

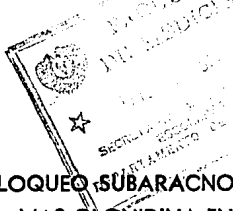


11202
78
2 eje.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE INVESTIGACION

"20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE



**BLOQUEO SUBARACNOIDEO CON BUPIVACAINA,
MAS CLONIDINA EN CIRUGIA ABDOMINAL
Y GINECOLOGICA**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. JULIA SANCHEZ VENSOR



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994



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.

Marta Loyola

DRA. LOYOLA MARTINEZ MA. DE
LOURDES.

753°

DR. SOBERANES OLIVIER MARGOS

[Signature]

DR. ROBERTO REYES MARQUEZ



DR. LLAMAS GUTIERREZ EDUARDO

[Signature]

JEFATURA
DE ENSEÑANZA

DR. MARTINEZ CORDERO ERASMO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ANESTESIOLOGIA,
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NO-
VIEMBRE. ISSSTE

ASESOR DE TESIS , MEDICO
ADSCRITO AL SERVICIO DE A-
NESTESIOLOGIA.
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NO-
VIEMBRE. ISSSTE

COORDINADOR DE ENSEÑANZA
DE LA DIVISION DE CIRUGIA.
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NO-
VIEMBRE. ISSSTE

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NO-
VIEMBRE. ISSSTE

COORDINADOR DE INVESTIGA--
CION Y DIVULGACION.
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NO-
VIEMBRE. ISSSTE.

Especialmente dedicada a
mis padres, por haberme
dado la vida y su apoyo.

Ignacio Sánchez Mejía

y

Ma. Elena Vensor Herrera
en su memoria

y

muy

especialmente

para

tí

Sami por haber tomado
parte del tiempo que
te correspondía

Con cariño para mi
hermano Guillermo y
su familia.

INDICE

	PAGS.
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	12
GRAFICAS.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	18

RESUMEN

Los efectos de la clonidina, agonista alfa 2 a drenérgico, en la prolongación del tiempo anestésico, valorado por la Escala Visual Analoga (E.V.A), durante la anestesia espinal. Se estudiaron 60 pacientes que fuerán a someterse a Histerectomía abdominal, con clasificación ASA 1-11. Se dividieron en tres grupos, a los cuales se les administró Bupivacaina al 0.5 % (11 mg, 9 mg y 11 mg respectivamente a cada uno de los grupos). Al grupo 1 (n=20) se le agregó 0.4 ml de sol. salina; Al grupo 2 (n=20) se le agregó 30 mcg de clonidina y al grupo 3 (n=20) también se le agregó 30 mcg de clonidina.

Comparando el tiempo anestésico del grupo 1 vs el grupo 2 (91.9 ± 8.2 min vs 136.3 ± 13.1 min respectivamente) P menor de 0.05 t-Student. Así mismo se comparó el grupo 1 vs el grupo 3 (91.9 ± 8.2 min vs 133.75 ± 12.4 min respectivamente) P menor de 0.05 t-Student. El tiempo anestésico del grupo 2, con el grupo 3 no fué significativo estadísticamente.

Se administró infusión de coloides y en caso de no responder a esto la hipotensión, se aplicó un bolo de efedrina de 5 mg, presentandose en dos pacientes del grupo 3, sin mayor problema otra pacientes del mismo grupo presentó sedación leve aun una hora después de la cirugía.

Demostrandose que el uso de la clonidina a bajas dosis para prolongar el tiempo anestésico y así como la disminución de los agentes anestésicos locales, es eficaz en la anestesia espinal. Y sus efectos colaterales, como son baja de la tensión arterial, bradicardia y sedación son pocos o nulos a estas dosis.

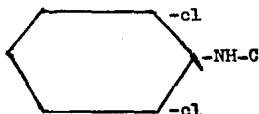
INTRODUCCION

Es de grán interes el uso de la clonidina, agonista alfa 2 adrenérgico, junto con los agentes anestésicos. Se ha demostrado que reduce el requerimiento de los anestésicos tanto en animales como en humanos (6).

La clonidina esta formada a base de (clorhidrato de clonidina (clorhidrato de 2-(2,6-dicloro fenilamino)-2-(2,6-dicloro fenilamino)-2-imidazolina), esta relacionada químicamente con Tolazolina, Nafazolina, Tetrahidroxilina y Antazolina.

