

11202

128



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.
SECRETARIA DE SALUD

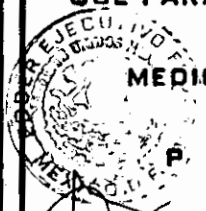
MORFINA MAS CLONIDINA VERSUS MORFINAPERIDURAL EN CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
MEXICO D.F. 2000

E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

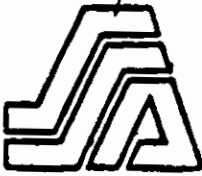


P R E S E N T A:

DR. ALEJANDRO PEREZ HERNANDEZ

297414

TUTOR DE TESIS: DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2001

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

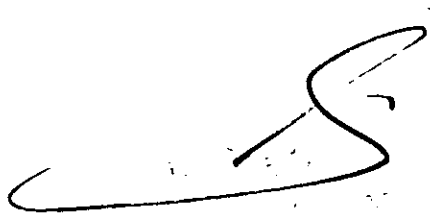
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.

DR. J. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS.
Jefe del Servicio de Anestesiología.
Hospital General de México O.D.



Dr. JOSE C. ALVAREZ VEGA.
Profesor Titular del Curso Universitario de
Anestesiología.

Asesor de Tesis.



SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE MEDICINA
SECRETARÍA DE ASISTENCIA

AGRADECIMIENTO

A mis Padres y hermanas con quienes tengo la dicha de contar, por su apoyo, palabras de aliento y consejos durante el transcurso de la residencia, así como también a los pacientes por su colaboración incondicional, quienes sin saberlo, cuentan con un médico, que en ocasiones pasa desapercibido para ellos:

EL MEDICO ANESTESIOLOGO

INDICE

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
METODO	7
VARIABLES	8
RESULTADOS	12
DISCUSION	13
CONCLUSION	14
ANEXOS	15
GRAFICAS	18
BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUCCION.

El hombre ha utilizado opioides desde tiempo inmemorable con fines recreativos y curativos. En la actualidad los opiáceos están considerados como piedra angular en el tratamiento del dolor postquirúrgico de intensidad moderada a severa, sin embargo, su difusión se ha visto restringida por el fantasma de los efectos colaterales, hecho que favorece, que en los albores del siglo XXI, todavía los pacientes continúen sufriendo los efectos deletéreos del dolor agudo postquirúrgico. El uso racional de opioides implica: farmacocinética y farmacodinamia en determinada vía de administración, llámese ortodoxa o rutas alternas, las cuales se han denominado analgesia regional opioide (ARO), siendo las primeras las más utilizadas (vía oral, intramuscular, intravenosa y finalmente la rectal), durante muchos años con resultados muy variables con tendencia a un control inadecuado del dolor; y las segundas que engloban la espinal, intraarticular y perineural, han surgido de los avances en la fisiopatología del dolor agudo y en especial al referido en el periodo postoperatorio, estas nuevas rutas permiten la administración de fármacos potentes, solos o combinados, en menor dosis, para modular la respuesta nociceptiva y proveer analgesia postquirúrgica con un mínimo o nulo efecto secundario.

La vía espinal tiene dos formas diferentes de administración:

A). Vía Peridural.

B). Vía Intratecal o subaracnoidea (1).

La aplicación de opioides por vía espinal con fines analgésicos fue descrita por primera vez en humanos en 1977 cuando Wang (2) informa en su artículo que en la Clínica Mayo se había hecho un estudio clínico con morfina intratecal en paciente con dolor rebelde secundario a cáncer, el autor hace hincapié en la importancia de tratar el dolor sin afectar otras fuentes neurológicas. Dos años después Behar y cols (3) emplean la morfina peridural para pacientes con dolor secundario a cáncer, y Wang publica el uso de la morfina intratecal en 8 pacientes con dolor oncológico y sugiere la posibilidad de utilizar ARO. En nuestro país la neuromodulación espinal del dolor con morfina se inició en pacientes con dolor oncológico y postquirúrgico.

La analgesia espinal opioide (AEO) se fundamenta en la existencia de nociceptores espinales de opioides, en sus ligandos naturales denominados endorfinas y en ligandos exógenos conocidos como opioides, su localización ha sido estudiada desde que Goldstein los describió por primera vez y posteriormente Pert, Snyder y Simon demostraron su existencia en áreas relacionadas con las vías del dolor en el cerebro y la médula espinal. Estudios autorradiográficos revelaron una densidad 5 a 10 veces mayor de receptores opioides en la sustancia gelatinosa de las astas posteriores de la médula espinal así como la lámina III de Rexed y lámina V, que en otras áreas de la sustancia gris o blanca medular, en ellas también se encuentra la concentración más elevada de sustancia P y de metaencefalina, estos dos hechos demuestran la estrecha relación entre los sistemas mediadores y moduladores del dolor.

Se han identificado 5 receptores opioides:

RECEPTOR.	SUBTIPO DE RECEPTOR.	LIGANDO	
		ENDOGENO.	EXOGENO.
Mu	Mu-1.	Betaendorfina.	Morfina.
	Mu-2.	Betaendorfina.	Morfina.
Kappa.		Dinorfina.	Ketociclazocinas.
Delta.		Encefalina.	N-alilnormetazocina.
Epsilón.		Betaendorfina.	Se desconoce.

En 1976 Yaksh y Rudy (4) demostraron en animales (por primera ocasión) que los opioides intratecales producían analgesia potente y selectiva, sin efecto supraespinal.

El mecanismo de acción que explica la AEO se debe a dos hechos distintos: a) La interacción tanto de ligandos endógenos como los naturales, semisintéticos o sintéticos de origen exógeno con los nociceptores espinales disminuyendo la liberación de péptidos neurotransmisores en las fibras aferentes pequeñas y b) produce una disminución de la respuesta excitatoria del glutamato (5). La eficacia analgésica está dada por la cantidad y el tipo de nociceptores afectados, por el tiempo que dure ésta interacción y por los efectos colaterales que se producen.

La edad, la posición corporal, la presión abdomino-torácica, el sitio de inyección, el pH del LCR, la gravedad específica de la droga administrada, el volumen inyectado, la velocidad de inyección y la liposolubilidad del fármaco aplicado son algunos de los factores que influyen en la distribución de una droga administrada en el espacio espinal. De ellos el más relevante es la liposolubilidad, ya que a menor lipoafinidad, mayor duración de acción, mayor número de dermatomas analgésicos y mayor incidencia de efectos secundarios; a mayor lipoafinidad, el efecto analgésico es de menor duración de acción, se extiende a un número más limitado de dermatomas y tiene menos incidencia de efectos colaterales (1).

Todos los opioides administrados en el espacio peridural tienen ciertas características fisicoquímicas que les permiten atravesar la duramadre y llegar al LCR. Después de la administración de un narcótico en el espacio peridural, éste puede seguir las siguientes rutas:

A). De un 4 a 10% atraviesa la duramadre y llega al LCR, donde dependiendo de su liposolubilidad se fijará en grado variable a los nociceptores espinales y una porción migrará rostralmente con el LCR hacia el bulbo raquídeo y el cerebro.

B). Una porción no conocida se fijará transitoriamente en la grasa contenida en el espacio peridural, actuando como un depósito, desde donde se irá liberando paulatinamente (dependiendo de su grado de lipoafinidad) hacia el plexo venoso y al espacio intratecal atravesando la duramadre.

