

(100 mgr) para control del dolor en paciente postoperado; a diferencia de pacientes con dolor intratable que solo requieren (30 - 50 mgr). (87)

La meperidina peridural no se asocia con los efectos colaterales reportados comunmente ni con tolerancia o depresión respiratoria; ésta última solo ha ocurrido en pacientes premedicados con -- narcóticos. (56)

3.- Fentanyl : Es un opioide agonista sintético derivado de las fenilpiperidinas. Como analgésico es de 75 y 175 veces más potente que la morfina. La mayor potencia y más rápido inicio de acción refleja la gran liposolubilidad del fentanyl comparado con la morfina, lo cual facilita su paso a la sangre y a la barrera hemoencefálica.

La corta duración refleja su rápida redistribución a sitios de tejido inactivo como tejido adiposo o músculo esquelético con una disminución en las concentraciones plasmáticas de la droga. -- Los pulmones sirven también como un reservorio.

Cuando dosis múltiples o una administración continua se realiza, hay una saturación progresiva de los sitios de tejido inactivo por lo cual la concentración plasmática no disminuye rápidamente y la duración de la analgesia tanto como la depresión respiratoria se prolonga.

El fentanyl es metabolizado a metabolitos inactivos como norfentanyl y despropionyl norfentanyl que se excreta por bilis y por orina. Su vida media de eliminación de 185 - 219 min. (mayor que la morfina) lo que refleja su gran volumen de distribución debido a su alta liposolubilidad que le permite un paso más rápido a los tejidos. (25)

Su uso para administración a nivel del espacio peridural se debe a su carencia de preservativos como el clorocresol que son agente neurolíticos, por ser más lipofílico que la morfina se retendrá más en el espacio epidural; su vida media en sangre es corta por lo cual los niveles circulantes serán bajos y es estable en soluciones salinas por más de 72 hrs. las dosis peridurales usadas son de 25 a 50 mcgr/hr. ó 1-2 mcgr/Kg/Hr.

Ha habido controversia con respecto a la analgesia dada por fentanyl en diferentes grupos de pacientes, así se encuentra reportes de poco beneficio con su uso en embarazadas y jóvenes, (92b) - (81b), como otros con excelentes resultados (82a). Estos pueden estar relacionados con cambios a nivel de la vascularidad del espacio peridural, lo cual estará aumentada en gente joven y embarazadas ocasionando una rápida eliminación del narcótico. Otra de las causas de inefectividad de su uso puede ser debida a que el sitio de infusión está alejado de la zona comprometida (por ejemplo una herida muy extensa) por lo que se aconseja colocar el bloqueo peridural de preferencia cerca de la región de la médula espinal comprometida en la sensación de dolor de la herida.

La difusión puede estar influenciada por el volumen inyectado y el flujo gravitacional dependiendo de la postura del paciente. Se ha visto que con dosis IV de fentanyl la analgesia se alcanza a los 20 min., pero con dosis mayores de 200 mcgrs los efectos colaterales son evidentes; a diferencia de la infusión epidural a dosis de 50 mcgr/hora, no se detectaron niveles sanguíneos (85a), -- además éste método previene la difusión a centros cerebrales superiores previniendo así la presencia de una depresión respiratoria. Otras ventajas observadas es la preservación de la tos, completa -- movilidad en cama lo que permite fisioterapia efectiva y deambulación precoz.

4.- Sufentanyl : Es un tiamil análogo al fentanyl, potente - agonista opiáceo sintético de reciente aparición.

Es rápidamente metabolizado por la N de alquilación cuyos productos farmacológicamente inactivos y por demetilación que produce el demetyl sufentanyl que tiene 10% de la actividad de sufentanyl. Tiene metabolismo hepático, sus metabolitos se excretan por orina y heces. La producción de un metabolito activo implica la importancia de un buen funcionamiento renal.

Se une ampliamente a proteínas (92.5%) que contribuye a un menor volumen de distribución; la mayor unión es a glicoproteína ácida alfa uno. El volumen de distribución, unido a la vida media -- más corta explica la menor duración de la depresión respiratoria postoperatoria y tiempo de extubación endotraqueal, además disminuye el riesgo de acumulación sistémica con dosis repetidas por infusión. (42)

Tiene una potencia analgésica de 5 a 10 veces mayor que el fentanyl lo cual es paralela a la gran afinidad por los receptores Mu-opioides en comparación con el fentanyl. Se ha sugerido que sus propiedades analgésicas a nivel epidural son debidas en parte a una acción espinal del opiode, lo cual es apoyado por su mayor afinidad a los receptores Mu en la médula espinal al hacer estudios comparativos con dosis similares por vía intravenosa y epidural. (17)

Se han encontrado dosis de 40 mcgr como satisfactorias para - analgesia posterior a cesarea, toracotomía y cirugía de ortopedia; - (3) según estudios realizados el aumento a 60 - 80 mcgr producen un mínimo y algunas veces ningún aumento de la duración de la analgesia, por lo que no se recomienda aumentar dosis - por peligro de depresión respiratoria por concentraciones plasmáticas altas. Se han reportado severas depresiones post-toracotomía-

con volúmenes epidurales de 20 cc y dosis de 30-50-75 mcgr; las causas pueden ser absorción sistémica, tránsito directo del narcótico al centro respiratorio a través de plexo venoso epidural o -- por el uso de grandes volúmenes de diluyente. (32)

La administración de epinefrina puede contribuir a retrasar la absorción de sufentanyl pero no produce una prolongación del efecto analgésico.

A nivel epidural el inicio de la analgesia es de 3 a 4 horas. La infusión epidural continua provee analgesia adecuada en un paciente con alto requerimiento de analgesia. El monitoreo continuo de CO_2 permite aumentar la dosis y velocidad con seguridad. - Se ha encontrado como dosis optima .5 mcgr/Kg/hora sin encontrarse depresión respiratoria. (10)

5.- Hidromorfona: Es una ketona hidrogenada derivada de la morfina, es 8 veces más potente que la morfina pero tiene una menor duración de acción, produce un poco más de sedación y produce menos euforia que la morfina. Sus efectos son los mismos que ésta (18).

La posibles ventaja de su aplicación peridural es su efecto segmental semejante al de los anestésicos locales, lo cual dá pocos efectos colaterales. (80)

Es de 6 a 10 veces más liposolubles que la morfina, por lo -- que tendrá más efectos segmentales con menos difusión cefálica que la morfina. Esto se ha confirmado al observar aumento del nivel de analgesia al dar igual cantidad de medicamento pero variando el volumen de la solución.(5) (25) (95) (96).

Hasta ahora no se ha reportado casos de depresión respiratoria

tardía con hidromorfona epidural lumbar; (39) solo hipoventilación alveolar (PaCo₂ mayor de 55 mmHG) con dosis de 2 mgr, tanto la depresión respiratoria tardía como la hipoventilación se consideraran dosis dependiente, se cree conveniente limitar la dosis a -- 1.5 mgr y dejar los pacientes post-toracotomía en la Unidad de Cuidados Intensivos para valoración por lo menos 8 hrs. posterior a la última dosis, para uso de posibles dosis de naloxona.

La hidromorfona disponible como una preparación libre de preservativo es menos costosa que la preparación comercial de morfina libre de preservativo, por lo que se cree se puede usar clínicamente y no solo para investigación. Su duración de acción fué de 8.8 hrs.