Su estructura química es:

CLONIDINA



Su descubrimiento fué el 1962 por el Dr. M.Wolf, creado en un principio como descongestivo nasal de acción prolongada sus propiedades antihipertensivas fueron rápidamente manifestadas y puesto en el mercado en el año de 1974.

Se han descubiertos receptores para la clonidina a nivel pre y postsinápticos localizados en el centro vasomotor de la Medula Oblongada, en la región del Núcleo del Tracto Solitario o Locus Coeruleus, resulta en la reducción de la descarga simpática, incremento del tono vagal y parasimpático (bradicardia e hipotensión), además de sedación y analgesia.

Existen reportes, que mencionan el estímulo de los receptores alfa 2 adrenérgicos, interfiriendo en la liberación de la sustancia P, originando con esto una elevación del umbral al

dolor, siendo el mecanismo por el cual ejerce su acción la clonidina (modulación noradrenérgica) (3,7,10, 12, 13, 15,16,17, 18).

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos no afectan la síntesis, de almacenamiento, recaptación y metabolismo de neurotransmisores adrenérgicos (dopamina, noradrenalina y epinefrina) (21,22)

Combinada la clonidina con bupivacaína intratecalmente, se ha demostrado que tanto el bloqueo motor como el sensitivo se potencian (6).

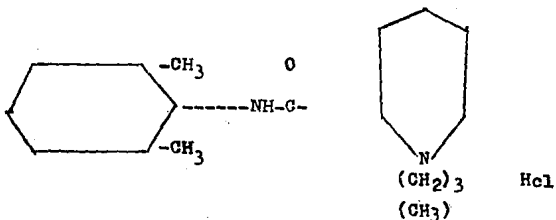
Así mismo reduce la respuesta adrenérgica durante la intubación (7).

Penon inyecta 300 mcg de clonidina por vía epidural y no encontró cambios en la frecuencia respiratoria, en el volumen minuto, ni en la PCO_2 al final de la anestesia (23).

BUPIVACAÍNA

Este fármaco fué introducido por Telivuo en 1963 y otros investigadores europeos confirmaron las impresiones iniciales favorables (2).

El nombre químico es clorhidrato de 2,6-dimetil-xilidida N-butil-pipecólico, es similar al la mepivacaina excepto en la cadena lateral más larga, con tres grupos metilo adicionales en el anillo piperidina.



Su peso molecular es de 324, pKa 8.05, punto de fusión de 250 °C, su densidad en el agua de 0.9983, el clorhidrato es muy soluble y la base es poco soluble. Es más potente y su duración es mayor por su gran afinidad a las proteínas en un 96% (2,3,4,5,19).

Es un polvo blanco, cristalino soluble en agua y ligeramente en cloroformo y acetona, es dos a tres veces más potente que la lidocaina, siendo su índice anestésico de 3.0 a 4.0. Es un fármaco adecuado para infiltración y bloqueo nervioso pues su duración sensitiva es excelente y duradera donde radica su característica más sobresaliente. La duración y extensión e intensidad de la analgesia varía con la dosis, concentración, volumen, gravedad específica del fármaco, posición del paciente y velocidad de la inyección (1,4,5).

La solución de bupivacaina al 0.5 %, esta bien establecido que es útil como agente anestésico local, para anestesia espinal (1).

La fase lenta de la vida media ($T_{1/2 B}$) es de 8 hrs, en individuos normales. En el paciente anciano el aclaramiento plasmático de la bupivacaina es marcadamente reducida. Pero el pico máx. (C. máx.) no es afectada, pero se prolonga lo correspondiente al tiempo pico (T. máx.) (14).

ANESTESIA ESPINAL O INTRARRAQUIDEA

La popularidad creciente y su uso generalizado están perfectamente justificados porque pocas técnicas ofrecen condiciones quirúrgicas tan excelentes y una seguridad demostrada para el paciente, así como una economía de esfuerzos y recursos anestésicos.

Los beneficios de la seguridad de la anestesia intrarraquidea han conducido a una nueva apreciación y a su utilización incluso en aquellas partes del mundo en las cuales, no se utilizaba con frecuencia (4).

