



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

**“EFICACIA DE LA ANESTESIA PERIDURAL CON ROPIVACAINA
VERSUS ROPIVACAINA MÁS CLONIDINA EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGIA ORTOPEDICA EN EL HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PEMEX”**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA BELÉN CERDA ZARAGOZA

ASESORES:

Dr. León Opalín Guzmán

Dr. Arturo Silva Jiménez

Dra. Dulce Alejandra Balandrán Duarte

MEXICO, DF. 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR JAIME ELOY ESTEBAN VAZ
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÒLEOS MEXICANOS

DRA MARTHA LAURA CRUZ ISLAS
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÒN.

DR ARTURO SILVA JIMENEZ.
JEFE DE SERVICIO, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÒN EN
ANESTESIOLOGÌA.

DR. LEÒN OPALÌN GUZMÀN
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÌA Y ASESOR DE
TESIS

DRA. DULCE ALEJANDRA BALANDRAN DUARTE
MÈDICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÙBLICA

DEDICATORÍA:

Este trabajo está dedicado con todo mi amor a mis padres Adán y Rosario, quienes son mi fortaleza y a quienes debo gran parte de lo que soy, y a mis hermanas; Fabiola, Erika y Daniela quienes han sido un apoyo inigualable.

AGRADECIMIENTO:

Quiero darle gracias a Dios primero de nada por permitirme existir, por el maravilloso don de la vida, por ver, pensar, sentir, escuchar, hablar, por darme la oportunidad de realizarme profesionalmente.

Gracias a mis padres por su esfuerzo, sacrificio, entusiasmo, consejos, sus regaños, pero más por su amor, su apoyo incondicional, por darme la estabilidad emocional, económica y sentimental, para poder llegar hasta este logro, que definitivamente no hubiese podido ser realidad sin ustedes. Gracias por darme la posibilidad de que de mi boca salga esa palabra, FAMILIA.

Papá y mamá siempre serán mi inspiración para alcanzar mis metas, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo tiene una recompensa. A mis hermanas Fabiola, Erika y Daniela, porque a pesar de la distancia, el ánimo, apoyo y alegría que me brindan me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

De igual manera mi más sincero agradecimiento al Dr. Arturo Silva, jefe del servicio y, al Dr. Guillermo Castillo, quienes debo el realizar la especialidad en un hospital tan prestigioso como lo es el Hospital Central Norte de Pemex.

Un agradecimiento especial al Dr. León Opalín Guzmán, mi asesor de tesis, por la colaboración, paciencia y apoyo brindados desde siempre y sobre todo por esa gran amistad que me brindó y me brinda, por escucharme y aconsejarme siempre, al Dr. Francisco Javier Morales, por brindarme su ayuda cuando más la necesitaba, por ser una persona con la que puedo contar siempre, por el cariño que me brinda y los ánimos que me da, por su valiosa amistad, al Dr. Héctor Valdés Pecero por los momentos en los que más que un profesor se comportó como un amigo, por su inigualable forma de animarme cuando más lo necesite. Gracias los llevare siempre en mi corazón.

Un agradecimiento además al Dr. Tomas Martínez, el Dr. Francisco Alonso, al Dr. Gabriel Olvera, al Dr. Iván Urbieto, a la Dra. Maria Esther Paredes, a la Dra. Roxana Rodríguez, y al Dr. Eduardo Berra, por su apoyo, ánimo, cariño, por compartir conmigo muchos momentos tanto alegres como tristes. Gracias por sus enseñanzas y que Dios los bendiga.

A todos mis amigos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todo las circunstancias posibles, también son parte de esta alegría.

A Arely Seir y a Violeta, por ser las amigas incondicionales que estuvieron siempre a mi lado, porque en su compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

A todos mis amigos residentes por tener siempre tendida su mano amiga, por escucharme, darme animo, en fin, por darme cariño y amistad desde el día en que los conocí.

También a todo el personal del Hospital Central Norte ya que dentro de los ámbitos que a cada uno le competen me han colaborado sin ponerme ningún impedimento, al contrario, me han brindado siempre una sonrisa y su amistad.

