

121

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO
I. S. S. S. T. E.

CALIDAD ANESTESICA Y ANALGESICA DE LA
BUPIVACAINA - FENTANIL
CONTRA
BUPIVACAINA - CLONIDINA
EN EL ESPACIO SUBARACNOIDEO EN
HISTERECTOMIA ABDOMINAL

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DRA. ABRIL CELENE OCAMPO LOPEZ



ISSSTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

2002



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

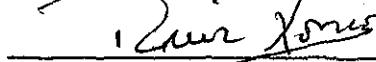
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

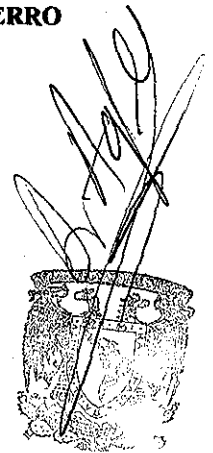
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

2000-2003

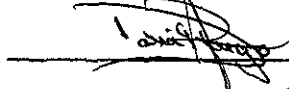
DR. ROBERTO CRUZ PONCE



JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. DALIA GRISEL PLIEGO FIGUEROA



JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

DR. GUSTAVO GARCIA CARDENAS



TITULAR DE CURSO

DRA. YAMEL FUENTES FERNANDEZ



TITULAR DE TESIS



DRA. ABRIL CELENE OCAMPO LOPEZ



I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

★ OCT. 2 2002 ★

DR DARIO FERNANDEZ F 2
JEFATURA DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

Una meta es más que un deseo,
Es más que un propósito.

Lograr una meta,
Es no sólo perseguir un fin,
Es tener la determinación de
Lograr algo específico y concreto.

Pero esto no sería completo sin el apoyo
de mis padres, que me dieron la vida y el
gran apoyo y paciencia que mi esposo me
otorga.

Por todo eso y más el logro de este
Triunfo se los dedico con todo mi amor.

COLABORADORES

Dra. Yamel Fuentes Fernández

Asesor de Tesis

Medico Anestesiólogo del Hospital

Dr. Darío Fernández Fierro. ISSSTE

Dra. Hilda Alquicira Flores

Medico anestesiólogo del Hospital

Dr. Darío Fernández Fierro. ISSSTE

Dra. Nieves Mercedes Chávez López

Medico Anestesiólogo del Hospital

Dr. Darío Fernández Fierro.

ISSSTE

Dra. Norma Maria Lozada Villalón

Medico Anestesiólogo del Hospital

Dr. Darío Fernández Fierro.

ISSSTE

Dra. Maria Angélica Moreno Carranza

Medico Anestesiólogo del Hospital

Dr. Darío Fernández Fierro . ISSSTE

Dra. Maria de los Ángeles Castro León

Medico Anestesiólogo del Hospital Dr.

Darío Fernández Fierro. ISSSTE

Dra. Rubi Reyes

Medico Anestesiólogo del Hospital Dr.

Darío Fernández Fierro . ISSSTE

INDICE

1. **.-RESUMEN**

2. **.-INTRODUCCION**

3. **.-MATERIAL Y METODOS**

4. **.-RESULTADOS**

5. **.-CONCLUSIONES**

6. **.-DISCUSION**

7. **.-REFERENCIAS**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Proponer una alternativa de manejo anestésico con los alfa-2 agonistas ya que potencializan los anestésicos locales y proporcionan mejor analgesia y sedación transoperatoria y postoperatoria que los opiáceos, con alteraciones cardiovasculares moderadas.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio longitudinal comparativo en el periodo del 1 de marzo del 2001 al 28 de febrero del 2002 en el Hospital del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro.

Sé evaluaron a 45 pacientes sometidas a histerectomía abdominal con bloqueo subaracnoideo, entre 30 y 70 años y con un ASA I-II. Se dividieron en tres grupos: grupo 1 (bupivacaína-clonidina), grupo 2 (bupivacaína-fentanil) y grupo testigo (bupivacaína), y se compararon los grados de analgesia, sedación, el estado cardiovascular y la duración del bloqueo.

RESULTADOS:

Existe una significativa diferencia estadística entre el grupo 1 y el 2 ($p < .001$) en las alteraciones producidas cardiovascularmente y en cuanto a la sedación. En la analgesia y prolongación del bloqueo se observa mejor eficacia con el grupo 1, aunque esto no fue significativo estadísticamente.