C). Una fracción importante, que tal vez sea la de más envergadura, será absorbida a través del plexo venoso epidural y acarreada directamente a los centros espinales, donde producirá analgesia y será responsable de los efectos secundarios, como la depresión respiratoria, la emesis, la somnolencia, el prurito, etc. Estos efectos colaterales también son debidos al opioide que migra rostralmente a través del LCR (6).

Por todo lo anteriormente descrito, la ruta más usada en ARO para el manejo del dolor postoperatorio es la vía peridural lumbar y la torácica baja, ya que ofrece más seguridad y flexibilidad que la vía intratecal y algunas complicaciones podrían ser menos frecuentes y/o menos severas. La popularidad de esta vía se basa en:

A). La posibilidad de reinyectar o infundir opioides a través de un cateter epidural por periodos de tiempo tan prolongados como sea necesario.

B). La facilidad que existe para cambiar la dosis o el narcótico aplicado y/o combinarlo con otros moduladores neuroaxiales de la respuesta nociceptiva.

C). La experiencia que tienen los anestesiólogos para manejar este tipo de instrumentación epidural.

D). La casi nula posibilidad de cefalea postpuncional.

COMBINACION DE DROGAS.

El uso simultáneo de dos o más fármacos peridurales con el objeto de mejorar la calidad de la analgesia (intensidad y duración) y disminuir la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios o deletéreos ha sido motivo de múltiples estudios. La combinación más frecuente es la mezcla de opioides con anestésicos locales con o sin epinefrina, seguida de la mixtura de opioides con clonidina y la unión de los opioides agonistas con agonistas-antagonista con el objeto de mejorar la calidad de la analgesia y disminuir los efectos colaterales.

Así tenemos que la droga más utilizada vía peridural para el control del dolor postoperatorio es la morfina, el cual es un derivado semisintético que se encuentra en una proporción de 3-23% en el opio, esta variación es debida al origen del opio, presenta una estructura pentacíclica, con inserciones de estructuras fenantrénica e isoquinoleínica, es una base fuerte con un ciclo benzénico, que cumple funciones de fenol, alcohol secundario, amina terciaria y presenta un doble enlace en 7-8 y un puente oxidico (7).

El producto de la analgesia de este opioide es el resultado de sus efectos agonistas sobre los receptores opiáceos del SNC, localizados en: corteza cerebral y límbica, hipotálamo, tálamo medial, cerebro medio, áreas extrapiramidales, médula espinal en la sustancia gelatinosa y en las neuronas preganglionares; sus funciones y tipos son:

RECEPTOR.

ALFA.

MU - 1.

MU - 2.

KAPA.

DELTA.

EPSILON.

EFFECTOS PRINCIPALES.

Analgesia, bradicardia, sedación.

Depresión respiratoria, euforia, dependencia física.

Analgesia débil, depresión respiratoria.

Analgesia débil, depresión respiratoria, Sedación.

Disforia, delirio, midriasis, taquicardia

Alucinaciones e hipertensión.

Respuesta al estrés, acupuntura.

TOMADO DE MILLER (8).

La analgesia producida es debido al mecanismo de acción, aunque inicialmente fue motivo de debate, estudios recientes han demostrado que no solo actúa en los receptores opiáceos, sino que ingresa al LCR, a través del paso por la duramadre, el mecanismo de transporte no es conocido, sin embargo, es posible que se lleve a cabo por difusión pasiva (9), el paso a través de la duramadre toma lugar rápidamente y después de 10 min las concentraciones en LCR exceden a las plasmáticas (10) y puede alcanzar concentraciones más altas a la hora de 45 a 100 veces la plasmática, disminuyendo las concentraciones en LCR a la 4ª hora de administrada la morfina peridural, de manera gradual aproximadamente al 50% del valor pico, otro aspecto importante de señalar es la $V_{1/2}$ beta que no difiere de la plasmática (LCR 264+-20 min, plasmática 263+-73).

El pico de concentración alcanzado en el LCR concuerda con el inicio clínico de la analgesia estimado en 30-60 min (9), una vez en el LCR la morfina presenta un comportamiento de migración cefálica y quizá el paso por el sistema ventricular y en cierto grado de absorción sistémica, la cual se acentúa entre la 3ª y 4ª hora de la administración epidural (9), para finalmente estimular a los receptores de las encefalinas, que se encuentran en las terminaciones nociceptivas e inhiben la liberación de la sustancia P, el cual es el responsable de la transmisión postsináptica de los impulsos dolorosos a nivel de la médula espinal (11). De esta manera cada opioide presenta una afinidad diferente dada por su liposolubilidad, que en el caso que nos ocupa es pobre, al coeficiente de partición octanol/agua: 1.42 a pH 7.4 y a 37° C, para la morfina (12) y finalmente al coeficiente de permeabilidad meníngea (7).

La administración de morfina vía epidural, ofrece varias ventajas como la accesibilidad a todos los segmentos espinales y la posibilidad de dar dosis repetidas a través de un cateter peridural, en cuanto a las dosis los estudios más recientes han demostrado que 2 mg mantienen la misma calidad de analgesia que 4 mg, durante las primeras 24 horas de postoperatorio, así como la reducción del 50% de los efectos adversos (13), y dentro de este rubro la depresión ventilatoria juega un papel importante en la difusión del empleo de la morfina vía epidural, sin embargo, la incidencia es reportada entre 0.25 y 0.40% (14), relacionándose con la concentración en LCR (9), otros estudios reportan un efecto bifásico, el cual resulta de la absorción por el sistema venoso peridural y de la redistribución por el cerebro, haciendo hincapié que la aceleración de esta fase, produce una prolongada depresión del control de la ventilación por una alta concentración relativa en LCR, por lo tanto, una barrera hemato-encefálica alterada permite una difusión

del LCR por el bulbo y el núcleo respiratorio del puente, ocasionando una prolongada retención de la morfina en el tejido cerebral (15).

Otro fármaco que al inicio fue utilizado por los veterinarios por algunos años, para el manejo de la analgesia regional fue la clonidina, fármaco que en la pasada década comenzó a tomar un papel relevante como analgésico no opiáceo (16) y posteriormente como coadyuvante del efecto analgésico de los opiáceos (17). Existen antecedentes de la realización de estudios de neurotoxicidad en animales (18) como las ovejas, monos, ratas, perros y cerdos, así como de los efectos sobre el flujo sanguíneo de la médula espinal, y la administración epidural, intratecal cervical (16), lo cual dio origen a la extrapolación en la especie humana, de esta manera en 1984 Tamsen y Gordh prepararon una solución parenteral de clonidina y la administraron periduralmente en dos pacientes, quienes presentaban dolor crónico (19), los datos sugieren que el uso de la clonidina

via intratecal es segura, ello ha motivado investigaciones más profundas como las realizadas en Europa, en USA se fabrican preparaciones sin conservador para el espacio epidural y cuya indicación para su manejo fue determinada por la American Society Food and Drug para manejo de dolor intratable secundario a cáncer.