Y a todos aquellos, que han quedado en los recintos más escondidos de mi memoria, pero que fueron participes en cincelar a esta persona, Gracias y que Dios los bendiga.

PETROLEOS MEXICANOS
DIRECCIÓN DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

I. TÍTULO:

**EFICACIA DE LA ANESTESIA PERIDURAL CON ROPIVACAÍNA VERSUS.
ROPIVACAÍNA MÁS CLONIDINA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA
ORTOPÉDICA EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Gabriela Belén Cerda Zaragoza

DOMICILIO: Av. Renacimiento 368. Edificio B, Dpto. 404. Col. San Bartolo, CP. 02710,
Delegación Azcapotzalco

Correo electrónico: gaby_150381@hotmail.com

ASESORES:

ASESOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. León Opalin Guzmán
Médico Adscrito del servicio de Anestesiología, Hospital Central Norte

ASESOR DE TESIS: Dr. Arturo Silva Jiménez
Jefe del servicio de Anestesiología del HCN PEMEX.

ASESOR ESTADÍSTICO: Dra. Dulce Alejandra Balandrán Duarte
Medico del Instituto Nacional de Salud Publica.

ÍNDICE

	PAGINA
I. TÍTULO	7
II. INTRODUCCIÓN	8
III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	10
IV. JUSTIFICACIÓN	10
V. MARCO TEÓRICO	10
a. ANTECEDENTES	10
b. ROPIVACAÍNA	13
c. CLONIDINA	16
i. FARMACOCINÉTICA	20
ii. FARMACODINAMIA	21
iii. USOS	23
iv. EFECTOS SECUNDARIOS	25
VI. HIPÓTESIS	25
VII. OBJETIVO GENERAL	25
VIII. OBJETIVOS PARTICULARES	26
IX. MATERIAL Y MÉTODOS	26
a. TIPO DE ESTUDIO	26
b. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	26
c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
e. DEFINICIÓN DE VARIABLES	27
f. PROCEDIMIENTO	30
g. ANÁLISIS	31
X. RESULTADOS	34
XI. DISCUSIÓN	43
XII. CONCLUSIONES	45
XII ANEXOS	46
XII BIBLIOGRAFÍA	49

II.- INTRODUCCIÓN:

Como se sabe la anestesia regional epidural desde su introducción ha demostrado un gran nivel de eficacia como técnica anestésica. Caracterizada por un nivel predecible de bloqueo, hoy en día es la técnica que más frecuentemente se utiliza en cirugías de abdomen inferior, urología y cirugía de miembros inferiores.

La cirugía ortopédica de extremidades inferiores es un procedimiento el cual es común en la población de pacientes del Hospital central Norte de Pemex.

La cirugía ortopédica de extremidades inferiores se encuentra dentro del tipo de cirugía que cursa con un alto grado de dolor durante el periodo postoperatorio, siendo de gran utilidad el manejo del dolor agudo mediante anestesia peridural y la recuperación del bloqueo motor.

Una de las principales finalidades de la anestesia peridural es lograr un mejor confort quirúrgico del paciente, limitaciones de las complicaciones, así como una mejor relación entre la técnica quirúrgica y anestésica. Esto ha dado lugar a la combinación de fármacos, en cuyos resultados se espere obtener una sumatoria de efectos sinérgicos y aditivos.

En la anestesia peridural, es de suma importancia utilizar el medicamento o una combinación de estos para que brinde una mayor duración del efecto con un mínimo de efectos colaterales y por ende, un riesgo bajo de toxicidad.

Numerosos estudios han demostrado la elevada eficacia de la anestesia regional peridural en la práctica clínica. Entre ellos, se ha reportado que la combinación de clonidina con los anestésicos locales ha logrado un mejor control en el tratamiento del dolor quirúrgico; en tanto, esta combinación es dependiente de la dosis, por lo cual, los efectos hemodinámicos y efectos supra espinales estarían en relación directa a la disminución o aumento de la dosis respectiva.