En 1853 Alexander Wood fué el primero en introducir la aguja hueca de la medida conveniente. Koller en 1884 demostró las propiedades analgésicas de la cocaína, ésto fué una evolución para la anestesia espinal (19). En 1899 Bier en Alemania, Matas en Estados Unidos y Tuffier en Francia fueron realmente los que realizaron raquianestésias (4).

CANAL MEDULAR

Inicia en el Foramen Magnum y termina en el Hiato Sacro protegida por los cuerpos vertebrales, la única salida es por los agujeros de conjunción. La Medula se encuentra rodeada del interior al exterior por la Pia madre, Aracnoides y por la Duramadre. Al nacimiento la Medula ocupa todo el canal Medular y al final de la segunda década de la vida alcanza hasta la vertebra L1-2, por lo que es recomendable, que la punción sea en L2 L3, para no lesionar la Medula (4).

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR).

La formación del LCR, es a partir de un ultrafiltrado de los Plexos Coroideos, que son vasos sanguíneos que atraviesan la sustancia cerebral. El LCR pasa a los ventrículos centrales a los laterales, pasa por el agujero de Monro y de ahí al ter-

cer ventrículo pasando por el acueducto de Silvio al cuarto ventrículo, pasando por los agujeros de Luschke y Masendie al espacio subaracnoideo, siendo absorbido por las Velloidades Aracnoideas, Raquideas y Cerebrales, así como por los vasos linfáticos perineurales y por las venas del parénquima cefalorraquídeo. El volumen del LCR en el adulto es alrededor de 135 ml de los cuales 35 ml están en los ventrículos cerebrales, 25 ml en el espacio subaracnoideo cerebral y 75 ml en el espacio medular. Se estima que cada cuatro horas se secreta igual cantidad.

Líquido Cefalorraquídeo normal

Presión 40-80 mmHG

Densidad 1.006

pH 7.3

Aspecto Agua de roca

Prot. 15-35 mg

Cl. 120-126 meq-

Gluc. 50-100 mg

Células 0.5

Monocitos 100

Polimorfonucleares 0

MATERIAL Y METODOS

Se estudiarón a 60 pacientes, con Clasificación ASA 1-11, que fuerón a someterse a cirugía de Histerectomía abdominal, sin contraindicación para la técnica anestésica regional (bloqueo subaracnoideo). Comprendiendo una edad entre 35 a 68 años.

Se dividieron en tres grupos: El grupo 1 (n=20) control, se les aplicó bupivacaina al 0.5 %, 11 mg más sol. salina al 0.9% con una dosis total de 3 ml.; Al grupo 2 (n=20) se les aplicó bupivacaina al 0.5 %, 9 mg más 30 mcg. de clonidina con una dosis total de 3 ml.; Y al grupo 3 se les aplicó bupivacaina al 0.5 %, 11 mg. más 30 mcg. de clonidina, con una dosis total de 3 ml.

Todas las pacientes llegarón a la sala de operaciones, con una vena permeable con un punzocat # 17, a las cuales se les administró una carga de sol. Hartman a razón de 10 a 15 ml, de acuerdo a su peso y su estado de hidratación y hemodinámico. La monitorización se llevó a cabo con cardioscopio (EKG), la tensión arterial con mango de Baumanómetro, barra de mercurio y estetoscopio. A todas las pacientes se les realizó bloqueo subaracnoideo, en L2-3, con aguja # 25 en posición lateral pasando el anestésico a razón de menos de 30 segs., inmediatamente después se coloca en posición supina, con semifowler de 15°. Valorandó el nivel anestésico con una aguja # 25 y con la llema del dedo índice, el bloqueo motor se valoró por la Escala de Bromage de 1 a 3 a los 5 y 10 min., valorando el grado de dolor por la Escala Visual Analoga (E.V.A.) al inició de la cirugía y al termino de la misma cada 10 min. hasta presentar un dolor moderado que requiera analgésico extra, con ésto valoramos nuestro tiempo anestésico de los medicamentos aplica-

dos. También se valoró el grado de sedación; Grado 1 (nada), grado 2 (leve), grado 3 (moderada) y grado 4 (profunda). Se tomaron en cuenta los signos vitales a partir de los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 60 min. (frecuencia cardíaca y tensión arterial) y en caso de presentar hipotensión (diastólica menor de 50 mmHG) se tratará con cargas de coloides y/o bolos de efedrina de 5 mg.