La clonidina es un alfa 2 agonista parcial selectivo, con un radio de 220:1 (alfa 2:alfa 1), pertenece a la clase de los imidazoles (20), cuyos receptores se localizan en las terminaciones primarias aferentes periféricas y en neuronas de la lámina superficial de la médula espinal y en diferentes núcleos cerebrales implicados en la analgesia (16), presenta varias vías de administración como: la oral, con un T_{max} de 60-90 min; transdérmica con un T_{max} de 48 h para alcanzar concentraciones plasmáticas (C_p) terapéuticas; la administración intravenosa (IV) que necesita de mayor dosis, epidural e intratecal, sin embargo, es más potente después de la administración neuroaxial que la sistémica, esta acción ha sido tipificada en 2 tipos de experimentos:

A). Se han comparado las diferentes rutas de administración, la intratecal para la que se administró 150 mcg, produciendo una analgesia similar al placebo (21,22). Epidural, aumenta la analgesia y se acompaña de una reducción del 50% de los requerimientos de la dosis de rescate de morfina (23).

B). Bernard *et al*, demostraron recientemente que la clonidina es aproximadamente 2 veces más potente por vía epidural que por vía IV (24).

Tiene una V_{1/2} beta de 9-12 h, 50% se metaboliza en hígado y se excreta de forma inalterada por riñón, es rápidamente absorbida y alcanza C_{max} en sangre arterial a los 10 min y en la sangre venosa a los 30-45 min, de eliminación lenta. Su acción se debe a la absorción sistémica y a la redistribución periférica de los sitios centrales, existe correlación entre la concentración sanguínea y la del LCR con la analgesia después de la administración epidural, vía en la cual se absorbe rápidamente difundiendo por el LCR, con una biodisponibilidad del 14±4% de la dosis administrada (25), alcanzando una concentración pico a los 30-60 min con una DE₉₅ de 130 ng/ml.

Mecanismo de Acción. Es multifactorial, sin embargo, se mencionan las siguientes posibilidades:

1. Incrementan las concentraciones de acetilcolina (ACh) en LCR en el asta dorsal no así en la ventral de la médula espinal (26).
2. Bloquea la conducción nerviosa de las fibras C y A delta e incrementan la conductancia del K⁺ e intensifica el bloqueo de la conducción de los anestésicos locales.
3. La clonidina quizá causa vasoconstricción local.

La clonidina mejora la analgesia de los opiáceos intratecales reduciendo hasta un 60% la dosis del opiáceo, se ha visto que en animales esta interacción ocurre pre y postsinápticamente en la aferente primaria de la médula espinal y es claramente sinérgica cuando se administra intratecal (16), esta analgesia se ve incrementada con la administración epidural del inhibidor de la colinesterasa, neostigmina (27).

En cuanto al uso que se le ha dado, sea cual fuere la vía de administración produce pre o postoperatoriamente sedación, ansiólisis, proporcionan analgesia, disminuye intra y postoperatoriamente los requerimientos de opiáceo, disminuye también la incidencia de náuseas y vómito. Ha sido administrada como agente solo, en combinación con: opiáceo y anestésicos locales.

La duración de la analgesia es de 5-6 h en bolos por vía epidural y en infusión continua analgesia prolongada, cuando es utilizada para analgesia postoperatoria prolonga la duración y la intensidad, por lo

que algunos autores disminuyen la dosis tanto de clonidina como de opioides, cabe hacer mención del tipo de analgesia proporcionada, la cual de tipo supraespinal y espinal (20).

EFFECTOS ADVERSOS.

Las reacciones no terapéuticas o efectos colaterales de los opioides espinales se dividen en dos grupos:

A). Efectos Deletéreos Potencialmente Mortales, como lo es la depresión respiratoria, la neuroinfección, y el síndrome orgánico cerebral inducido por drogas.

B). Efectos Deletéreos No Graves, como lo es la emesis, prurito, retención urinaria, estreñimiento, sedación, constipación, mareo, disforia, reactivación del herpes labial, alopecia areata, etc.

En cuanto a los efectos colaterales o adversos de la clonidina incluyen sedación, ansiólisis, es un antisialogogo potente, disminuye la presión intraocular (PIO), disminuye la diuresis por inhibición de la ADH, antiarrítmico, aumenta la secreción de hormona de crecimiento, produce una ligera inhibición de la secreción de la insulina, así como de la agregación plaquetaria, produce hipotensión arterial, bradicardia, estas dos últimas se presentan a dosis altas (20).

La presente investigación trata de aprovechar las características tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas de la morfina y clonidina vía peridural, ello proporcionará un periodo postoperatorio con menores efectos colaterales y una eficiente calidad de la analgesia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se buscó disminuir los efectos colaterales (náusea, vómito, depresión ventilatoria, prurito y sedación) en el periodo postoperatorio, de la morfina peridural (2mg), con la disminución de la dosis (a 1 mg), con la adición de la clonidina (150 mcg) vía peridural en pacientes gineco-oncológicas sometidas a cirugía abdominal.

JUSTIFICACION.

Debido al mecanismo de acción de la clonidina, en la médula espinal en las capas superficiales del asta dorsal, inhibiendo la descarga de la sustancia P a través de las fibras aferentes noradrenérgicas de diámetro menor (28), dicha sustancia es un neurotransmisor excitatorio, responsable de la transmisión postsináptica de los impulsos dolorosos en la médula espinal (11). La inhibición se ve favorecida por la ocupación de los receptores opioides cuando se administra un opioide exógeno vía peridural, lo que conlleva a un efecto aditivo (29) en la acción analgésica del opioide, resultando en una disminución cerca del 60% de su dosis, así como de la disminución de los efectos colaterales, por lo tanto un periodo postoperatorio con un adecuado control del dolor y mínimos o nulos efectos adversos (16).

HIPOTESIS.

Si existe disminución de los efectos colaterales: náusea, vómito, prurito, depresión ventilatoria con la mezcla de la morfina y clonidina, administrada vía peridural en pacientes gineco-oncológicas postoperadas de cirugía abdominal del Hospital General de México.

OBJETIVOS.

PRIMARIO.

Se estableció la disminución de los efectos colaterales: náusea, vómito, prurito, depresión ventilatoria de la morfina con la adición de clonidina en un 50%.

SECUNDARIO.

Se estableció el efecto aditivo analgésico de la clonidina mezclada con morfina *versus* morfina a través del tiempo de analgesia.

DISEÑO Y DURACION.

Fue un estudio longitudinal, comparativo, prospectivo, aleatorio, doble ciego.
Tiempo aproximado de duración 20 semanas.

MATERIAL Y METODO.

POBLACION A ESTUDIAR.

Se estudiaron 48 Pacientes sometidas a cirugía abdominal gineco-oncológicas, manejadas en el periodo transanestésico con anestesia general combinada (anestesia general + BPD) en quirófanos del servicio de Oncología del Hospital General de México.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se esperó una incidencia de náusea del 37%, prurito del 39% y de vómito del 30% con morfina peridural 2mg (13, 35), ello disminuyó hasta un 50% con la adición de clonidina 150 mcg peridural, es decir, 18.5 %, 19.5 % y 15% respectivamente, así como de 1 mg de morfina. (36, 16).

ALEATORIZACION.

Se realizó con 48 sobres cerrados, los cuales contenían el manejo (morfina 1 mg + clonidina 150 mcg y morfina 2 mg) y se asignó de manera aleatoria en 2 grupos, los cuales fueron registrados numéricamente y con nombre en formato especial, que no conoció el investigador que evaluó a los pacientes en el periodo postoperatorio.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes gineco-oncológicas sometidas a cirugía abdominal (histerectomía, panhisterectomía, excenteración pélvica).
2. ASA I y/o II.
3. Edad 20-50 años.
4. Valoración Preanestésica:
Con valores normales de los estudios de laboratorio.
Sin indicación de analgesia previa.
5. Hoja de consentimiento previamente firmada de acuerdo a la convención de Helsinki y Nurenberg.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Pacientes con contraindicación para el bloqueo epidural (BPD).
 - A). No aceptar el BPD.
 - B). Infección en el sitio a bloquear.
 - C). Alteraciones anatómicas de columna importantes que impidan el BPD.
 - D). Cirugía previa de columna.
 - E). Alteraciones neurológicas.
 - F). Insuficiencia hepática.