La combinación de clonidina y Ropivacaína a dosis de 1mcg/kg y 1-2 mgs/kg, respectivamente, también ha permitido mostrar la eficacia del efecto anestésico. Esta eficacia se traduce básicamente a la prolongación de la duración de la analgesia y disminución del requerimiento analgésico postoperatorio.

Si bien la utilidad clínica del manejo analgésico a través de la combinación de fármacos se evidencia en reportes de diversos estudios; en países de desarrollo, particularmente, como el nuestro, estos estudios aun son escasos. Entre estas asociaciones. Es por ello que esta investigación consiste en establecer la combinación de fármacos que cumpla mejor con este propósito en el tipo de cirugía planteada.

III.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Tendrán los pacientes sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores manejados con Ropivacaína al .75% mas clonidina vía peridural un mejor bloqueo sensitivo y mayor analgesia postoperatoria que los pacientes manejados con Ropivacaína al .75% solamente?.

IV.- JUSTIFICACIÓN

Dado que la cirugía ortopédica de extremidades inferiores es una cirugía común en el Hospital Central Norte de Pemex, se ha planteado la importancia de llevar a cabo un manejo adecuado y eficaz del dolor agudo que se presenta en el transcurso del periodo postoperatorio, así como la recuperación del bloqueo motor, disminuyendo la estancia intrahospitalaria reduciendo los costos por atención en dichos pacientes.

La utilidad del manejo anestésico a través de la combinación de fármacos se evidencia en reportes de diversos estudios, en países en desarrollo, particularmente como el nuestro; estos estudios son escasos. Entre estas asociaciones no se ha demostrado el efecto analgésico peridural con la combinación de clonidina, por lo cual, la finalidad del presente estudio es evaluar la eficacia analgésica de la clonidina en combinación con Ropivacaína considerando sus efectos sumatorios y la disminución de los efectos colaterales.

V.-MARCO TEÒRICO:

a) ANTECEDENTES

El alcaloide activo de *Erythroxylum coca*, la planta sagrada de los Incas, fue aislado por Nieman en 1860 y denominado cocaína. Carl Koller, basado en la información del uso de cocaína por Schroff, Demarle, Fauvel y Anrep quienes habían usado la nueva droga para anestesiar la lengua, laringe y la uretra, obtuvo cristales de cocaína de Sigmund Freud y envió sus resultados con el uso de cocaína tópica para insensibilizar la córnea al congreso de oftalmología en Alemania en 1884. Un año después Halsted informó sus resultados con cocaína en bloqueos nerviosos periféricos para cirugía menor, ese mismo año Corning la inyectó en el espacio extradural y Augusto Bier en 1898 la utilizó por vía subaracnoidea. ^{1,2}

Poco después de la introducción de elixires y tónicos con cocaína en la práctica clínica se reconocieron sus deletéreos efectos físicos y sociales³, fue entonces cuando se inició la búsqueda de anestésicos locales menos tóxicos, búsqueda que ha sido motivo de investigación permanente en este campo.

En 1890 se sintetizó la benzocaína y a ésta le siguieron varios descubrimientos hasta que en 1943 Lofgreen descubrió la lidocaína que se introdujo en clínica en 1947. No obstante que la lidocaína es el anestésico local más seguro y versátil que haya existido hasta la actualidad, su perfil no cubre las necesidades de un gran número de cirugías por lo que la síntesis de la familia de la mepivacaína en 1956 y su uso clínico en la década de los 60s revolucionó la anestesia regional.