Los datos serán analizados por la t-Student, Desviación Standard, Mediana y chi-cuadrada, con una P menor de 0.05 considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a la edad, peso y talla (FIG I). En cuanto al nivel anestésico no existió diferencias significativas entre los grupos, presentándose en un 61.6 % a nivel de T-4, en un 33.3 % a nivel de T-6 y sólo en un 0.1 % a nivel de T-8 (FIG I). La clasificación ASA fué valorada por la chi-cuadrada, no habiendo diferencias significativas entre los grupos (FIG I). El bloqueo motor se presentó en todas las pacientes en grado 3 de la Escala de Bromage. Los cambios hemodinámicos entre los grupos no fueron significativos, presentándose de la siguiente forma (FIG 2, 3 y 4):

Frecuencia Cardíaca

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
A los 2 min	82.25± 8.8	81.95± 5.6	81.65± 6.02
A los 10 min	79.85± 8.8	78.8± 5.5	78.65± 6.11
A los 15 min	76.6 ± 8.3	74.2 ± 5.8	74.6 ± 6.2
A los 20 min	74.7 ± 10.3	70.35± 5.7	69.2± 6.1
A los 40 min	73.65± 8.31	66.35± 5.08	68.15± 6.4
A los 60 min	78.0 ± 6.64	67.95± 3.8	69.0 ± 6.3

Presión Diastólica

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
A los 2 mins.	84.25± 4.9	82.75± 5.4	84.75± 4.9
A los 10 mins	79.7 ± 4.12	76.0 ± 6.8	78.5 ± 4.0
A los 15 mins	76.0 ± 6.8	69.5 ± 6.0	72.25± 6.9
A los 20 mins	71.5 ± 6.7	64.25± 5.4	66.5 ± 6.0
A los 40 mins	71.75± 8.4	62.55± 5.5	64.5 ± 5.3
A los 60 mins	76.75± 6.9	63.25± 4.0	66.25± 5.3

Presión Sistólica

A los 2 mins	130.75± 8.9	127.0 ± 10.7	134.0 ±10.4
A los 10 mins	126.0 ± 6.8	124.25± 9.9	127.0 ± 11.2
A los 15 mins	122.5 ± 6.8	118.5 ± 8.7	120.25± 9.7
A los 20 mins	115.5 ± 6.8	113.75± 7.0	116.0 ± 7.5
A los 40 mins	116.5 ± 7.4	110.5 ± 6.8	112.0 ± 4.1
A los 60 mins	121.5 ± 7.4	111.5 ± 3.6	111.5 ± 3.6

Los diagnósticos de ingreso se presentó en un 45 % por Miomatosis uterina, en un 36.6 % por Sangrado Transvaginal Disfuncional y un 18.3 % por Displasia Leve (FIG 5).

El tiempo anestésico fué valorado por la t-Student, comparando el grupo 1 vs el grupo 2 (91.9 ± 8.2 min. vs 136.3 ± 13.1 min. respectivamente) P menor de 0.05 siendo estadísticamente significativo. La comparación del grupo 1 vs grupo 3 (91.9 ± 8.2 min. vs 133.75 ± 12.4 min respectivamente) P menor de 0.05 estadísticamente significativo. Y la comparación del grupo 2 vs grupo 3 (136.3 ± 13.1 min. vs 133.75 ± 12.3 min. respectivamente) no fueron significativos estadísticamente (FIG I).

DISCUSION

En 1984 Tamsen fué el primero que reportó el uso de la clonidina como analgésico, en dos pacientes con cáncer y comprobó que 150 mcg de clonidina eran tan efectivos como 5 mg de morfina, pero sin los efectos secundarios de ésta, como es la depresión respiratoria.

Además estudios previos no han reportado que haya lesión histopatológica, ni alteración en el flujo sanguíneo espinal. Demostrando que la concentración en el LCR por arriba de 200 ng/ml, casi ningún paciente requiere analgésico del tipo de los opioides sistémicos (23).

El uso de la clonidina es una alternativa, en la sustitución de la epinefrina, para prolongar el anestésico local en la anestesia espinal. Los efectos de la clonidina van a depender de la dosis (9).