Se ha encontrado que la hidromorfona a dosis a 1.5 mgr. en 10-15 cc de solución libre de preservativo administrado por catéter epidural dá un excelente control de dolor post-toracotomía con pocos efectos colaterales.

b) NO MORFINICOS

1.- Ketamina : Derivado de la fenciclidina y cicloexamina con un peso molecular de 238, PKA 6.5, y PH de 3.5-5.5.

Contiene 2 isómeros ópticos o enantiómeros, los cuales difieren en su potencia anestésica; el isómero (+) tiene propiedades -- analgésicas más potentes, (86) su unión a los receptores opioides puede ser más fuerte (54). El producto comercial es una mezcla racémica de 50% - 50%; por lo cual no se puede atribuir la poca analgesia con ketamina epidural a la predominancia del isómero (-).

Penetra rápidamente en tejidos bien irrigados, incluido el cerebro y se distribuye al musculo, tejidos pobres en grasa y final-

mente al tejido graso. Su metabolismo principal es a nivel hepático, siendo su biotransformación compleja ya que se han encontrado hasta 8 metabolitos. La Norketamina (metabolito I) tiene una potencia analgésica que equivale a 1/3 de la ketamina. Se fija a proteínas plasmáticas entre 45 a 50% con mayor afinidad por la alfalfa 1 glicoproteína ácida que por la albúmina.

En general se han hecho muchas hipótesis acerca del mecanismo de acción a nivel de la médula espinal; se ha reportado que actúa como un agonista de los receptores a nivel del SNC (84) que produce analgesia por liberación o potenciación de péptidos opioides cuyas acciones se pueden antagonizar por la naloxona. Pero últimos estudios (6) indican que el mecanismo neural es producido solamente por la activación de la inhibición del sistema de dolor supraspinal, descartando la posibilidad de que la analgesia ya que se ha realizado estudios con DAD 5%, Sol Salina 0.9% obteniendo analgesia en ambos casos (38).

Los efectos de la ketamina parecen ser dependientes tanto de la vía de administración como de la concentración, a altas concentraciones intratecales parece tener acción de anestésico local, a bajas concentraciones epidurales posiblemente actúe como un agonista opioide pero por su débil potencia su uso se ha limitado (54). Se han realizado varios estudios con dosis que van desde los 4 mgr hasta 120 mgr obteniendo resultados diversos, pero predominando la ineficacia de la analgesia (20) (23). Quizás esta variabilidad se puede asociar a la afinidad de ketamina o al desarrollo de taquifilaxis. (29)

La ketamina epidural no es más potente que un anestésico local o un opioide para dolor crónico o trauma mayor, pero su acción analgésica sin efectos colaterales como cambios a nivel cardiovascular o depresión respiratoria lo hace adecuado para control del -

dolor leve en paciente con cateter peridural, además la ausencia de bloqueo motor lo hace favorable para una deambulación precoz.

Por lo cual se puede tener como una alternativa a los opioides epidurales con el inconveniente en la variabilidad de la duración y calidad de la analgesia.

2.- Calcitonina: Hormona polipéptida que se encuentra en el cerebro de mamíferos, LCR y pituitaria, presencia en SNC sugiere la posibilidad de tener relación con el proceso de la neurotransmisión.

En general el mecanismo de la mediación de la analgesia por calcitonina está indefinido; se han encontrado sitios específicos de unión para calcitonina a nivel de médula espinal como en el SNC supraespinal; lo que sugiere un rol relacionado como un modulador endógeno del dolor.

Se ha cuestionado el ejercer un mecanismo semejante al opioide ya que no se revierte con naloxona o levorfan. Tampoco se ha encontrado cambios a nivel de las beta endorfinas luego de su administración en humanos sin embargo esto no excluye que esté activando otros mediadores endógenos menos susceptibles al antagonismo de la naloxona.

También se cree que el sistema serotoninérgico del SNC puede estar involucrado en la inducción de la analgesia. Se ha usado la lidocaína + calcitonina (100 UI), para control de analgesia POP a nivel epidural obteniéndose buenos resultados, con buen control de dolor y disminución de los requerimientos de analgésicos por las 72 hrs. (35) González NA (14), muestra que por vía epidural con 10 UI de calcitonina c/8hrs durante 13 semanas proporciona analgesia en dolor por metástasis óseas; Chrubasik Bj mos--

tró con 100 UI de calcitonina diario durante 11 semanas en infusión epidural en el tratamiento de dolor por cáncer en fase terminal con buenos resultados. (1)

La calcitonina causa hipocalcemia e hipofosfatemia por medio de la inhibición de la resorción ósea y de la inhibición de la reabsorción tubular renal del calcio y fosfato. Por tal razón es oportuno el monitoreo de los electrolitos teniendo en cuenta en la hipocalcemia sintomática se presenta por debajo de 8 mg/DL de calcio sérico, además de que la actividad hipocalcémica sucede de 4 a 6 hrs. posterior a la administración de calcitonina por vía epidural o subaracnoidea.

Se ha descrito toxicidad de la calcitonina a nivel subaracnoideo en animales produciendo inhibición reversible de la coordinación y distress respiratorio (65), aunque no hay estudios que corroboren que la etiología de éstos efectos sea secundaria al preservativo. No se ha reportado toxicidad en humanos a nivel subaracnoideo, se ha argumentado ésta seguridad en base a que ésta se encuentra normalmente en el LCR, pero los efectos de altas dosis aún no se conocen. (11)

3.- Clonidina : Es un agente antihipertensivo que posee también propiedades agonistas alfa adrenérgicas a altas dosis.

Los receptores alfa 1 y alfa II están presentes en el asta posterior de la médula espinal; tanto agonistas alfa I como alfa 2 producen analgesia cuando se dan intratecalmente, así como su análogo ST-91 en animales. Se cree que la producción de analgesia es preferentemente por un mecanismo alfa 2 adrenérgico. Los agonistas alfa 2 adrenérgicos ejercen diferentes acciones en el umbral del dolor según el sitio de inyección; en la médula espinal y en la cavidad peritoneal aumentan el umbral al dolor mientras que en el SNC lo disminuye.

En humanos la inyección IV de 100 mcgr de clonidina produce analgesia; a diferencia de que la inyección intratecal y peridural produce analgesia. (35) (44)

La sedación producida es por acción a nivel central y no se revirtió con antagonistas alfa 2 adrenérgicos dados epiduralmente. Los efectos en médula espinal puede ser revertidos por agentes -- bloqueadores alfa adrenergicos; pero no por naloxona, por lo cual se cree en la existencia de un receptor alfa-adrenérgico específico. (45)

Se ha encontrado que la asociación de clonidina con narcótico actúan sinérgicamente luego de la inyección intratecal pero no intraperitoneal. Esto responde al hecho de que a nivel periférico los receptores opioides y los alfa-adrenérgicos están localizados post-sinápticamente en las mismas neuronas, por lo cual no -- tienen efectos aditivos a diferencia de los receptores opioides -- en médula espinal que son presinápticos por lo cual son sinérgicos con los receptores post-sinápticos alfa 2 adrenérgicos inhibidores la transmisión de sensaciones aferentes.

Según estudios realizados de combinación morfina-clonidina -- se encontró que ésta última fué más potente que la morfina en producir antinocicepción. Esto se puede atribuir a que la clonidina es más lipofílica que la morfina, por lo cual cruza más eficientemente la duramadre, esto aumenta la potencia hasta 33 veces luego de la administración epidural.