- G). Tratamiento previo con morfínicos.
- H). > 50 años y < 20 años.
- I). ASA III.
- J). Plaquetopenia, tiempos de coagulación alargado.
- K). Tratamiento con anticoagulantes orales y/o subcutáneos.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

1. Punción roja.
2. Punción advertida de duramadre.
3. Antagonismo del opioide con naloxona para la emersión del paciente de la anestesia.
4. BPD fallido.

DEFINICION DE VARIABLES.

Se realizaron mediciones de las siguientes variables en el postoperatorio inmediato (a la llegada a recuperación, tiempo 0), a los 30', 60', 120', y posteriormente a la 4^a, 8^a, 12^a, 24^a hora en hospitalización, estos datos fueron recolectados en formato especial. Ver anexo No. 2.

1. Náusea. Sensación que indica la proximidad del vómito.
2. Vómito. Expulsión violenta por la boca de material gastro-biliar.

Este último fue interrogado directamente al paciente y la náusea fue valorada a través de la EVA (31). Cuando el paciente reportó una EVA \geq de 6 para náusea, se administró por vía parenteral antiemético, registrándose en formato especial (anexo número 2): hora, tipo y dosis.

3. Prurito. Sensación que incita a rascarse, el que fue valorado mediante la pregunta directa al paciente, ¿tiene prurito?. Si o No.

4. Sedación. Estado de somnolencia que permite la respuesta a estímulos verbales y físicos, valorándose mediante la escala de grados de sedación de Ramsay (33).

5. Hipotensión arterial. Definida como una TAS igual o menor a 85 mmHg, para cuyo tratamiento se empleó una dosis de efedrina de 5 mg IV, repitiéndose dosis si se requiere, registrándose dato en formato especial (ver anexo número 2).

6. Bradicardia. Definida como 45 pulsaciones por minuto, cuyo tratamiento fue con atropina a dosis de 100 mcg/kg, cuando presentó datos de gasto cardiaco bajo.

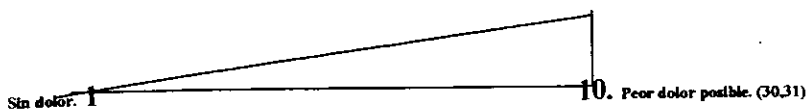
7. Depresión Ventilatoria. La cual fue monitorizada a través de:

A). SpO₂ periférico mediante pulso oxímetro OMHEDA, con un valor normal de 90%, si este valor fue menor se consideró como hipoxia moderada.

B). Frecuencia Respiratoria: la que se consideró como bradipnea con una frecuencia menor o igual a 10 respiraciones por minuto.

C). Periodo de Apnea. Se definió como un periodo mayor o igual a 15 seg y con un VC de 100 ml (34). Éstas fueron notificadas al investigador responsable para su tratamiento inmediato.

8. Dolor. Definido como una sensación desagradable y fue valorado mediante la escala visual análoga (EVA) y escala numérica superpuesta a la EVA y consistió en una línea recta de 10 cm y a cada extremo de ésta, existen 2 polos o anclas, que definen los límites extremos de la sensación o respuesta a medir. Se mostró el siguiente diagrama al paciente:



Posteriormente se le instruyó al paciente para colocar un signo que intersece con la línea de la EVA, en el punto en que creyó percibir el nivel de dolor en ese momento en particular y se obtuvo una medida concreta en ese instante. La ventaja de este método superpuesto es que las personas están familiarizadas con el concepto de una creciente estimulación, a su vez relacionado en una escala numérica. (31). Y se clasificó en 1-4 dolor leve, 5-7 dolor moderado, 8-10 dolor severo (35). Cuando el paciente reportó una EVA mínimo de 5 se administró analgésico vía parenteral, el cual fue registrado en formato especial (ver anexo número 2), hora, tipo y dosis, ello resultó en el tiempo de analgesia, es decir, el tiempo en el cual el paciente solicitó de un analgésico de acuerdo a la EVA.

Las variables fueron medidas por un tercer investigador, quién desconoció, el tipo de fármaco administrado al paciente. Estas variables fueron estudiadas por ser las de mayor incidencia e importancia, cabe hacer mención que la retención urinaria no fue valorada pues todas las pacientes gineco-oncológicas se les colocó sonda de Foley como parte de la técnica quirúrgica.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.

VER ANEXO No. 1 y 2.

METODO.

Se realizó en pacientes sometidas a cirugía abdominal gineco-oncológicas con previa revisión de los criterios de inclusión, exclusión y de eliminación, así como de la hoja de consentimiento firmada.

Se procedió a la selección del sobre cerrado que contenía en forma escrita fármaco a administrar.

Se procedió en quirófano a realizar monitoreo tipo I y canalización previa de vena con punzo cat número 18 con solución hartmann con carga hídrica previa al BPD de 10 ml/kg y medicación anestésica con midazolam 30 mcg/kg.

La técnica anestésica a empleada fue combinada, la cual consistió en realizar BPD y anestesia general, ambos componentes se exponen a continuación:

Se colocó en decúbito lateral al paciente para realizar el BPD, el cual se realizó con técnica de asepsia y antisepsia. Se infiltró, realizándose habón dérmico con lidocaina al 2% simple con aguja 29 x 12.7 mm, se continuará infiltrando espacio intervertebral en T11-T12 con misma solución y con aguja 22 x 32 mm, tras tiempo de histéresis del fármaco, se procedió a introducir aguja de Touhy No. 16 con punta de Huber, localizándose espacio epidural con técnica de Pitkin (pérdida de la resistencia), posterior a ello se colocó la punta de Huber en dirección cefálica, se realizó prueba de Moore, que consistió en administrar 3 cc de lidocaina simple al 2% para verificar de no estar en vaso sanguíneo, posterior a ello, se introdujo el cateter epidural, administrándose dosis de anestésico local, lidocaina al 2% con epinefrina a dosis de 5 mg/kg.

Posteriormente se inició anestesia general que consiste en:

Inducción: fentanil 3 mcg/Kg, tiopental 5 mg/kg, succinilcolina 0.5 mg/kg.

Mantenimiento: enflorano a concentraciones variables de acuerdo a estímulo quirúrgico y signos vitales, ventilación mecánica, FiO2 del 100%, circuito semicerrado.

Tras la inducción se administró los fármacos a estudiar para ello se realizó en dos grupos:

Grupo I. Se le administró sulfato de morfina 2 mg aforado a 10 cc de sol salina al 0.9% (9, 32). Grupo II. Se le administró sulfato de morfina 1 mg + clonidina 150 mcg aforados a 10 cc de sol salina al 0.9%.

Ambas diluciones se administraron epiduralmente, por el investigador número 1, quién no tuvo conocimiento del contenido de las jeringas. Las diluciones de los fármacos fueron preparadas por el investigador número 2, quién si conocía el contenido de cada jeringa, a las cuales marcó y registró en orden numérico en formato especial (ver anexo número 3). Una vez finalizada la cirugía se emergió al paciente de la anestesia y se finalizó con la extubación, posteriormente se retiró el cateter epidural y se trasladó al paciente a la sala de recuperación donde se inició el monitoreo:

SpO2 periférico con pulso oxímetro OMHEDA, frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial (TA), náusea, vómito, prurito y la intensidad del dolor.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para las variables continuas se realizó pruebas estadísticas del tipo de la media, desviación estandar, error estandar y T student no pareada.