Esta bien documentado que en pacientes jóvenes voluntarios la clonidina, no produce alteración en la SaPO₂, no hay depresión ventilatoria, ni disminución en la respuesta al CO₂, en comparación con los efectos de la morfina (17).

La respuesta en la frecuencia cardíaca, con la administración de la atropina IV, se ve atenuada si se administra clonidina oral de 5 mcg/kg de peso, pero si hay respuesta cuando se administra a dosis de 2.5 mcg/kg de peso (13).

Se ha demostrado que la clonidina atenúa parcialmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respuesta simpática a la intubación endotráqueal. Se ha visto que dosis altas de clonidina no ofrece más ventajas, en comparación con dosis bajas de la misma, pero produce incremento en el riesgo de cursar con hipotensión en el transanestésico, que ponga en riesgo la vida del paciente (17).

CONCLUSIONES

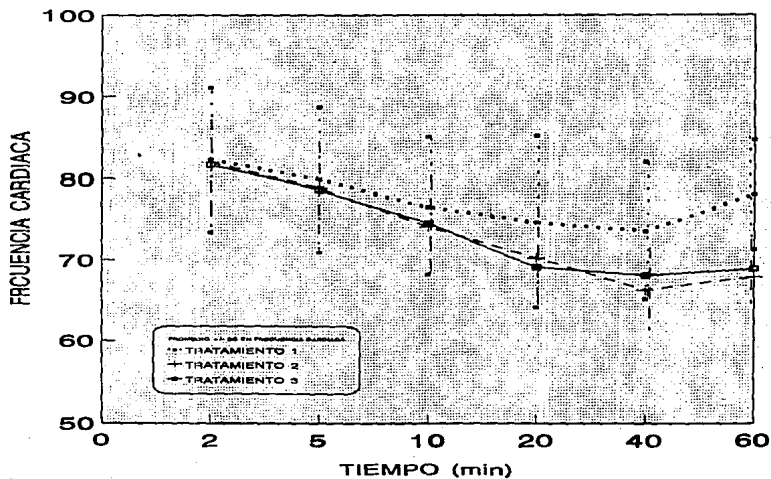
En el presente estudio, confirmamos la conclusión de otros estudios. En la prolongación del tiempo anestésico de los anestésicos locales, agregándoles bajas dosis de clonidina (30 mcg) por vía espinal. Ya además disminuye la cantidad de los mismos (9).

Como podemos comparar el tiempo anestésico evaluado por la E.V.A. en el grupo 1 fué de 91.9 ± 8.2 min (bupivacaina al 0.5 %, 11 mg más 0.4 ml. de sol. salina), en el grupo 2 fué de 136.3 ± 13.1 min (bupivacaina al 0.5 %, 9 mg más 30 mcg de clonidina) y en el grupo 3 fué de 133.75 ± 12.34 min (bupivacaina al 0.5 %, 11 mg más 30 mcg de clonidina). Por lo que estadísticamente es valorable la diferencia entre el grupo 1, con los otros dos grupos y aún comparando el tiempo anestésico del grupo 2 con el grupo 3 son muy similares, deduciendo que también disminuye la cantidad del anestésico local. Además en el grupo 3 fué donde se presentaron más efectos secundarios, una paciente presentó sedación leve durante la cirugía y hasta una hora después de la misma, cediendo sin mayor problema, otras dos pacientes presentaron hipotensión (diastólica menor de 50 mmHg) acompañándose de náuseas y vómito, requiriendo un bolo de efedrina de 5 mg.

No se presentaron cambios importantes hemodinámicamente (bradicardia o hipotensión que comprometiera la salud de las pacientes) con estas dosis bajas de clonidina, por lo que nos da un margen de seguridad, en este tipo de procedimiento anestésico, siempre y cuando se trate de pacientes jóvenes que no tengan un compromiso sistémico importante (bradicardias e hipotensión).