En humanos se ha encontrado hipotensión y bradicardia. Se -- cree que el efecto de los agonistas alfa 2 adrenergicos en presión arterial depende de la lipofilicidad y concentración plasmática. Intratecalmente se produce hipotensión por redistribución a SNC y por inhibición del flujo simpático preganglionar; a nivel sistémico por acción a nivel SNC; pero ésta hipotensión se anta-

goniza cuando las concentraciones plasmáticas superan 1.5 - 15 ng /ml respectivamente por vaso-constricción periférica. No se ha reportado neurotoxicidad con administración intratecal.

4.- Anestésicos Locales: Los anestésicos locales causan una disminución de la sensación en áreas restringidas del cuerpo mediante el bloqueo de la conducción axónica.

La molécula típica de A. Local es la lidocaína, que es una amina terciaria (Base=aceptora de protones) separada de un anillo bencénico por una cadena intermedia; ésta puede tener un enlace tipo ester o amida, por lo cual los A locales se pueden clasificar en esterés o amidas, lo cual contribuye a la potencia anestésica. El anillo bencénico o aromático da el carácter lipofílico, mientras que la amina terciaria es hidrofílica (tiene carga +). A una cierta concentración iones hidrógeno (PH) que es específico para cada fármaco, la parte no cargada de anestésico local está en equilibrio con la cargada y es lo conocido como PKa. Por lo cual el valor del PH del medio en el cual se inyecta el anestésico local influye en la actividad del fármaco, alternando el porcentaje de sus componentes.

La forma de A local responsable de impedir la propagación del impulso ha sido controvertida pero se ha concluido de que la base ionizada atravesaba la vaina lipofílica del nervio más fácilmente, pero una vez atravesada el catión cargado positivamente se unía a la membrana axonal para bloquear la conducción. (8)

Los anestésicos locales inhiben el flujo de sodio actuando sobre receptores específicos que controlan los mecanismos de apertura (compuerta) responsables en los cambios en la conductancia de los canales de sodio (81a). La pérdida de la permeabilidad de la membrana para el sodio evita la despolarización de la membrana

celular y la propagación de los potenciales de acción. El lugar exacto del bloqueo de la conducción dentro del canal de sodio ha sido controvertido; se conocen dos localizaciones para los receptores. El receptor externo es bloqueado por biotoxinas (tetrodotoxina), el receptor interno es bloqueado por anestésicos locales y derivados cuaternarios. Los anestésicos locales usados en clínica como lidocaína pueden alcanzar el receptor interno por las dos vías; por la membrana lipídica en la forma de base no cargada o por canales Na abiertos en la forma protonizada cargada.

Actualmente se sabe que las proteínas del canal de Na están presentes en diferentes estados (abierto-cerrado-inactivo). También se han encontrado evidencias de que los receptores de A locales diferencian fibras simpáticas, sensitivas y motoras. Una base para esta hipótesis es la bupivacaína, anestésico de larga acción, que produce un bloqueo sensitivo profundo, sin un bloqueo motor detectable y con un mínimo bloqueo simpático.

El bloqueo de la transmisión primaria aferente es el método más efectivo para el alivio del dolor que la activación del sistema inhibitorio descendente, o la inhibición local del asta dorsal de la médula espinal. Esto lo demuestra el hecho de que los opiáceos no producen una abolición completa del dolor quirúrgico, a diferencia de los A locales que se pueden usar como agentes únicos para analgesia quirúrgica.

La anestesia local se consigue cuando se sobrepasa la concentración anestésica mínima (CM) de Anestésico local en el interior del axón (81a). La Cm se refiere a la concentración del agente anestésico en la solución administrada más que la del punto neuronal; ésta puede variar según los cambios iónicos o el PH, -- por ejemplo la hiponatremia disminuye la Cm es decir aumenta la potencia de los A. locales al igual que la hipercalcemia ya que -

ambas impiden la apertura de los canales de sodio. La Cm también tiene relación con la longitud de los nervios ya que a mayor longitud habrá mayor número de canales de sodio por unidad de superficie, al igual que en los nodulos de Ranvier de las fibras mielinizadas, por lo que a mayor longitud y mielinización la Cm aumenta. (100)

Hay 3 elementos que interfieren en la efectividad del A. local: -Movimiento de la solución inyectada a una posición alrededor del nervio.

- Difusión a través de barreras existentes.
- Absorción por torrentes sanguíneos o metabolismo por hidrólisis local.

La duración de acción del anestésico depende de factores como la solubilidad de la gente en el tejido neural; (98) la acción de drogas vasoconstrictoras que influyen sobre la irrigación sanguínea local; la afinidad a proteínas plasmáticas (101) y el índice de desaparición de la droga de los tejidos extraneurales adyacentes.

La farmacocinética de la anestesia espinal incluye 3 fenómenos :

- La distribución de A. locales dentro del LCR.
- La absorción en los tejidos dentro del espacio subaracnoideo.
- La eliminación de éste espacio.

Cualquier factor que disminuya la absorción sistémica, aumentará la propagación y favorecerá una acción más intensa y duradera ya que mantiene constante la concentración del anestésico en -

el lugar de la inyección. Los factores que principalmente la determinan son el PH y la irrigación sanguínea en el lugar de la administración.

El cambio del PH disminuye el porcentaje de base libre y por lo cual la concentración de anestésico en el lugar de acción; también parece que la acidificación induce a la acumulación de droga cuando las inyecciones son repetidas. Al disminuir el PH la Cm es mayor, por ejem. el PH ácido de una área infectada impide el efecto anestésico local, o en la taquifilaxis que sigue a la administración repetida del agente. (Bia).

Al disminuir la irrigación sanguínea o perfusión del lugar de inyección. el tiempo de inducción es más corto, la intensidad-duración, recuperación y el grado de propagación aumentan. Por lo cual cualquier factor que disminuye la perfusión del lugar de administración favorecerá la acción de los anestésicos, por tal razón a agregar adrenalina se reducirá el índice de absorción sistémica, por lo consiguiente prolongará la anestesia. Otro factor que interviene en la absorción son los cambios anatómicos debidos a patología existentes o a la edad los cuales la retardarán produciendo mayor duración y propagación de la anestesia peridural.

Todos los A. locales se eliminan por la biotransformación -- la excreción renal del anestésico inalterado es menor. Los anestésicos tipo ester se hidrolizan enzimáticamente a un ácido o un alcohol en el hígado u otros tejidos, los tipo amida (licocaína--bupivacaina) se metabolizan en el hígado. En ninguno es importante el hígado para la duración del bloqueo nervioso.

La eliminación es suficientemente rápida para que no se logren concentraciones tóxicas sistémicas con las dosis utilizadas en pacientes normales, en casos de haberlas puede ser por disfun-

ción hemodinámica.

c) Combinaciones: Un método efectivo para el control -- del dolor post-operatorio es la inyección epidural de morfina; pero su asociación con efectos colaterales no ha limitado su uso -- (72), por lo que se ha buscado la asociación con agentes de gran liposubilidad como el fentanyl el cual a su vez por su corta duración se ha limitado su uso. (69)

Se ha usado la combinación de narcóticos con soluciones diluidas de anestésicos locales, lo cual ha servido para disminuir las dosis de narcóticos y anestésicos locales disminuyendo así -- sus efectos colaterales. (26) Muchos han sugerido que éstas combinaciones pueden producir un sinergismo sin efectos secundarios. A nivel de efectos colaterales el prurito disminuyó 48% y las náuseas un 80% con el fentanyl epidural, lo cual se debe a la liposubilidad de éste último que le permite su partición entre las estructuras lipídicas de la médula espina y grasa epidural, permitiendo menos fentanyl libre que migre entre el LCR y por consiguiente menos difusión al cerebro, a diferencia de la morfina -- que por ser más hidrosoluble habrá mas distribución al LCR y al cerebro.