CONCLUSIONES:

Los resultados sugieren que los alfa-2 agonistas proporcionan mejor calidad anestésica y analgésica que los opiáceos, pero se deben manejar a dosis pequeñas de .5 mg/kg de peso a nivel subaracnoideo, para evitar las alteraciones hemodinámicas observadas.

SUMMARY

INTRODUCTION:

We propose an alternative the manage anesthetic with the alfa2-adrenoceptor agonists cause potentate the duration local anesthetic agents; moreover have potent analgesic and sedative effects intraoperative and postoperative without hemodynamic changes.

MATERIAL AND METHOD:

A compare cross-sectional study was carried out of one the March of 2001 to twenty eight of February at the Dr. Dario Fernandez Fierro, ISSSTE Hospital.

Forty-five patients were studied (group 1, n= 15; group 2, n=15 and group test, n=15) with an age de 30 an 70 years, with ASA I-II and undergoing abdominal gynecologic surgery. Group 1 (bupivacaine-clonidine), group 2 (bupivacaine-fentanyl) and group test (bupivacaine) compare analgesic , sedation, effects homodynamic and the duration blocks

RESULTS:

Exist difference grater statistics between group 1 and 2 ($p < .001$) at the homodynamic state y the sedation. On the analgesic y prolong block to observant better result at the group 1, at though it not significant statistics.

CONCLUSION:

The results surgery that the alpha 2 adrenoceptor agonists given better quality analgesic and anesthesia that the opioid, but a doses small from 0.5 mg/kg after intrathecal anesthesia, for prevent changes hemodynamic.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Los receptores alfa 2 adrenergicos se localizan en las terminaciones aferentes primarias de las neuronas en la lamina superficial de la medula espinal y dentro del núcleo cerebral a nivel presinaptico. (Referencia 1).

El mecanismo de acción de los fármacos agonistas alfa 2 adrenergicos selectivos, es estimular al receptor para activar una proteína G inhibitoria para la adenilato ciclasa, por lo tanto hay disminución de la formación de AMPc y de las proteínas designadas para la regulación de la fosforilación.

Además los alfa 2 estimulan la supresión de la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y por lo tanto hay inhibición de la secreción de neurotransmisores. (Referencia. 7).

Los agonistas alfa 2 adrenergicos se dividen en 3 grupos los feniletilamidas,

imidazoles y oxalazepinas. (Referencia 5)

La clonidina es una imidazolina sintetizada a principios del decenio de 1960,, producía vasoconstricción mediada por receptores alfa-adrenergicos. (Referencia 9).

Durante las pruebas clínicas del fármaco como descongestivo nasal local, se encontró que producía alteraciones hemodinámicas, sedación y analgesia.

El efecto de sedación esta dado en el locus cerebelos y su efecto analgésico es más potente que el de la morfina, aunque la acción más impresionante en el sistema nervioso central es la habilidad de reducir requerimientos anestésicos al potencializar la duración de los anestésicos locales. (Referencia 5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La analgesia que producen es primeramente por la intensificación de los anestésicos locales, pero también por estimulación de los receptores alfa 2 adrenergicos con la noradrenalina, que ocasionan bloqueo de la conducción de las fibras C y A, por incremento de la conductancia al K en las neuronas. (Referencia 1)

La fórmula estructural de la clonidina es la siguiente (Figura 1):

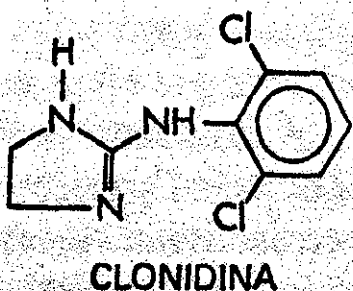


FIGURA 1. - ESTRUCTURA DE LA CLONIDINA

En situaciones de estrés reduce la respuesta neurohormonal secundaria a hiperactivación simpaticoadrenal.

La clonidina reduce el consumo miocárdico de oxígeno, aumenta el flujo sanguíneo coronario y el gasto cardiaco. Se ha documentado un efecto antiarrítmico.

También inhibe la secreción de insulina por una acción directa sobre las células de los islotes de Langerhans.

La vida media de eliminación de la clonidina está entre 6 y 24 horas con un promedio de 12 horas y aproximadamente se metaboliza 50% de la droga en el hígado a metabolitos inactivos, mientras el resto se excreta inalterado por el riñón. (referencia 9)

Sus efectos secundarios son la hipotensión y la bradicardia por la reducción de las resistencias periféricas al inhibir la función simpática (al disminuir la liberación de noradrenalina en terminaciones nerviosas o al aumentar la liberación del factor relajante derivado del endotelio) y la potencialización parasimpática (aumenta las concentraciones de acetilcolina.) (referencia 4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los opióideas son fármacos clasificados como narcóticos.