FIGURA 2

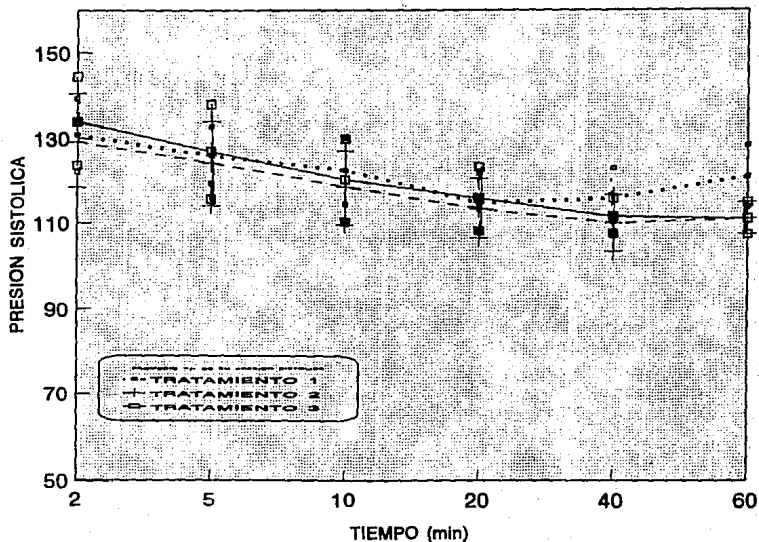
FRECUENCIA CARDIACA TRANSQUIRURGICA EN LOS TRES GRUPOS



TRATAMIENTO 1- BUPIVACAINA 3% (11mg)
TRATAMIENTO 2- BUPIVACAINA 3% (0,02g) + CLONIDINA 30 µg
TRATAMIENTO 3- BUPIVACAINA 3% (11mg) + CLONIDINA 30 µg

FIGURA 3

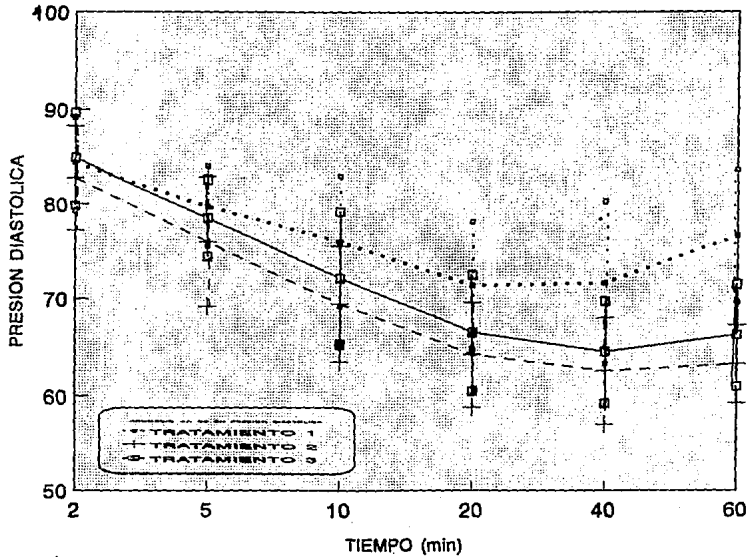
PRESION ARTERIAL SISTOLICA TRANSQUIRURGICA



TRATAMIENTO 1: BUPIVACAINA 0.25 (12mg) - CLONIDINA 30.0µg
 TRATAMIENTO 2: BUPIVACAINA 0.25 (12mg) - CLONIDINA 30.0µg
 TRATAMIENTO 3: BUPIVACAINA 0.25 (12mg) - CLONIDINA 30.0µg

FIGURA 4

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA TRANSQUIRURGICA



TRATAMIENTO 1 - BUPIVACAINA 0.5% (11mg)
 TRATAMIENTO 2 - BUPIVACAINA 0.25% (5.5mg) + CLONIDINA 30 µg
 TRATAMIENTO 3 - BUPIVACAINA 0.25% (5.5mg) + CLONIDINA 30 µg

FIGURA 5

PORCENTAJE DE INDIVIDUOS CON DIFERENTE DIAGNOSTICO QUE INGRESARON EN CADA GRUPO

DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO 1	TRATAMIENTO 2	TRATAMIENTO 3
DISPLASIA LEVE	35	20	-
MIOMATOSIS	35	40	60
SANGRADO TRANSVAGINAL/ DISFUNCIONAL	30	40	40