En la parte clínica el anestésico local ideal sería el que - ofrezca un rápido inicio con una larga duración de acción (97), por lo cual se ha realizado combinaciones con fentanyl (200 mcgr) y bupivacaína (20 cc al 0.5 % más adrenalina) de lo cual se ha -- concluido: (99) (93) (90) (88) (64).

- Prolongan el bloqueo analgésico solo con altas dosis de -- opioides (200 mcgr); bajas dosis (50 a 100 mcgr) no tienen efecto.

- La mezcla de anestésicos locales + opioides pueden modifi-

ficar la respuesta del sistema nervioso al bloqueo peridural.

Por éstos hallazgos es difícil creer en un aumento de la acción anestésica a nivel de la membrana teniendo en cuenta el débil bloqueo motor y el aumento de la falla del bloqueo del 1er. segmento.

El inicio de acción de fentanyl y bupivacaína son semejantes. Cuando el 10. se inyecta solo hay inicio de analgesia a los 10 minutos y dura 3 hrs. (82) (77). Altas dosis producirán bloqueo de las neuronas WDR con inhibición medular del impulso nociceptivo.

La asociación de fentanyl no causó complicaciones, solo prurito y disfunción vesical.

Dentro de las ventajas de ésta asociación se encontró menor tiempo de difusión; mayor duración; mejor sedación durante la cirugía y disminución de temblor e hipotensión.

En las desventajas hay reducción en el bloqueo motor mayor - ocurrencia de bloqueo incompleto a nivel del 1er. segmento sacro - prurito y disfunción vesical postoperatoria.

Otras combinaciones se han intentado con clonidina, agente alfa adrenérgico que ha demostrado (en animales,) tener un efecto antinociceptivo no solo en sitios supraespinales sensibles a la noradrenalina, sino también una acción directa en la médula espinal. (45)

Usando dosis de morfina de 5 mgr + clonidina 150 mcgr la analgesia se prolongó a más de 9 hrs. tiempo mayor que aquel al-

canzando por el uso individual de cada una. La asociación de meperidina 25 mgr + clonidina 75 mcgr no causó ninguna prolongación de la analgesia.

Usando dosis de infusión peridural ha 5 cc/hora - 10 cc/hr - o morfina a 0.1 mgr/ml, ambas con bupivacaína al 0.1% se comprobó buen control del dolor. Esta asociación se cree puede producir efecto sinérgico con reducción de los efectos colaterales por la mayor liposolubilidad del fentanyl.

VI. MÉTODOS DE ADMINISTRACION

En general son dos las modalidades terapéuticas disponibles actualmente para el control del dolor POP:

- 1.- AOE: Analgesia opiode epidural.
- 2.- ACP: Analgesia controlada por el paciente.

Aún cuando se ha visto el gran beneficio de la analgesia epidural prolongada tanto en el dolor crónico como en el POP al tener un gran efecto terapéutico, sin que la tolerancia afecte su efectividad, son muchos los factores que han limitado el uso de éstas técnicas como el establecimiento de programas, el riesgo de la depresión respiratoria, y el tiempo mayor requerido por el anestesiólogo para manejar éste tipo de analgesia.

1.- AOE : La aplicación de narcóticos epidurales se ha comprobado tanto en animales como en humanos (97a) que producen un buen control del dolor POP como del dolor crónico pero su aplicación clínica ha sido cuestionada por su asociación con efectos colaterales sintémicos como náuseas, vómito, prurito y retención urinaria; (78) (53) además de la posible presentación de depresión respiratoria tardía ha traído múltiples controversias. (86a)

Para el uso de ésta modalidad se coloca un cateter epidural preoperatorio el cual se puede usar solo para la cirugía o en combinación con sedación o anestesia general.

Para corroborar la correcta colocación del cateter a nivel del espacio epidural se realiza un bloqueo de prueba con anestésico local antes de la inducción de la anestesia general. El cateter se debe cubrir con tela transparente para facilitar la valoración diaria de éste, acompañado de un aviso "Cateter peridural" (2).

La dosis inicial del narcótico es dada por el anesthesiologo una hora antes de terminar la cirugía.

En algunos pacientes se usa la mezcla de narcóticos con anestésicos locales, lo cual a excepción de pacientes a quienes se -- les va a realizar una césarea, caso en el cual está limitando su uso, ha dado buen resultado.

Existen contraindicaciones para éste método:

- Controindicación para colocación de cateter epidural.
- Reacciones adversas previas (incluyendo alergia) a los narcóticos.
- Posterior a laminectomía si la duramadre se abrió.
- Personal de enfermería sin entrenamiento.

La aplicación de éste método requiere protocolos de administración donde se especifica: la dosis inicial; la dosis subsecuentes; instrucciones de monitoreo, alternativa para tratamiento de efectos colaterales. (9)

Técnicas para su administración:

- Colocación percutánea de un cateter epidural.
- Reservorio subcutáneo en serie con un cateter intraespinal
- Aparato de infusión continua en serie con un cateter intraespinal.

2.- ACP : Es una modalidad recientemente empleada y consiste en la administración intravenosa usando una bomba de infusión la cual es programada para la administración de una dosis al paciente cuando éste presione un control.

En general la vía oral es preferida por su efectividad, seguridad y conveniencia práctica, pero muchas veces ésta ruta no es posible en todos los pacientes, por lo que éste grupo se puede beneficiar con ésta nueva técnica de administración. (4)

Esta técnica asegura concentraciones plasmáticas constantes evitando los efectos de la concentración pico y aquellos efectos asociados con inyecciones intramusculares o subcutáneas.

A pesar del gran auge de la administración intravenosa existen indicaciones precisas para el uso de ésta técnica:

- El desarrollo de efectos relacionados con la administración de bolos.
- La necesidad de dosis frecuentes para alcanzar una analgesia adecuada.
- Necesidad de dosis rápidas para adecuada analgesia.
- Necesidad de disminuir el tiempo de personal de enfermería

Esta técnica puede dar un buen control del dolor en pacientes con dolor estable pero puede no darlo en episodios de dolor agudo, lo cual puede requerir el uso de dosis de rescate o aumento de la velocidad de infusión. Otras de las ventajas encontradas son:

- Control del dolor post-operatorio con disminución de los disturbios de sueño y aumento de la actividad espontánea.
- Su uso con morfina mantiene una analgesia sin exesiva sedación a diferencia de lo que ocurre con su administración IM.
- Tiene menos disminución del flujo expiratorio máximo.
- Evita el llamado "clock watching" o sea la obsesión por esperar a la enfermera para la administración de la próxima dosis.

- Seguridad y eficacia en la paciente absterica POP (94)

Se ha observado que el grupo de ACP obtiene una adecuada --- analgesia con poca sedación y que inicialmente se debe usar un -- promedio de 3 mgr/hora de morfina durante las primeras 12 horas - comparado con la dosis de 1 mgr/hora si se usa IM pero posterior- mente se disminuye el consumo de morfina a una dosis menor que la usada IM.

Se ha visto que la variación en el uso de la droga no tiene- relación con el peso o el área de superficie corporal lo cual ex- plica el uso de la terapia analgésica individual.