La palabra opio, por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera *Papaver Somniferum*.

La palabra Endorfina es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, dinorfinas y beta-endorfinas.

El término Narcótico deriva de la palabra griega que significa "estupor". (referencia 9)

Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga el empleo del opio en Europa después de haber caído en el desfavor a causa de su toxicidad. Hacia mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia.

Los opioides son sustancias ansiolíticas y analgésicas que se clasifican en naturales, semisintéticos y sintéticos.

El fentanil es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas y que tiene como mecanismo de acción disminuir el calcio en la terminación nerviosa disminuyendo la liberación del neurotransmisor.

Es primordialmente un agonista M, y se estima que es 80 veces más potente que la morfina como analgésico, pero también tiene agonismo sobre los receptores K. Su estructura química es la siguiente (Figura 2):

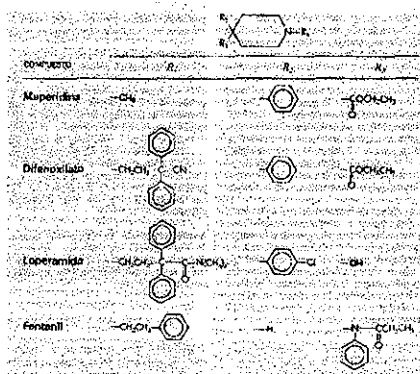


FIGURA 2. ESTRUCTURA DEL FENTANIL

Como efecto secundario causa depresión respiratoria y retención urinaria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOS

El estudio fue transversal, observacional y comparativo.

Todas las pacientes contaron con diagnóstico de miomatosis uterina de pequeños y medianos elementos, atendidos por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital DR. Darío Fernández Fierro del ISSSTE en la ciudad de México DF, durante el periodo del 1 de marzo del 2001 al 28 de febrero del 2002.

Se realizo en 45 mujeres entre 30 y 80 años, ASA I y II, con un peso de 50 a 80 kg y que aceptaron ser manejadas con bloqueo subaracnoideo.

Se excluyeron mujeres que rechazaron ser manejadas con bloqueo subaracnoideo, y pacientes con alguna cardiopatía descontrolada.

Se eliminaron pacientes que requirieron cambio de técnica anestésica.

Las pacientes fueron sometidas a un monitoreo tipo I (presión arterial, ECG, oximetría de pulso, y frecuencia respiratoria)

Todas las pacientes recibieron oxigeno por puntas nasales a 3 lts. por minuto y a una Fio2 al 33%.

No se utilizo ninguna premedicación.

Las pacientes fueron sometidas a histerectomía abdominal total bajo la siguiente técnica anestésica:

Se formaron 3 grupos:

Grupo 1 formado por 15 pacientes que se manejaron con bloqueo subaracnoideo a nivel de L2-L3 y en el cual se utilizo Bupivacaina pesada al 5% a dosis de .2-.3 MG /kg de peso y clonidina a 0.8-1 mcg / kg de peso.

Grupo 2 formado por 15 pacientes que se manejaron con bloque subaracnoideo a nivel de L2-L3 y en el cual se utilizo Bupivacaina pesada al 5% a dosis de .2-.3 Mg. /kg de peso y fentanil a .5 Mcg / kg de peso.

Grupo testigo formado por 15 pacientes que se manejaron con bloqueo subaracnoideo a nivel L2-L3 y en el cual se utilizo solo Bupivacaina pesada al 5 % a dosis de .2-.3 Mg. /kg de peso.

Se valoraron variables como el tiempo de instalación del bloqueo, duración del bloqueo a las 2 horas de aplicada la anestesia (Escala 1), grado de sedación (Escala 2), grado de analgesia (Figura 3) a las 3 y 10 horas de aplicada la anestesia y los cambios cardiovasculares a través de la medición de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca a los 15 , 30 , 45, 60, 90, 120 , 180 , 240 , 300 , 360 , 420 , 480 , 540 y 600 min. , después de aplicada la técnica anestésica.

**ESCALA 1
DE BROMAGE**

I.-Bloqueo instalado, nula movilidad muscular.