Para las variables no paramétricas u ordinales se aplicó prueba de Chi cuadrada (corrección de Yates) y prueba de Fisher.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Durante la visita preanestésica, se informó a todos los pacientes en que consistió la presente investigación de forma oral, abarcando tipo de fármacos a administrados y de sus posibles efectos colaterales (náusea, vómito, prurito), así como también el tratamiento de los mismos, vía de administración y su técnica (BPD), y en caso de aceptar de manera voluntaria se les solicitó su autorización por escrito en presencia de dos testigos, así mismo se les explicó de la facultad de poder retirarse del estudio sea cual fuere la causa sin que con ello afectara su atención intrahospitalaria.

VER ANEXO No. 3.

RECURSOS DISPONIBLES.

HUMANOS.

Anestesiólogos de base de la Unidad de Oncología.

FISICOS.

Quirófanos de la Unidad de Oncología.

EQUIPO Y MATERIAL.

Sol. merthiolate.

Torundas alcoholadas.

Carteter epidural.

Jeringas de plástico.

Agujas del No. 29 x 12.7 mm y del No. 22 x 32 mm.

Equipo estéril de BPD.

Fármacos.

A). Atropina. Ampula 1 mg/ml.

B). Efedrina. Ampula 50 mg/2 ml.

C). Clonidina. Ampula 150 mcg/ml.

D). Sulfato de morfina. Fco. 0.5 mg/ml.

E). Midazolam. Ampula 5mg/5 ml.

F). Metoclopramida Ampula 10 mg/1ml.

Proporcionados por el Servicio de Oncología (quirófano).

RESULTADOS

Se estudiaron 48 pacientes ginecoconcológicas asignadas en forma aleatoria; grupo A (morfina 1 mg+ clonidina 150 mcgr) y grupo B (morfina 2 mgr) peridurales. No se encontró diferencia significativa en el estado de ASA.

La edad promedio del grupo A fuè de 41.2 años y del grupo B 40.1 años sin diferencia estadística entre ambos grupos. El tiempo quirurgico con una media de ambos grupos es de 1.6 horas.

Se evaluò la depresión respiratoria por medio de la frecuencia respiratoria sin diferencia significativa, el promedio de ambos grupos es de 19 por minuto. En cuanto a la SpO2 encontramos que el grupo A es en promedio de 95%, mientras que en el grupo B es de 95.7% con una P 0.045; y en relación a la escala de sedación sin diferencia estadística.

La frecuencia cardiaca promedio es de 77 por minuto en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los grupos evaluados. La Presión Arterial Media (PAM) encontramos una diferencia a los cero minutos con una P 0.045. Gráfica 1.

Así mismo a las 12 horas encontramos en el grupo A una PAM de 92.5 mmHg y en el grupo B de 94.1 mmHg con una P 0.023. En las siguientes mediciones no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos.

En el análisis de variables cualitativas respecto a náusea y vòmito no encontramos diferencia significativa en cuanto a la severidad y tiempo de aplicació de la primera dosis de antiemético, cabe mencionar que los pacientes del grupo A necesitaron antiemético a las dos horas mientras que los pacientes del grupo B a las 1.3 horas.

En la gráfica 2 se comparan ambos grupos con vòmito severo. De acuerdo a la concentración máxima plasmática de ambos fármacos se (morfina y clonidina) se comparan ambos grupos, así como el porcentaje de presentación en pacientes a los 60 minutos. Gráfica 3 y 4.

En relación al dolor encontramos diferencia significativa en cuanto a la intensidad entre los dos grupos a los 30 minutos y a las 4 horas. Grafica 5 y 6, siendo necesario la aplicacion de analgesico IV de rescate. En promedio el grupo A requirió una dosis de analgesico a las 4.3 horas, mientras que en el grupo B es de 3 horas con una P 0.002; los pacientes de grupo B requirieron dosis repetidas de analgesico a intervalo de tiempo más corto.

En cuanto a la evaluación de prurito no encontramos diferencia estadística.

DISCUSION

El propósito de la realización de este estudio es para evaluar la eficacia de fármacos vía peridural para control de dolor postoperatorio y las complicaciones o efectos adversos que por sí mismos conllevan.

Se correlaciona con reportes previos (29) la eficacia de morfina + clonidina peridural vs morfina por la misma vía.

A las dosis administradas descritas para ambos grupos, durante la evaluación de la frecuencia respiratoria, la SpO₂ no encontramos efecto depresor estadísticamente significativa, sin llegar a presentarse casos de desaturación de importancia clínica o depresión ventilatoria, quizá dado por las bajas dosis empleadas, ya que se reportan en la literatura (3) dosis de hasta 5-6 mg de morfina peridural.

Durante la evaluación de la frecuencia cardíaca no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, aunque durante el transoperatorio una paciente presentó bradicardia que ameritó la aplicación IV de atropina, aunque no pudo evaluarse el origen de la bradicardia puede explicarse por el efecto farmacológico durante la inducción anestésica o con efectos en el sistema cardiovascular o central (Tiopental, succinilcolina y fentanil respectivamente).

La PAM, coincidiendo con reportes previos (16) encontramos una media más baja en pacientes del grupo A mediado por efecto central de la clonidina (20), aunque esta diferencia es a los cero minutos y a las 12 horas, ésta última sin explicación por la vida media de la clonidina, aunque (no fué motivo de evaluación en este estudio) se explicaría por la cantidad y calidad de soluciones administradas en el transoperatorio y sangrado promedio durante la cirugía.

En cuanto a náusea y vómito con evaluación mediante EVA, las pacientes del grupo B requirieron una mayor prontitud en el alivio de náusea con promedio de 1.3 horas sustentándose por el efecto pico de absorción a nivel de líquido cefalorraquídeo de la morfina y su poder nauseoso y emetizante.

Relativo al dolor, coincidimos con los reportes existentes en cuanto a la intensidad, de acuerdo a EVA, siendo mayor en el B que en el A requiriendo dosis de rescate de analgésico IV. Esta evaluación es subjetiva, aunque se cuente con una escala ya establecida, aunque el umbral y severidad al dolor varía de persona a persona y mayor aún si se contaba con experiencia previas dolorosas quirúrgicas o no, la diferencia encontrada es significativa sólo a los 30 minutos y 4 horas en el postoperatorio de este estudio.

CONCLUSION

En este estudio comparativo no se disminuyó la incidencia de efectos adversos (nausea y vómito) de uno u otro grupo, sin ser estadísticamente significativo en relación a reportes previos.

La incidencia de prurito no se encuentra significativa en alguno de los dos grupos.

Sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en dos tiempos de todos los evaluados (30 minutos y 4 horas) en relación a la escala de EVA, observamos que se requirieron dosis de rescate con antiinflamatorios no esteroideos más prontamente en el grupo de morfina sola contra el grupo de morfina con clonidina, esta respuesta es modificada por el tipo de pacientes evaluados (institución de la secretaría de salud), que muestran diferente tolerancia al dolor y comprensión durante la evaluación con la escala de EVA en la cual no valoraban adecuadamente la intensidad del dolor.