La dosificación es difícil de establecer, rara vez se tiene- en cuenta los parámetros farmacocinéticos, usándose más la res--- puesta clínica como un indicador para modificar las dosis, además otros factores como la edad o el tipo de dolor contribuyen a la - variabilidad de las dosis.

Dentro de las contraindicaciones de la ACP están:

- Reacciones adversas previas
- Inhabilidad del paciente para autoadministrarse los narcó- ticos (parálisis, retraso mental).
- Historia de uso inapropiado de narcóticos.
- Personal de enfermería sin entrenamiento.

Dentro de las desventajas encontramos las complicaciones po- tenciales por el uso de narcóticos; aún cuando la depresión respi- ratoria se ha reportado que es poco común, cuando ésta ocurre ge- neralmente se ha asociado con hipovolemia, o dosis suplementarias de narcóticos. (66)

En general el nombre de ACP está mal usado ya que es el médico quien regula la dosis máxima diaria total, la cantidad de droga liberada cuando el paciente activa la bomba y el intervalo de cierre lo que previene que el paciente repita dosis antes del --- tiempo requerido por el analgésico para alcanzar el efecto terapéutico.

Según el modelo del dispositivo se puede administrar:

- Por infusión continua (No es ACP)
- Administración por bolos intermitentes
- Administración intermitente más una infusión continua.

Dispositivos: Recientemente se han utilizado dispositivos - como el Demanag II o Prominject; éstas bombas tienen la capacidad de almacenar una variedad de datos como el tiempo en el que el paciente activa la bomba y cuando o no la activación ocurre fuera - del intervalo de cierre. Estos dispositivos se han usado más en investigación para determinar las necesidades del paciente ambulatorio. Son muchos los tipos de bombas que el avance de la electrónica ha ideado cada vez trayendo más ventajas y exactitud en - su programación; algunos son:

- Dispositivo Grosebey : Almacena el número de éxitos y fracasos y el tiempo en horas y minutos en los que el paciente activo el sistema, permite las tres modalidades de administración - caracteriza por la duración de la dosis puede ser inmediata o demorarse hasta 15 min.

- Dispositivo de Harvard : Puede almacenar los mismos datos que el anterior pero es el único que tiene su propia impresora -- que puede graficar el patrón de consumo de analgésico su tamaño - es una desventaja para el paciente ambulatorio.

- Dispositivo Lifecore: Es menos sofisticado los datos administrados solo incluye la dosis total acumulada en ml. y el número de dosis por bolo administrado, sin embargo el paciente no puede administrarse más que el volumen prefijado para cada 4 hrs. el máximo volumen permitido está en el rango de 5 a 30 cc.

- Dispositivo Cadd II : Permite al médico graduar la bomba en tres niveles: Nivel 1 : Permite alguna interacción del paciente pudiendo graduar la velocidad basal y aumentar la dosis de lo que ha establecido el médico; Nivel II: Permite mínima interacción ya que no hay dosis para seleccionar y nivel 0 es usado por el médico para programar la bomba. Es liviano y diseñado para el paciente ambulatorio.

Bomba de Miniinfusión : Puede administrar volúmenes mín. de fluido por lo cual la administración subcutánea y epidural es posible. Tiene otras aplicaciones como la administración de insulina y quimioterapia. Sin embargo son pocos los estudios realizados en ACP epidural ya que solo se ha usado para el tratamiento del dolor agudo POP, encontrando buena analgesia.

Infusor ACP: Funciona como una jeringa, es liviano, fácil de usar y permite las 3 modalidades terapéuticas. Se programa según la concentración de la droga y tiene un número máximo de liberación de medicamentos marcado por el número de inyecciones (10 en-2 hrs.)

Infusor Travenol : Es una bomba ambulatoria disponible que funciona bajo principios mecánicos, consiste en un reservorio que yace en la muñeca del paciente. Cuando el botón de demanda es activado un volumen de 0.5 cc es administrado al paciente. La velocidad de infusión es fija y depende del modelo.

VII. VENTAJAS.

La determinación de la ruta de administración es de gran importancia en el manejo del dolor, en general se cree que la vía oral es la preferida por la efectividad, seguridad y conveniencia práctica, pero en muchas patologías (paciente oncológico en fase tardía) es imposible su utilización, siendo en estos casos de gran beneficio la vía parenteral. La administración parenteral puede ser intermitente o continua siendo la primera útil en los casos que requieren una terapia corta, pero resulta poco práctica cuando ésta terapia debe ser prolongada, por lo cual la terapia parenteral continua incluyendo la infusión IV o subcutánea se ha empleado con gran éxito ya que mantiene las concentraciones plasmáticas, evitando los efectos causados por la concentración pico o la caída plasmática que se asocian con la administración parenteral intermitente, a la vez que evitan el trauma asociado con la inyección intramuscular o subcutánea. (4)..

En la general administración epidural permitira bajas dosis de narcoticos, mayor duración de analgesia, siendo ésta de características "selectiva" y menores efectos colaterales que con opioides sistémicos.

VIII. DESVENTAJAS.

-Depresión respiratoria; ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos, en pacientes con tolerancia previa a los narcóticos o aquellos que tienen narcóticos parenterales suplementarios. Otra causa sería la administración de altas dosis.

(43)

El inicio de la depresión respiratoria tanto epidural como subaracnoidea tiene su pico máximo entre la 6 y 10 hora luego de la administración y persiste por cerca de 24 horas (42) . Por ésta razón todos los pacientes que reciban narcóticos por éstas vías deben permanecer las primeras 24 horas bajo monitoreo, o en una unidad en la el equipo de enfermería pueda detectar los - síntomas precoces de depresión respiratoria.

Aún cuando ésta razonamiento es de gran importancia un estudio realizado (58) en 6000 pacientes con morfina epidural nos hace cuestionar ésta premisa ya que solo se encontró depresión respiratoria en el .33% y revirtieron con el uso de naloxona; -- también se reporto un estudio (47) en 2000 mujeres a las que se administró 50 mgr de meperidina epidural.

Posterior a cesarea encontrándose solo un caso de depresión - respiratoria, lo cual se sugiere como resultado de la migración del cateter epidural al espacio sub-aracnoideo. Se ha reportado que la administración de fentanyl epidural no causa depresión respiratoria tardía. (48)

S e deben tener en cuenta también los factores predisponentes, que independientes de la dosis de narcótico usado aumentarán la aparición de depresión respiratoria, éstos son;

- La cantidad de volumen del diluyente lo cual puede aumentar la difusión cefálica (33).
- Efectos residuales de la anestesia general.
- Deterioro ventilatorio secundario a la cirugía.
- Pacientes ancianos ó debilitados.
- SINDROME DE ABSTINENCIA (dependencia física)

Los pacientes que reciben opioides epidurales luego de tratamientos prolongados con opioides parenterales pueden desarrollarlo. Esto suele ocurrir cuando súbitamente se suspende el opioide parenteral, cuando el control de dolor se ha alcanzado con el epidural(85) . También se puede presentar si el tratamiento opioide epidural es antagonizado por la sustitución de un agonista puro con un agonista parcial; o un agonista-antagonista; lo cual ya ha sido demostrado cuando un paciente desarrolló un estado de shock cuando se administró buprenorphina epidural luego de un tratamiento prolongado con morfina epidural. (81)

- Nauseas y vómito:

Generalmente 6 horas después de la administración de morfina epidural (53) se inician éstos síntomas, tiempo que se correlaciona con la difusión cefálica en el LCR de la morfina hacia estructuras superiores que incluyen el centro del vómito y la zona en gatillo.