II.-Sensibilidad y fuerza muscular disminuida (mueve los Pies)

III.-Sensibilidad presente, pero fuerza muscular disminuida (mueve hasta las rodillas)

IV.-Sensibilidad y fuerza muscular normales.

**ESCALA 2
VALORACIÓN DE LA SEDACIÓN**

0 (Nula) Paciente despierto

1 (Ligera) Somnolencia ocasional, se le despierta con facilidad

2 (moderada) Frecuentemente dormido, se le despierta con Facilidad.

3 (Importante) Somnoliento, difícil de despertar.

S (Nula) Sueño normal,

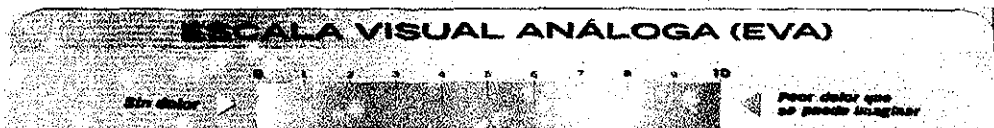


FIGURA 3. -ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR

Después de la cirugía, los pacientes fueron trasladados a la sala de recuperación, donde se continuaron evaluando todas las variables incluidas en el estudio.

Se realizó estadística descriptiva con análisis de frecuencias y la χ^2 . El nivel de significancia fue < 0.05 - < 0.001 bimarginal.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

RESULTADOS

Las 45 pacientes sometidas a histerectomía abdominal bajo una técnica anestésica regional fueron comparadas en cuanto a edad, peso, estatura, estado físico y duración de la cirugía sin mostrar diferencias significativas (Tabla 1)

TABLA 1. DATOS DEMOGRAFICOS

VARIABLES DEMOGRAFICAS	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
EDAD (Años)	31-63 (47)	36-68 (52)	30-63 (46.5)
PESO (Kg)	60-74 (67)	56-80 (68)	50-70 (60)
ESTATURA (Cm)	154-158 (156)	152-158 (155)	154-162 (158)
ESTADO FISICO	ASA I-II	ASA I-II	ASA I-II
DURACIÓN DE CIRUGÍA (min.)	105-200 (152.5)	80-162 (121)	120-180 (150)

El bloqueo se instaló en todas las pacientes en menos de 2 minutos aunque el grupo 2 mostró una más rápida instalación que fue del 93.3 % que el grupo 1 y 3 que fue de 53.3 % ($p < 0.05$).

La calidad del bloqueo demostró que el grupo 1, seguía manteniendo un bromaje I-II a las 2 horas de administrada la dosis anestésica, que equivale al 86.6% de los pacientes, mientras que el grupo 2, fue de tan solo 66.6% y por último en el grupo 3, fue de 53.3 %.

Esto nos permite concluir que la utilización de la clonidina en adicción con un anestésico local, nos proporciona mejor calidad en nuestra técnica anestésica.

En cuanto a la sedación podemos concluir que el 100% de los pacientes del grupo 1 la presentaron ($p < 0.001$), mientras que en el grupo 2 solo en 13.3% .

Del grupo 3 ningún paciente presenta datos de sedación, por lo que fue necesario administrar dosis de midazolam a dosis de 50 Mcg / kg de peso.

En cuanto a la analgesia pudimos observar que el 80% del grupo 1 la presentaron por más de 3 hrs. ($p < 0.05$), mientras el grupo 2 sólo el 46.6 % y el grupo 3 tan solo el 6.6 %.

Además también fue posible comprobar que la analgesia postoperatoria con la clonidina dura aproximadamente de 6 a 10 horas después de administrada con una duración media de 8 horas,

mientras con el fentanil la duración de la analgesia solo fue de 2 a 4 horas con una media de 3 horas y en el grupo testigo solo se observa una analgesia de 2.5 horas.