ANEXO No. 1.

FORMATO DE RECOLECCION.
INVESTIGADOR No. 1.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

FECHA. _____.
No. ALEATORIO. _____.
No. QUIROFANO ____.

NOMBRE. _____ EDAD. _____

DIAGNOSTICO. _____

No. EXP. _____ PESO. _____ TALLA. _____ ASA. _____.

HORA DE ADMON DE LA DILUCION A O B. _____

HORA DE ADMON DE ANALGESICO PARENTERAL, DOSIS. _____

HORA DE ADMINISTRACION DE EFEDRINA Y/O ANTIEMETICO, DOSIS. _____

TIEMPO QUIRURGICO. _____

PARAMETROS.	TIEMPO.							
	0'	30'	60'	120'	4	8	12	24
E. V. A.								
NAUSEA (E.V.A.).								
VOMITO.								
PRURITO (SI/NO).								
TENSION ART.								
F.C.								
*SEDACION.								
DEPRES. SpO2								
RESP. FR.								

* ESCALA DE GRADO DE SEDACION RAMSAY.

1. Paciente despierto, ansioso o agitado, intranquilo ambos.
2. Paciente despierto, cooperador, orientado y tranquilo.
3. Paciente que responde a órdenes solamente.
4. Paciente dormido, responde inmediatamente a estímulos táctiles, verbales intensos.
5. Paciente dormida con respuesta lenta a estímulos táctiles o verbales intensos.
6. Paciente dormido no responde a estímulos.

ANEXO No. 2.

**FORMATO DE CONTROL DE NUMEROS ALEATORIOS.
INVESTIGADOR No. 2. DR. ALVAREZ.**

FECHA.	NUMERO. ALEATOR.	NUM. SALA	NUM. EXP.	DILUCION.	
				A	B

ANEXO No. 3.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México D.F., a ____ de _____ de ____.

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo _____ declaro, libre y voluntariamente participar en el protocolo de investigación: **MORFINA MAS CLONIDINA VERSUS MORFINA PERIDURAL EN CONTROL DE DOLOR POSTOPERATORIO**, el cual se llevará a cabo en los quirófanos de la Unidad de Oncología, con el objetivo de disminuir los efectos colaterales de la morfina con la adición de la clonidina para presentar una mejor evolución durante el periodo consiguiente a la operación, para lo cual se me ha informado en la visita preanestésica de las características de cada fármaco, de la vía de administración, así como la técnica del bloqueo peridural, riesgos y beneficios de la misma y finalmente de los estudios que se me aplicarán: escala visual análoga del dolor, escala de grados de sedación de Ramsay, reporte verbal de la náusea, vómito, prurito, con mediciones de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, respiratoria y de la saturación de oxígeno periférica durante el periodo consiguiente a la cirugía.

Es de mi conocimiento que en el caso de presentar un efecto colateral, éste será reversible, y tendré la facultad de retirarme de la investigación si así lo deseo, sin que para ello se afecte la atención y el tratamiento durante mi estancia intrahospitalaria, se mantuvo la confidencialidad de mi identidad, con la excepción si se requiere para fines legales.

Por medio de la presente autorizo al personal médico y de enfermería del Hospital General de México, para que se me practiquen los exámenes clínicos, así como la administración de los fármacos que se consideren necesarios.

ATENTAMENTE.

NOMBRE DEL PACIENTE. FIRMA.

DOMICILIO. TELEFONO.

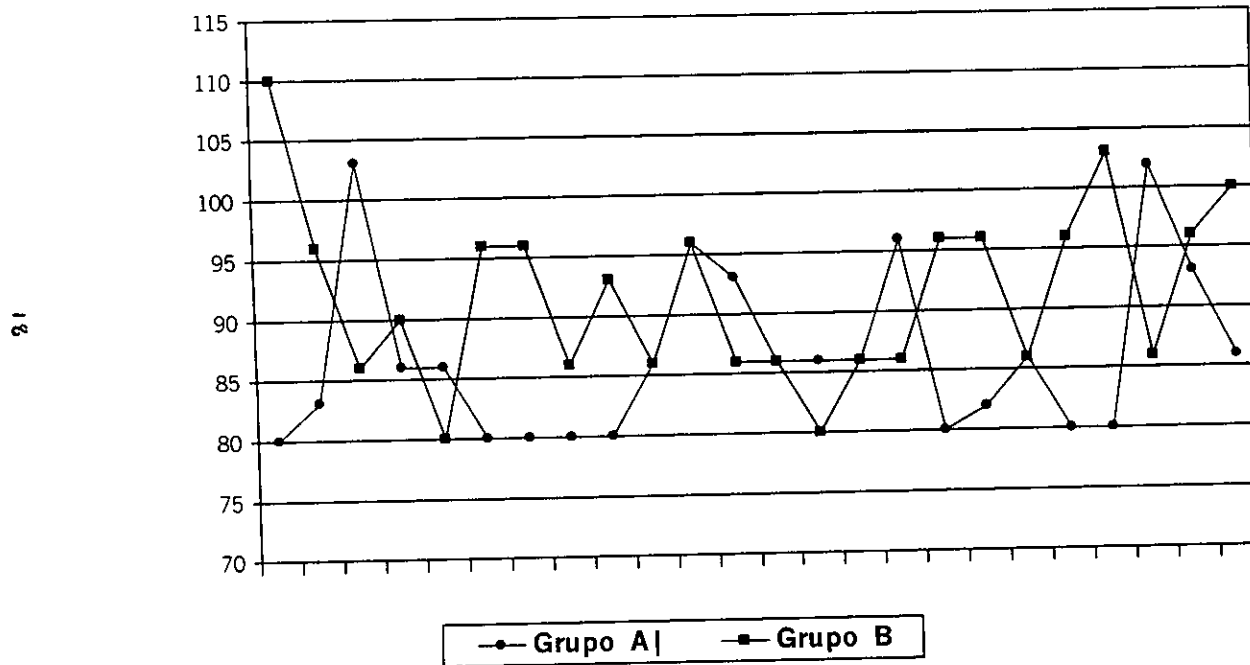
NOMBRE. PARENTESCO. FIRMA.

TESTIGO No. 1. _____

TESTIGO No. 2. _____

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA.

Comparación de los dos grupos de la Presión Arterial Media Postoperatoria A los 0 minutos