Se ha visto en genral que se presenta menos incidencia con dosis epidurales repetidas y es muy bajo en pacientes con cancer que requieren tratamientos prolongados con opioides. Las nauseas y el vómito son antagonizados por naloxona sin disminución de la analgesia.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-Retención urinaria:

Es una de las complicaciones más frecuentes (50). Hay un aumento del tono y actividad del ureter que puede revertirse con una droga anticolinérgica. La urgencia urinaria se produce por un aumento del tono del músculo detrusor y aumento del esfínter vesical haciendo difícil la diuresis .

Hay evidencia de que cuando se administra morfina epidural para analgesia POP causa aumento en las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética. En respuesta refleja la migración cefálica del opioide.

Generalmente responde al tratamiento con naloxona IV a 0.8 mgr - - lo cual indica la relación con receptores opioides (76) .

También se demostró la necesidad de cateterización vesical no es dosis dependiente ya que con dosis de .5-1, 6-2, 0-4.0 y 8.0 mgr la incidencia de retención urinaria fué la misma (63) . A dosis bajas en pacientes crónicos no hay necesidad de cateterizar la vejiga. (71)

- Prurito:

La liberación de histamina es probablemente la causa de la urticaria y el eritema visto comun-mente en el sitio de inyección de la morfina o a lo largo de la vena donde se colocó la inyección, pero ésto no representa una reacción alérgica. Es bastante raro que la liberación de histamina sea de tal magnitud como para - - producir una reacción alérgica. En pacientes POP se ha observado una incidencia de 28% con 10 mgr y 1% con 5 mgr. (60)

Se ha encontrado que el uso previo de bupivacaína epidural reduce la incidencia de prurito con opioides peridurales, al reducir las dosis de éstos.

Es de gran importancia el hecho de que el prurito causado - - puede ser revertido con naloxona sin disminuir su efecto analgesico.

- Tolerancia:

Se presenta con opioides cuando repetidas administraciones y aumentos de dosis producen menos analgesia, o cuando se requieren altas dosis para dar efectividad. No parece presentarse con cambios en el metabolismo sino con cambios indeterminados en los receptores opioides. Se necesita una evaluación constante entre la tolerancia y los efectos colaterales que requieren cambios en dosis, drogas y medicamentos adyuvantes.

- Neurotoxicidad de los agentes espinales:

La administración de agentes farmacológicos a nivel del SNC aumenta la actividad neuro-farmacológica por la evasión de la barrera hemato-encefálica.

La administración de agentes espinales se ha realizado a pesar de la limitada evidencia de que la admistración crónica no es tóxica para las meninges, las raíces nerviosas o la médula espinal. La toxicidad espinal puede comprometer múltiples componentes del SNC; puede incluir trauma a nivel vascular con vasoconstricción, o lesiones a nivel de estructuras de las meninges con daño a nivel de sus axones y cubiertas. (13)

Se ha comprobado ya la capacidad de algunos A. locales de alterar el flujo sanguíneo espinal, al igual que lesiones en -- raíces nerviosas posterior a la administración de bupivacaína a través del cateter.

Los cambios incluyen fibrosis masiva con granulación del tejido pero también con infusión se han presentado infartos parenquimatosos y formación de abscesos; cambios que también se han encontrado únicamente con la administración de la solución - -

salina en animales, por lo cual la diferenciación de que los cambios encontrados sean por la administración de medicamentos o por la colocación crónica de cateteres, aún es difícil de concluir.

Se ha investigado sobre las relaciones tóxicas secundarias a los cateteres concluyendo que los de silicona previenen las mayores reacciones producidas por los cateteres de polietileno. También se han encontrado otras causas de reacciones como la anatomía vertebral y el tipo de administración de la droga. El interés de la neurotoxicidad potencial de los A. locales se inició en 1980 (13) (39a) cuando se reportó cambios neurológicos posterior a la administración de 2 cloroprocaina; - éste síndrome clínico de la lesión de la medula espinal ya ha sido estudiado, donde se atribuyó su toxicidad a la combinación de los efectos de un ph bajo (menor de 3.2.) mas administración de bisulfito (2.%) en las soluciones usando concentraciones farmacológicas; pero en general el rol del ph de las soluciones en el daño neurológico ésta controvertido (39a). Con respecto a los opioides, se cree teóricamente solo presentarán una sobrecarga de los sistemas de receptores sin producir efectos tóxicos, lo cual la diferencia de los A locales que -- pueden actuar como venenos de la membrana usados a altas concentraciones.

- Necesidad de Unidad de Cuidaos Intensivos:

Es de gran importancia el establecimiento de una unidad especial equipada debidamente con camas, monitores de apnea, capnógrafo, gasometrías etc, lo cual será una unidad intermedia entre la UTI y un piso normal del hospital.

Esto permitira la aplicación de nuevas modalidades analgesicas con determinados riesgos, que las hacen menos apropiadas para manejarlas en otras areas del hospital . A su vez ésta unidad debe contar con personal médico y paramédico debidamente entrenado, cuyo curriculum debe incluir la anatomía del canal espinal, vias nociceptivas, acciones de opioides a nivel espinal, efectos colaterales y su tratamiento, técnica de inyección por cateter epidural, habilidad de monitoreo y apreciación analgésica.

IX. CONCLUSIONES

- Tomando en cuenta los grandes beneficios que el paciente POP puede tener con la obligación del dolor, es de primordial importancia el buen manejo del dolor POP.

Siendo el anestesiólogo la persona que tiene mayor contacto con el paciente en el período POP inmediato y quien está más familiarizado con la farmacología de los analgésicos y la neurofisiología de las vías del dolor; se deben hacer mayores esfuerzos por la creación de clínicas de dolor, así como un grupo de trabajo integrado por especialistas en éste campo (anestesiólogo, neurólogo, ortopedista, sicólogo).

En general ha sido de gran avance los hallazgos de los receptores opioides, de las endorfinas y de la farmacocinética y farmacodinamia de los narcóticos y anestésicos locales, pero aún queda mucho por investigar para llegar a la creación del anestésico local no tóxico, del narcótico selectivo sobre los receptores opioides o de la combinación perfecta cuyas acciones sean de gran beneficio sin el riesgo de los efectos colaterales deletéreos existentes hasta ahora.

El uso de la analgesia peridural continua abre un gran panorama con las nuevas creaciones de gran tecnología electrónica como las bombas de infusión que permiten la dosificación exacta tanto en tiempo como en dosis.

Por todo lo anterior el año 2000 será la era del auge de la analgesia POP, pues mayores investigaciones nos clarificarán las dudas hasta ahora existentes, además de nuevos descubrimientos a nivel de receptores específicos y de la farmacocinética y de la farmacodinamia de medicamentos que nos ampliará el arsenal de drogas disponible y la mejor vía y forma de administración con la máxima efectividad y el mínimo riesgo.