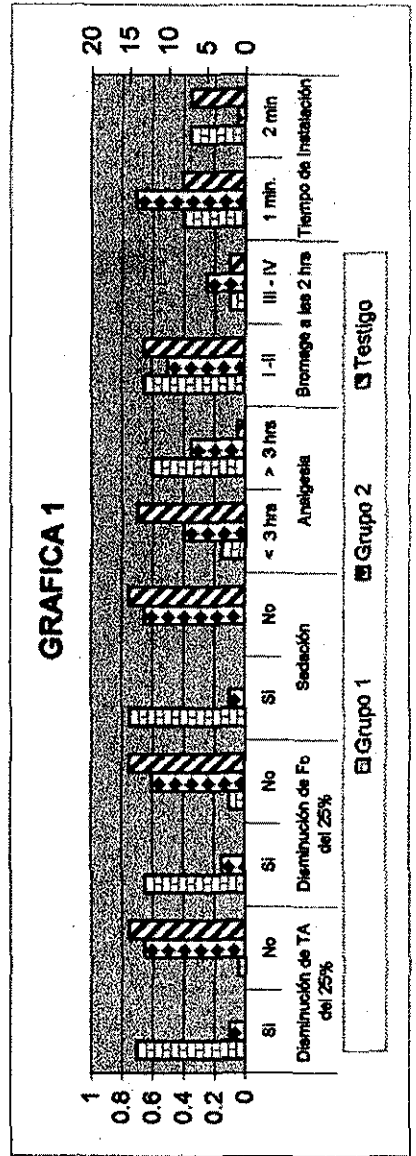
En cuanto a los cambios que se presentaron en el estado cardiovascular nosotros pudimos demostrar que en el grupo 1 el 93.3 % de los pacientes si presentaron una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca de más del 25 % de sus básicas por lo que fue necesaria la administración de atropina y efedrina en el 66.6 % de las pacientes de este grupo siendo significativos estadísticamente ($p < 0.05$); en cambio en el grupo 2 solo el 13.3 % presentaron disminución de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca y en el grupo 3 ningún paciente presentó disminución de la tensión arterial ni de la frecuencia cardiaca (Cuadro 1 y Grafica 1)

Cuadro 1.- Resultados de la Comparación entre Clonidina y Fentanil

	Disminución de TA del 25%		Disminución de Fc del 25%		Sedación		Analgésia		Bromaje a las 2 hrs		Tiempo de Instalación	
	Si	No	Si	No	Si	No	< 3 hrs	> 3 hrs	I-II	III-IV	1 min.	2 min
Grupo 1	14	1	13	2	15	0	3	12	13	2	8	7
Grupo 2	2	13	3	12	2	13	8	7	10	5	14	1
Testigo	0	15	0	15	0	15	14	1	13	2	8	7

Grupo 1 =	Bupivacaina-Clonidina
Grupo 2 =	Bupivacaina-Fentanil
Testigo =	Control-Bupivacaina

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



A nivel cardiovascular en el grupo 1 las tensiones arteriales medias no disminuyeron de 70 mmHg, por lo que se mantuvo una adecuada oxigenación tisular en órganos vitales (cerebro, corazón y riñón) y se pudo lograr una hipotensión segura, que es fácil de revertir con la administración de volumen y efedrina.

Las ventajas que nosotros pudimos observar, fue la disminución de hemorragia transoperatoria lo que permitió tener una mejor visualización del campo quirúrgico con lo que se facilito la cirugía. y se disminuyo la incidencia de transfusión de sangre o productos hematológicos.

En el grupo 1 los sangrados fueron de 300-600 ml con una media de 450ml, mientras en el grupo 2 los sangrados fueron de 300-900 ml con una media de 600ml y en el grupo 3 el sangrado fue de 400-1000 ml con una media de 800ml.

Por lo que podemos resumir que nuestra técnica anestésica nos proporciona una mejor calidad del bloque, nos brinda sedación, analgesia transoperatoria y postoperatoria , mucho mejor que los opioides y sobre todo que sus cambios cardiovasculares, se pueden utilizar en beneficio para disminuir el sangrado transoperatorio.

También recordemos que el bloqueo regional es una técnica que brinda mayor control sobre la modulación de la respuesta neuroendocrina al trauma .

Pero lo más importante es que se ha observado que la clonidina inhibe la actividad simpaticoadrenal ; alterando la secreción de ACTH , por lo tanto disminuyen las concentraciones de Cortisol y la excreción de nitrógeno; y además disminuye la secreción de insulina por lo tanto previene las hiperglicemias.

CONCLUSIONES

Fue posible determinar que la clonidina a dosis de 0.8 - 1 Mcg / kg más bupivacaina a nivel subaracnoideo disminuye la presión arterial y la frecuencia cardiaca en un 28% de las cifras básicas de los pacientes; que el fentanil a dosis de .5Mcg / kg más bupivacaina a nivel subaracnoideo tan solo disminuye el 12 % y que la bupivacaina solo disminuye el 8%.