En 1963 apareció la bupivacaína y en 1971 la etidocaína. En 1979 se publicó una editorial de Albright en *Anesthesiology* ⁴, la cual fue motivada por el informe de un enfermo, que tuvo para cardíaco súbito después de anestesia caudal con etidocaína⁵, en la que revisó los 6 casos conocidos de arritmias ventriculares y crisis convulsivas fatales durante anestesia regional con anestésicos locales de larga duración inyectados accidentalmente en el torrente vascular. En el Reino Unido también se informaron 5 muertes después de anestesia regional intravenosa relacionadas con bupivacaína y fallas del torniquete⁶. La editorial de Albright llamó poderosamente la atención de clínicos e investigadores originando una serie de estudios encaminados a determinar la toxicidad real de estas drogas, muy en especial de la bupivacaína. Esto incrementó los estudios farmacocinéticos en busca de un anestésico local con perfil semejante a bupivacaína pero con un amplio margen de seguridad. Fue así como se abrió una brecha no solo para el descubrimiento de nuevas drogas, sino para conocer cuál de los anestésicos locales disponibles tiene el mejor margen de seguridad para un procedimiento dado y cuál bloqueo neural está asociado con un mejor margen de seguridad con un determinado anestésico local ⁷.

Los anestésicos locales se agrupan en dos tipos químicos: el grupo amino-éster y el grupo amino-amida. En términos generales, la toxicidad de los anestésicos locales sobre el sistema nervioso central y el miocardio están en relación directa de su potencia analgésica. Como se mencionó antes, esta toxicidad fue el motivo primordial que generó el desarrollo de nuevas moléculas entre las cuales se encuentra la propilropivacaína⁸⁻¹⁰, que con un perfil muy semejante a la bupivacaína, pero con menor efecto neuro y cardiotoxico, fue recientemente liberada al mercado anglosajón como ropivacaína.

La introducción de ropivacaína vino a satisfacer la necesidad de un anestésico local de rápido inicio de acción, de duración prolongada y con un perfil de toxicidad mucho más aceptable que todos los anestésicos locales hasta ahora disponibles – excepto lidocaína - además de producir mayor bloqueo diferencial (bloqueo sensitivo más pronunciado que el bloqueo motor) que otros anestésicos locales con un perfil semejante. Aunque ropivacaína fue identificada como anestésico local por Ekenstam en 1957¹¹, fue hasta la década de los 80s que se reiniciaron las investigaciones con estudios básicos en animales realizados en Europa^{8, 10, 12-15}, que fueron seguidos por otros investigadores que realizaron protocolos en animales, en tejidos y en humanos tanto en Europa como en Estados Unidos de Norteamérica¹⁶⁻¹⁹. En 1995 Rudolph H. De Jong fue galardonado con la conferencia “Gaston labat” de la American Society of Regional Anestesia la cual tituló “Ropivacaine. White Knight or dark horse”²⁰, en la que hizo una revisión de los aspectos básicos de esta novedosa droga finalizando su conferencia con un curioso comentario sobre las posibilidades de que ropivacaína pudiera eventualmente substituir a bupivacaína, “Ropivacaína no ha salido del arrancadero en esta carrera y S-bupivacaína pudiera aún ser acicalada para correr como el caballo negro en esta competencia; su cadena lateral butílica compite con la cola propílica de ropivacaína y es la determinante farmacológica de mayor potencia y duración del bloqueo. La inherente toxicidad enantiomérica de ambas drogas eventualmente determinará cual de estos dos S-enantiómeros será el corredor frontal, y cual de ellos llenará un lugar en la práctica o perderá la carrera para ser enviado a los pastizales”.

b) ROPIVACAÍNA:

La ropivacaína es de los más nuevos anestésicos locales de la familia de la mepivacaína, miembro de la clase amino-amida, aprobado en algunos países anglosajones para su uso epidural, por infiltración local y en bloqueos de nervios periféricos. La diferencia estructural con bupivacaína estriba en que el grupo butil está sustituido por un grupo propil y está preparada como un isómero S (levoisómero) en lugar de una mezcla