X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- LUIS PEREZ TAMAYO Y COLS.
Analgesia subaragnoidea con lidocafna-calcitonina. Rev. Mexica
na 12: 67-71 1989.
- 2.- PRITHVI, MD
Bloqueos comunes para el tto del dolor crónico. Sociedad Mexi-
cana de anestesiología Memorias. 1989. pág. 69-72.
- 3.- COHEN MB Y COLS.
Sujentaniil analgesia following cesarea section. Anesthesiology
68: 129-134 1988.
- 4.- GEORGIA BARKAS.
Advances in cancer pain management a review of patient contro-
lled analgesia. Journal of pain and sympton management. Vol. 3
Nº 3 Summer 1988.
- 5.- GUENTER CORSEN MD
Intravenous anesthesia and analgesia. 1a. Edición Philadelphia
Leo y Febriger Philadelphia 1988; 1-321.
- 6.- KENJIRO MORI
Epidural ketamine does not produce analgesia anesthesiology -
68: 296-297; 1988.
- 7.- MCHOMED NAGUIB MB
Epidural ketamine for POP analgesia anesth analg 67: 798-802 -
1988.
- 8.- RONALD D. MILLER
Anestesia 2a. Edición, Barcelona España. Ediciones Doyma, S.A.
1988; 1-2237.

- 9.- BRIAN READY
Development of anesthesiology based POP pain management -
service anesthesiology. 68: 100-106 1988.
- 10.- ROSSEEL Y COLS.
Epidural sujtentanil for intra and POP analgesia in thoracic -
surgery. Acta anaesth scand 32: 193-198 1988.
- 11.- Demonstrating safety of subarachnoid calcitonin: Patients or -
animals. Anesth analg 67: 290-9 1988.
- 12.- COUSINS MJ MATTER LE
Comparative pharmacokinetics of spinal opioids in human. Anes-
thesiology 67: 1-2 1987.
- 13.- COOMBS W
Neurotoxicity of spinal agents anesthesiology V: 66 No. 6 Jun
1987.
- 14.- GONZALEZ NA
Administración epidural de calcitonina en el TTO de dolor pro-
vocado por metástasis óseas. Rev. Clín España 1981: 26-28 - -
1987.
- 15.- GOURLEY ET ALL
The influence of drog polarity on the absortion of opioid drug
into CSF. Pain 31 297-305 1987.
- 16.- LEWIS COLEMAN DIANA
Control of POP pain. Chest/92/ 3/Sept/1987.
- 17.- MADEJ NC WATSON
Large dose epidural sujtentanil anaesth. Vol. 42: 1204-1206 - -
1987.
- 18.- MARK SHULMAN
Experience with epidural hydromorphone for post-thoracotomy -
pain relief anesth-analg 1987: 66; 1331-3.
- 19.- MIRALLES FS
POP analgesia induced by subarachnoid lidocaine plus calcitonin
na. Anesth-analg 66; 615-18 1987.

20.- RAVAL

Epidural ketamine o morphine for POP analgesia. Anesthesiology: 66; 6 Jun 1987.

21.- SJOSTROM

Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. Anesthesiology 67: 877-888. 1987.

22.- SJOSTROM

Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. Anesthesiology 67: 889-895. 1987.

23.- D. VON DER AUWERA MD

Vetamine epidural for POP analgesia. Anesth analg 66; 1337-47. 1987.

24.- DURANT P.A. AND YAKSHA

Epidural injections of bupivacaine morphine, fentanyl lofentanil. Anesthesiology 64: 43-53. 1986.

25.- GOODMAN Y GILMAN

Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 7a. Edición, México, D.F. Editorial Médica panamericana, S.A. 1986 1-1653.

26.- HJORTSO

Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory - analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. Anesth-analg 1986; 65 1033-6.

27.- IVAN KOVICH AD

Epidural ketamine for control of POP pain anesth analgesia: 65 988-92 1986.

28.- ROBERT F. KAIKO

Journal of pain and symptom management. Vol. 1 N° 2 spring 1986.

29.- MAHOMED NAGUIB

Epidural ketamine of POP analgesia. Can anesth soc. 33: 1; - 16;21 1986.

30.- MARVIN HAFFERT

Journal of pain and symptom management. Vol. 1 N° I Winter 1986.

- 31.- Pharmacology Rounds. Journal of pain and symton management. Vol. 1 N° 2 Spring 1986.
- 32.- TAN S. COHEN SE
Sujentanil for analgesia after cesarean section. Anesth analg 65: S158 1986.
- 33.- WHITING W.G.
Analgesic and respiratory effects of epidural sulfentanil. - Anesthesiology 65: 176, 1986.
- 34.- CHRUBASIK J.
Continuous-plus-on-demand epidural infusion of morphine for - POP pain anesthiology 62: 263-7 1985.
- 35.- COOMBS DW
Use of intratecal clonidina, DADLE and introventricular morphi ne. Anesthesiology 62: 358-363 1985.
- 36.- COUSINS MJ
Fentanyl and bupivacaine mixture for extradural blockade. Br. J. Anaesth 57; 275-284 1985.
- 37.- GOURLAY ET AL
Cephalad Migration of morphine in CSF following lumbar epidu-- ral administration in patient with CA pain. Pain 23: 317-326 - 1985.
- 38.- ISLAS Y COLS.
Epidural ketamine for POP pain. Anesthesia analg 64: 1161-1162 1985.
- 39.- MOON RE, CLEMENTS FM
Accidental epidural overdose of hydromorphona. Anesthesiology 63; 238-9 1985.
- 39a. L. BRIAN READY
Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. - Anesthesiology 63: 364-370 1985.
- 40.- BARRY STIMEL MD
TTO farmacológico del dolor. 1a. Edición, México, D.F. Edito-- rial Científica PLM, S.A. de C.V. 1985 1-327, 1985.

- 41.- PHILIP R. BROMAGE
Analgesia epidural; 2a. Edición, Barcelona España. Salvat Editores, S.A. 1984; 1-621.
- 42.- COUSINS AND L. MATHER
Anesthesiology Vol. 61 N° 3 1984 276-310.
- 43.- RAWAL N.
Respiratory depression after epidural morphine and experimental and clinical study. Anesth analg 63: 8-14 1984.
- 44.- TAMSEN A.
Epidural clonidine produces analgesic. Lancet ii 231-232 1984.
- 45.- TAMSEN A.
Epidural clonidine produces analgesic. Lancet July 28, 1984.
- 46.- BROMAGE
Epinephrine as an adjuvant to epidural morphine. Anesthesiology 58: 257-262 1983.
- 47.- BROWNRIDGE PR
Epidural and intrathecal opiates for POP pain relief. Anaesthesia 38: 74-75 1983.
- 48.- LAM A.M.
Epidural fentanyl does not cause delayed respiratory depression. Can anaesth soc. J 30: 578-579 1983.
- 49.- NORBERG G.
Pharmacokinetic aspects of epidural morphine analgesia anesthesiology 58: 545-551.
- 50.- RAWAL N.
Experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. Anesth-analg 62: 641-47 1983.
- 51.- SHULMAN MS
The effect of epidural morphine on POP pain relief. Anesthesiology 59 A 192 1983.
- 52.- BROMAGE ET AL
Anesthesiology 56:431-436 1982. Rostral spread of epidural morphine.

- 53.- BROMAGE PR
Respiratory side effects of epidural morphine. Anesth-analg -
61: 490-95 1982.
- 54.- FINK AD
Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. Anesthesiology 56: 291-297 1982.
- 55.- FINK AD
Opiate receptor medication of ketamine analgesia. Anesthesiology 56:291-7 1982.
- 56.- GLYNN ET AL
Peridural meperidine in humans. Anesthesiology 55: 520-526 -
1982.
- 57.- GUSTAFFISSON
Extradural and parenteral morphine. Br. J. anaesth 54: 1167 -
1982.
- 58.- GUSTAFSSON LL
Adverse effects of extradural and intrathecal opiates. Br. J. -
Anaesth 54: 479-486 1982.
- 59.- MOORE R.A.
Dural permeability to narcotics. Br. J. Anaesth 54: 1117-1128
1982.
- 60.- NORDBERG G.
Epidural morphine for POP analgesia. Anesth-analg 61: 236-40 -
1982.
- 61.- PAUL F. WHITE PHD
Ketamine -Its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 56: 119-136 1982.
- 62.- PUIG M.
Endorphin levels in cerebrospinal fluid of patients with POP -
pain. Anesthesiology 57: 1-4 1982.
- 63.- RENE MARTIN
Epidural morphine for POP pain relief a dose response curve. -
Anesthesiology 56: 423-426 1982.