TABLA 2. - EFECTOS SOBRE LA TENSION ARTERIAL Y LA DURACION DE LA ANALGESIA CON CLONIDINA Y FENTANIL EN EL BLOQUEO SUBARACNOIDEO

GRUPO	DOSIS (Mcg)	# DE PACIENTES	DURACION DE ANALGESIA (h)	MÁXIMA DISMINUCIÓN DE T.A. Y F.C.(%)
GRUPO 1 (Bupi-Cloni)	0.8-1	15	6-10	28
GRUPO 2 (Bupifenta)	0.5	15	2-4	12
GRUPO 3 (Bupivacaina)	200-300	15	2.5	8

Nuestro estudio nos permite concluir que la calidad anestésica y analgésica es mucho mejor con la clonidina que con el fentanil, pero los cambios cardiovasculares que este medicamento produce son significativos

estadísticamente, pero si observamos ningún paciente presento presiones arteriales medias menores de 65 mmHg, lo que nos lleva a decir que nuestra irrigación y oxigenación de órganos no se ve afectada.

Podemos concluir que la técnica propuesta es una buena opción y que la hipotensión que se presenta se puede manejar como hipotensión controlada y que nos permitió tener menor sangrado transoperatorio.

También es importante recordar que nos disminuye la respuesta neuroendocrina al trauma de una manera más efectiva.

Por todo lo presentado y estudiado nosotros recomendamos realizar nuevos estudios en los cuales se buscara la dosis de clonidina en la cual los cambios cardiovasculares no fueran tan significativos, pero que nos brindaran todas sus demás ventajas..

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que los opioides y los agonistas alfa 2 adrenergicos producen sedación y analgesia cuando se administran por vía espinal.

Además se ha observado que pueden agregarse a otras drogas anestésicas, no sólo para prolongar la duración del bloqueo, sino también para proporcionar analgesia espinal postoperatoria.

Son varios los estudios que se han realizado para evaluar los efectos de ambos grupos de medicamentos pero no por la vía subaracnoidea.

Se han utilizado ampliamente para el manejo del dolor crónico por vía epidural, sobre todo los agonistas alfa 2 adrenergicos en pacientes que han desarrollado tolerancia a los anestésicos locales y a los opioides.

Ha sido posible comprobar que ambos son eficaces, pero sus efectos secundarios no han permitido su aplicación tan frecuentemente como con otros medicamentos.

Las dosis seguras para evitar sus efectos secundarios varían en las literaturas reportadas, pero nosotros podemos sugerir que la vía subaracnoidea están segura como la epidural para el uso de estos fármacos si no se sobrepasa la dosis de .5 Mg/ kg de peso para la clonidina y de .5 Mcg/kg de peso para el fentanil.

Es importante evaluar la calidad de anestesia y analgesia de ambos medicamentos antes de decidir los anestésicos que se desean utilizar.

REFERENCIAS

Muy ciertamente el Fentanyl se utiliza en mayor numero de casos, por que causa menos cambios cardiovasculares (hipotensión y bradicardia) que la clonidina, pero recordemos que la depresión respiratoria y la retención urinaria causadas por estos fármacos es más importante que con los alfa 2 agonistas.

Además el grado de sedación que producen los alfa 2 agonistas es más intensa y duradera.

Los cambios cardiovasculares observados en estudios previos demostraron que los agonistas alfa 2 adrenergicos disminuyen la presión arterial de un 13 a un 25 % y el GC en un 10 a 16%.

1. - Anesthesiology
1996, vol. 85 ,Pag. 655-74
Alfa-2 Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia.

2. - Anesthesiology 1994, Vol. 81,
#3, Pag.591
Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in Humans a dose- response study.

3. - Anesthesia and Analgesia
1997, vol. 84, Pag. 1323-8
Postoperative Epidural Infusion: A Randomized, Double Blind, Dose-Finding Trial of clonidine in Combination with Bupivacaine And Fentanyl.

4. - Anesthesia and Analgesia

1995, Vol.80, # 2, Pag.322

Hemodynamic and Analgesic effects of Clonidine added Repetitively to continuous Epidural and Spinal Blocks.

5.- British journal of

anaesthesia, 1993, Vol 71, #1 .

Alfa-2 adrenoceptor agonists and anaesthesia

6.-British journal of

anaesthesia, 1993, vol.71, # 5, Pag. 661

Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine And intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients Undergoing total hip replacement.

7. Enciclopedia medico-quirurgica

36-365-A-10

J.P. Affray , V.fulachier.

8. -Anestesia.

Ronald D. Miller ,Vol. I,

Segunda Edición.

9.-Las bases farmacológicas de la

terapéutica

Goodman y Gildman

Novena Edición.