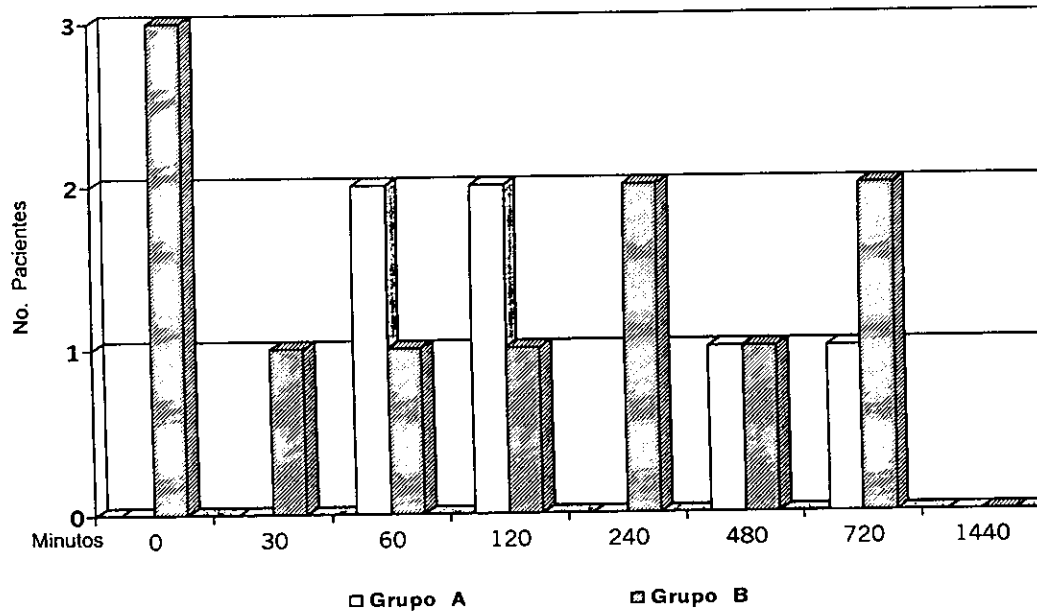


Grupo A. 86.1 ± 7.07
Grupo B. 91.58 ± 7.37

Gráfica No. 1

Comparación de los dos grupos con Vómito Severo Postoperatorio

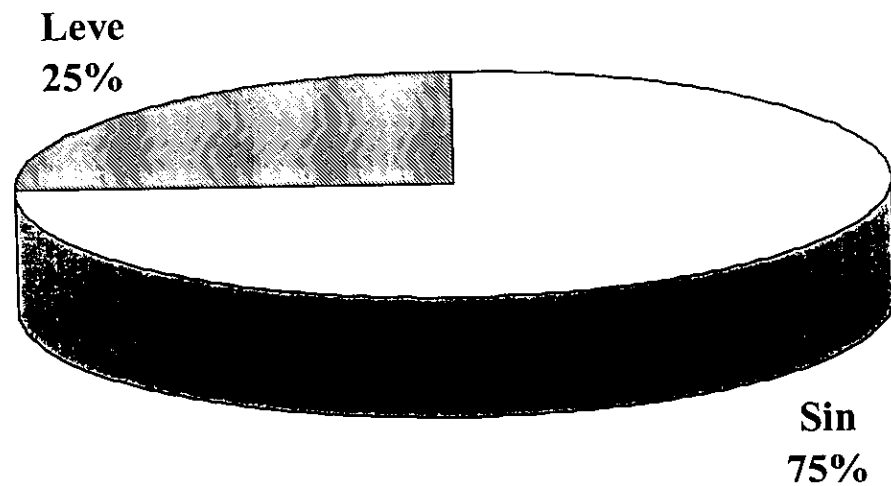
41



Gráfica No. 2

Evaluación de Náusea Postoperatoria en el Grupo A 60 minutos

20

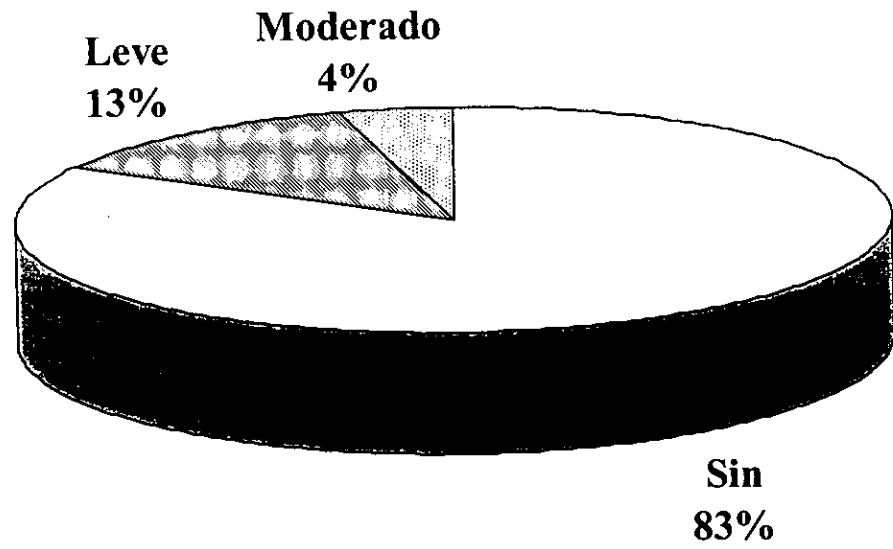


Escala de EVA
0 Sin
1-4 Leve
5-7 Moderado
8-10 Severo

Gráfica No. 3

Evaluación de Náusea Postoperatoria en el Grupo B 60 minutos

21

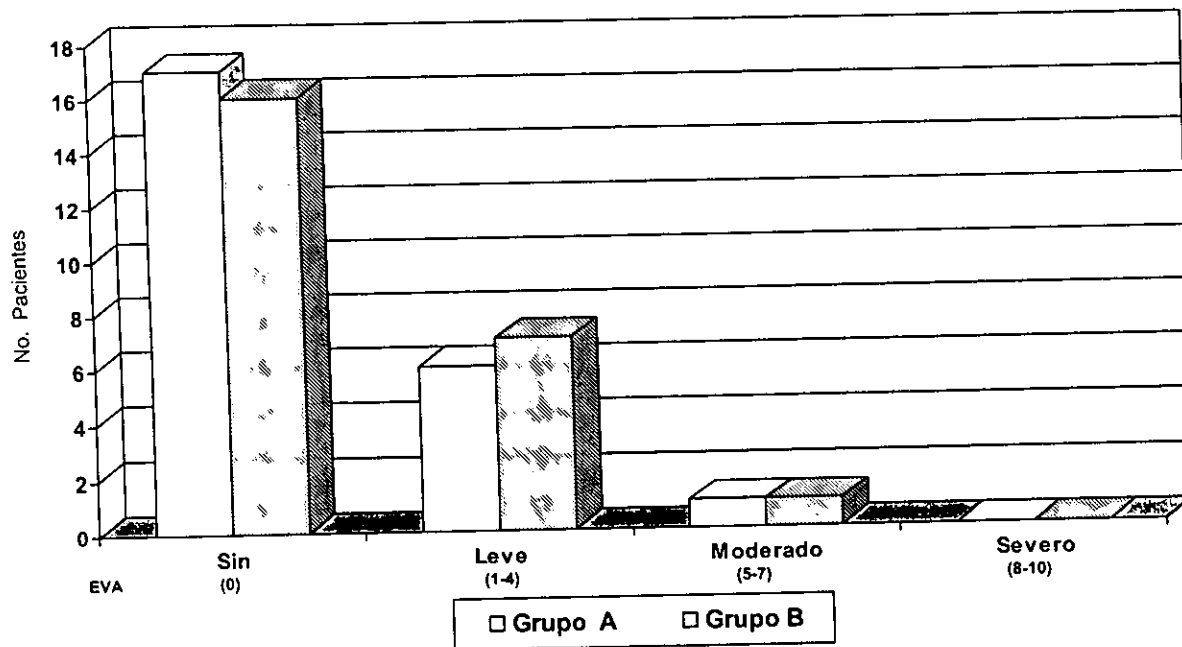


Escala de EVA
0 Sin
1-4 Leve
5-7 Moderado
8-10 Severo

Gráfica No. 4

Comparación de Dolor Postoperatorio en ambos grupos 30 Minutos

22

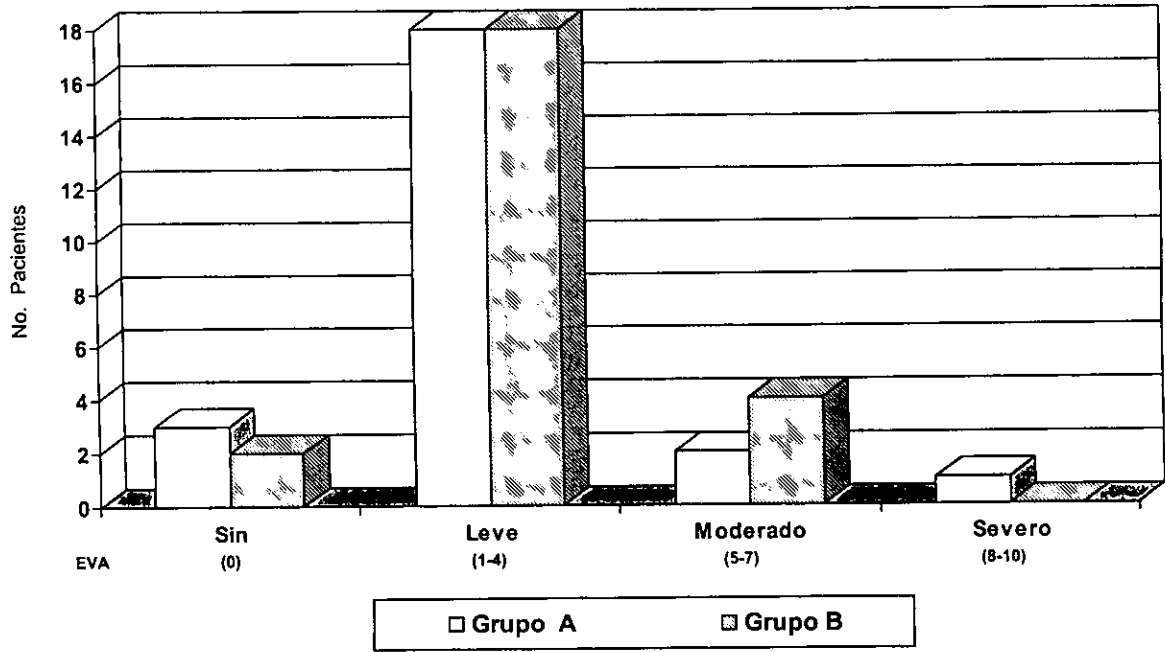


Gráfica No. 5

Comparación de Dolor Postoperatorio en ambos grupos

4 Horas

23



Gráfica No. 6

BIBLIOGRAFIA.

1. Whizar LVM, Carrada PS: Vias alternas de administración de opioides en el tratamiento de dolor agudo postoperatorio. *Rev Anest Mex.* 1995; VII (4):226-246.
2. Wang JK: Analgesic effect of intrathecally administered morphine. *Regional Anesth.* 1977;2:3-8.
3. Behar F, Magoora F: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet.* 1979;1:527-528.
4. Yaksh TL, Rudy TA: Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics since. 1976;192:1357-1358.
5. Yaksh TL: The spinal pharmacology of acutely and chronically administered. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7:356-36.
6. Cousin MJ, Mather LE: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology.* 1984;61:276-285.
7. Zaleta GE: Comparación de la dificultad técnica del bloqueo torácico vs lumbar para analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a mastectomía radical modificada. Tesis. México. 1999. PP: 9-11.
8. Miller RD: Anestesia. Vol 1. Ed.4ª. Ed. Hartcourt Brace de España. España. 1998. PP: 281-354.
9. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology.* 1984;60:448-454.
10. Jorgesen BC: CSF and plasma morphine after epidural and intrathecal application. *Anesthesiology.* 1981;55:714-715.
11. Fugarolas *et al*: Control del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest.* 1990;13:79-100.
12. Kaufman JJ: Microelectrometric measurement of the pKa's and partition narcotic and narcotics antagonists and their pH and temperature dependence. *J Med Chem.* 1975;18:647-655.
13. Hernández RM: Control del dolor postoperatorio en cirugía abdominal oncológica con morfina peridural. Estudio comparativo. Tesis. México. 1998. PP:8.
14. Gustafsson LL, *et al*: Adverse effects of epidural and intrathecal opiates report of a nationwide survey in Sweden. 1982;54:479-486.
15. Enid RK. *Et al*: Biphasic depression of ventilatory responses to CO2 following epidural morphine. *Anesthesiology.* 1983;58:418-427.
16. Eisenach JC, De Kock M, Klimsicha W: Alpha 2 adrenergic agonists for regional anaesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology.* 1996;85:655-74.