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anker-Moller E., et-al, Acta Anaesthesiol Scand "Variation in spinal analgesia with bupivacaine 0.5 % when repeated in same patient" Vol. 35, 1991 Pp. 660-663.
- 2.- Bromage R.P., Analgesia epidural "Farmácos y equipo" Edt. Salvat 1985 Pp. 229-237.
- 3.- Dr. Maytorena A., Anestesia en México "Analgesia espinal con agonistas alfa 2 adrenérgicos" Vol. IV, núm. 6 Nov-dic. 1992 Pp 279-281.
- 4.- Dr. Miller, Anestesia "Anestesia intrarraquidea" Edt. Doyma 1988 Pp. 981-1026.
- 5.- Dripps, Anestesiología "Anestesia regional" Edt. Interamericana 1988 Pp. 204-227.
- 6.- R.OOI.J., Pattison and Feldman S.A., Anesthesia "The effects of intravenous clonidine on ventilation" Vol. 46 1991 Pp. 632-633
- 7.- U.A Carabine, et-al, Anesthesia "Cardiovascular effects of intravenous clonidine" Vol. 46, 1991 Pp. 634- 637.
- 8.- Stienstra R., et-al, Anesth.Analg. "Spinal anesthesia with plain bupivacaine 0.5 %: Regression of sensory and motor blockade with different temperatures of the anesthetic solution" Vol. 69, 1989 Pp. 593-597.
- 9.- Bonnet F., et-al, Anesth. Analg. "Dose-related prolongation of hiperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans" Vol. 68, 1989 Pp. 619-622.
- 10.- Castro I.M., et-al, Anesthesiology "Pharmacokinetic and dynamic of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep" Vol. 71, 1989 Pp. 418-425.

- 11.- M.D. Norris C.M., Anesthesiology "Patient variables and the subarachnoid spread of hiperbaric bupivacaine in the term parturient" Vol. 72, 1990 Pp 178-182.
- 12.- M.D. Bonnet F., et-al, Anesthesiology "Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration" Vol. 72, 1990 Pp. 423-427.
- 13.- M.D. Nishikawa T., M.D. Dohi S., Anesthesiology "Oral clonidine blunt the heart rate response to intravenous atropine in humans" Vol. 76, 1991 Pp. 217-222.
- 14.- M.D. Veering T.B., et-al, Anesthesiology "The effect of a g e on systemic absorption and systemic disposition of bupivacaine after subarachnoid administration" Vol. 74,1991 Pp. 250-257.
- 15.- M.D. Bernard J.M. , et-al, Anesthesiology "Postoperative analgesia by intravenous clonidine" Vol. 75, 1991 Pp. 577-582.
- 16.- M.D. Rostaing S., et-al, Anesthesiology "Effect of epidural clonidine on analgesis and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients" Vol. 75, 1991 Pp. 420-425.
- 17.- M.D. Bailey L.P., et-al, Anesthesiology "Respiratory effect of clonidine alone and combined with morphine, in humans" Vol. 74, 1991 Pp. 43-48.
- 18.- M.D. Huntoon M., et-al, Anesthesiology "Epidural clonidine after cesarean section" Vol. 76, 1992 Pp. 187-193.
- 19.- Aldrete J.A., Anestesiología Teórico-Práctica "Anestésicos locales y raquianestesia" Edt. Salvat 1990 Pp. 611-671.
- 20.- Lowson S.M., et-al, British Journal of anesthesia "Influence of the lumbar interspace chosen for injection on the

- spread of hyperbaric 0.5 % bupivacaine" Vol. 66, 1991 Pp. 465-468.
- 21.-López A.S., Revista anestesia en México "Efectos analgésicos de la clonidina" Vol. 111 núm. 2 abril-jun. 1991 Pp. 62-67.
- 22.-Jaramillo M.J.J., Revista mexicana de anestesiología "Analgésia espinal" Vol. 14 núm. 1, 1991 Pp. 1-2.
- 23.-Ramírez G.A., et-al, Revista mexicana de anestesiología "Analgésia epidural postoperatoria estudio comparativo, doble ciego entre clonidina, meperidina y clonidina combinada con meperidina" Vol. 14, 1991 Pp. 173.178.
- 24.- Dr. Moreno M.S., Tesis de potgrado "Anestesia para operación cesarea comparación de bupivacaina al 0.5 % por vía subaracnoidea, con lidocaína al 2 % por vía peridural" 1993.