- 64.- SEOW L.J.
Lidocaine and bupivacaine mixtures for epidural blockade. -
Anesthesiology 56, 177 1982.
- 65.- SHAW H.L.
Subarachnoid administration of calcitonin a morning. Lancet -
2: 390. 1982.
- 66.- TAMSEN
Patient controlled analgesic therapy acta anaesth scand 74 -
(Suppl) 157-60 1982.
- 67.- TAMSEN A.
Postoperative demand for analgesics in relation to individual
levels of endorphins. Pain 13: 171-183 1982.
- 68.- L. TESTUT O JACOB
Anatomía Topográfica 8a. Edición; Barcelona España. Salvat Edi-
tores, S.A. 1982; 1-1111.
- 69.- TORDA TA
Comparision of four narcotic analgesics for extradural analge-
sia. Br. J. anaesth 54-291-5 1982.
- 70.- GLYNN C.J.
Peridural meperidine in humans. Anesthesiology 55:520-526 - -
1981.
- 71.- GLYNN C.J.
Peridural meperidine in humans. Anesthesiology 55: 520-526, -
1981.
- 72.- GUSTAFSSON PR
Late respiratory depression after concomitant use of morphine
epidurally and parenterally. Lancet 1: 892-3 1981.
- 73.- HOWARD R.P.
Epidural morphine in terminal care anaesthesia 36: 51-53 1981.
- 74.- HUSEMEYER RP
Comparison of epidural and IM pethidine for analgesia in la- -
bour. Br J. Obstet Gynecol 88: 711-717.
- 75.- LUKE M. KITAHATA Y JC COLLINS
Reviews. Anesthesiology 54: 153-163 1981.

- 76.- RAWAL N.
Naloxone reversal of urinary retention. After epidural morphine. Lancet 2 1411, 1981.
- 77.- RUTTER DV
Extradural opioids for POP analgesia. Br. J. Anaesth 53; 915 - 1981.
- 78.- YAKSHA TL
Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action. Pain 11: 293-346.
- 79.- WEDDEL SJ
Serum levels following epidural administration of morphine. - Anesthesiology 54: 210-14 1981.
- 80.- BROMAQGE PR
Epidural narcotic for POP analgesia. Anesth analg. 59; 473-80 1980.
- 81.- CHRISTENSEN F.R.
Adverse reaction to extradural buprenorphine. Br. J. Anaesth 54: 23-27 1980.
- 82.- MC QUAY HJ
Demand analgesia to asses. Pain relief from epidural opiates. Lancet 1, 768 1980.
- 83.- MULLER H.
Intraoperative peridural opiate analgesia. Anaesthesist 12: - 656-657 1980.
- 84.- SMITH DJ
Ketamine interacts with opiate receptors as an agonist. Anesthesiology 53 S5, 1980.
- 85.- TUNG A.S.
Opiate withdrawal syndrome following administration of morphine. Anesthesiology 53: 340 1980.
- 86.- WHITE PF
Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. Anesthesiology 52: 231-239 1980.

- 76.- RAWAL N.
Naloxone reversal of urinary retention. After epidural morphine. Lancet 2 1411, 1981.
- 77.- RITTER DV
Extradural opioids for POP analgesia. Br. J. Anaesth 53; 915 - 1981.
- 78.- YAKSHA TL
Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action. Pain 11: 293-346.
- 79.- WEDDEL SJ
Serum levels following epidural administration of morphine. - Anesthesiology 54: 210-14 1981.
- 80.- BROMAQGE PR
Epidural narcotic for POP analgesia. Anesth analg. 59; 473-80 1980.
- 81.- CHRISTENSEN F.R.
Adverse reaction to extradural buprenorphine. Br. J. Anaesth 54: 23-27 1980.
- 82.- MC QUAY HJ
Demand analgesia to asses. Pain relief from epidural opiates. Lancet 1, 768 1980.
- 83.- MULLER H.
Intraoperative peridural opiate analgesia. Anaesthesist 12: - 656-657 1980.
- 84.- SMITH DJ
Ketamine interacts with opiate receptors as an agonist. Anesthesiology 53 S5, 1980.
- 85.- TUNG A.S.
Opiate withdrawal syndrome following administration of morphine. Anesthesiology 53: 340 1980.
- 86.- WHITE PF
Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. Anesthesiology 52: 231-239 1980.

- 86a. WOLFE MJ
Analgesic action of extradural fentanyl. Br. J. Anaesth 52: -
357 1980.
- 86b. Side Effects of epidural morphine. Lancet 2: 203-4 1980.
- 87.- BEHAR M.
Epidural morphine intreatment of pain. Lancet 1: 527-529 Ø 79.
- 88.- COHEN S.E.
Comparision of chloroprocaine, bupivacaine. Anesthesiology 5:
288 1979 .
- 89.- COUSINS M.J.
Selective spinal analgesia. Lancet 1: 1141-1142 Ø 79.
90. GALINDO A.
Mixture of local anesthetics, bupivacaine-chloroprocaine. - -
Anesthesiology 51 S213 1979.
- 91.- GLYNN ET AL
Spinal narcotics and respiratory depression. Lancet 1: 356-357
1979.
- 92.- WANG NAUSS
Pain relief by introthecally applied morphine in man anesthe-
siology 50: 149-151 1979.
- 92a. WOLFE M.J.
Selective epidural analgesia. Lancet 1: 150-151 1979.
- 92b. SAMI IK
Selective spinal analgesia. Lancet 1: 1142 1979.
- 93.- BRODSKY J.B.
Mixing local anaesthetics. Br. J. anoesth 50; 126-9 1978.
- 94.- Apparatus por patient controlled administration of IV narcotics
during labour. Lancet; 1976; 1: 17-8.
- 95.- KEERI - SZANT M.
Use of hydromorphona in surgical anaesthesia and POP pain. Can
anaesth soc. 23; 587-95 1976.

- 96.- MAHLER DL
Relative analgesic potencies of morphine and hidromorphone in POP pain. Anesthesiology 42; 607-7 1975.
- 97.- CUNNINGHAM NL
A rapid onset long acting regional anesthetic technique. Anesthesiology 41; 509- 1974.
- 97a- Lamina-specific supression of dorsal honr unit activity by morphine sulfate anesthesiology 41: 39-48 1974.
- 98.- Bupivacaine for periferal nerve block. A comparison with mepivacaine, lidocaine, tetracaine. Anesthesiology 32: 460-463 - - 1970.
- 99.- DEFALQUE R.J.
Latency and duration of action of some local anesthetic mixtures. Anesth analg 45; 106 1966.
- 100.- Physiological Mechanism of peripheral nerve block by local - - anesthetic. Anesthesiology 24: 684-727 1963.
- 101.- Differential physical chemical and neuropharmacologic properties of local anesthetic agents. Anesth-analg 38: 478-484 1959.