17. Petit J, Oksenhendler G, Colas G, Leroy A, Winckler C: Comparison of the effects of morphine, clonidine and a combination of morphine and clonidine administered epidurally for postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1989;71(3. A):A647.
18. Tamsen A, Gordh T: Clonidine is not neurotoxic. *Lancet*. 1984;2:876.
19. Tamsen A, Gordh T: Epidural clonidine produce analgesia (letter). *Lancet*. 1984;2:231-2.
20. Sandler AN: The role of clonidine and alpha 2 agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 1996;43(12):191-4.
21. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Lriferne JF, Saada M: Clonidine induce analgesia in postoperative patients epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology*. 1990;72:423-7.
22. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Intrathecal clonidine as a sol analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*. 1992;77:267-74.
23. De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenoso or epidural clonidine for intra-and postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1993;79:525-31.
24. Bernard JM, Kick O, Bonnet F: Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient controlled analgesia. *Anesth Analg*. 1995;81:706-12.
25. Castro MI, Eisenach JC: Pharmacokinetics and pharmacodynamic of intrathecal, epidural and intravenous clonidine in sheep. *Anesthesiology*. 1989;71:418-425.
26. Klimscha W, Tong C, Tommas E, Eisenach JC: Intrathecal clonidine and dexmedetomidine stimulate acetylcholine release from spinal cord dorsal horn in sheep: An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. 1995;83:A793.
27. Hood DD, Eisenach JC, Malla K, Tuttle R: The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans. *Anesthesiology*. 1995;A883.
28. Eisenach JC, Detweiler D, Hood DD: Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology*. 1993;78:277-287.
29. Eisenach JC, De kock M, Klimscha W: Alpha 2 adrenergic agonistd for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). Review Article. *Anesthesiology*. 1996;85:655-74.
30. Bonica JJ. The management of pain. 2ª ed, Ed. Lea Fobiger. Philadelphia. 1990.
31. Curso sobre dolor y fármacos. Analgésicos No Opioides. Módulo Importancia del dolor en medicina " Medida y Valoración de Dolor ". Escala de Dolor Verbal. Ed. Depto. Farmacología. Unidad de Farmacología Clínica. Fac. Med. UNAM. Méx. 1997. PP: 34, 37-38.
32. Pennon C, Ecoffey C, Cohen SE: Ventilatory effects of epidural clonidine. *Anesthesiology*. 1989;71(3):A649.

33. Ramsay, M.A.E., Savege, T.M., Simpson, B.R.J., Goodwin, R: controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *Br J Med.* 1974;2:656-9.
34. Jayr C. *Et al*: Postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology.* 1993;78(4):666-76.
35. Chaney M.A.: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth.* 1995;42(10):891-903.
36. Park J, Forrest J, Kolesar R, Bhola D, Beattie S, Chu C : Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Can J Anaesth.* 1996;43:900-6.