racémica, diferencia que la hacen menos liposoluble y de menor toxicidad. Tiene pureza enantiomérica del 99.5% y se prepara por alquilación del S-enantiómero del ácido dibenzoil-L-tartárico¹⁰. A 25°C, la ropivacaína HCl, tiene una solubilidad de 53.8 mg/mL en agua, un rango de distribución entre n-octanol y fosfato buffer a pH de 7.4 de 141 y un pKa de 8.07 en solución 0.1 M de KCl. El R-enantiómero de bupivacaína es más cardiotóxico que el S-isómero²¹⁻²⁵. La importancia de contar con anestésicos locales S-isoméricos estriba en su menor toxicidad aunque su producción es más costosa. La ropivacaína se absorbe sistémicamente después de ser aplicada en el espacio epidural en forma muy semejante a bupivacaína, su unión a proteínas plasmáticas es alta, 94% a 96%, y la mayor parte de esta unión se asocia con la α 1-ácido glicoproteína^{14,20,23,26}, tiene un volumen de distribución aproximado de 60L.

La biotransformación en humanos es primordialmente por hidroxilación aromática. Como todos los anestésicos locales tipo amida²⁷, la ropivacaína se elimina primordialmente por metabolismo hepático a través del sistema de citocromo P450 1^a y 3^a y sólo el 1% es eliminado sin cambio a través de la orina. Se han encontrado 10 metabolitos de ropivacaína formados en los microsomas hepáticos humanos, de los cuales cuatro son los más importantes totalizando el 86-95%; de los metabolitos que se identificaron como 3-OH-ropivacaína, 4-OH-ropivacaína, 2-OH-metil-ropivacaína y el metabolito principal 2',6'-pipecoloxidida (PPX)^{28,29}. El 37% de la dosis administrada se elimina por la orina como 3-OH-ropivacaína y solo un 3% del metabolito principal PPX es encontrado en la orina³⁰. La vida media de ropivacaína después de administración epidural e intravenosa es de 5 hrs. y de 2 hrs. respectivamente.

La efectividad analgésica de ropivacaína ha sido demostrada en múltiples especies animales habiéndose encontrado diferencias entre las mismas. En el animal intacto tiene potencia menor que la bupivacaína¹², en el ciático de ratas las concentraciones de 0.5% y 0.75% de ropivacaína tiene una latencia y duración del bloqueo motor discretamente más breves¹⁶. El bloqueo motor con ropivacaína siempre fue de menor duración^{12,16,31}.

En contraste con todos los anestésicos locales inyectados en concentraciones anestésicas – excepto cocaína -, la ropivacaína aplicada localmente produce vasoconstricción dosis-dependiente en la microcirculación subcutánea, en las arteriolas y vénulas epidurales y de la piamadre y disminuye el flujo sanguíneo de la médula espinal. Desde la evaluación clínica inicial de ropivacaína por Akerman^{8,10}, se sugirió un efecto cutáneo vasoconstrictor al observar palidez de la piel después de inyección subcutánea en humanos. Cederholm y su grupo también demostraron efectos vasoconstrictores con ropivacaína en diferentes concentraciones³². Un estudio *in vitro* mostró vasoconstricción arterio-venosa femoral³³. Los cambios vasculares inducidos por ropivacaína y bupivacaína aplicadas tópicamente en la piamadre espinal fueron estudiados por este mismo grupo de

investigadores³⁴ en 14 perros anestesiados, observándose que la ropivacaína produjo vasoconstricción significativa de las grandes y pequeñas arteriolas y vénulas mientras que la bupivacaína dilató estos vasos de la piamadre, ambos anestésicos locales actuaron de una manera dosis-dependiente.

Los efectos de ropivacaína sobre los vasos útero-placentarios fueron estudiados por Santos y su grupo³⁵ quienes mostraron que no alteraron el flujo sanguíneo en ovejas embarazadas ni produjeron deterioro de las condiciones de los fetos. No se conoce el o los mecanismos de esta reacción vasoconstrictiva a la ropivacaína y se ha especulado un posible mecanismo que incluya la activación directa del músculo de los vasos pre y postcapilares y/o la liberación directa de sustancias vasoactivas³⁶⁻³⁹.

La importancia clínica de los efectos vasoespásticos de la ropivacaína estriba en que al disminuir el flujo sanguíneo disminuye el recambio vascular y prolonga el tiempo en que el anestésico local permanece en concentración suficiente para producir analgesia / anestesia prolongada sin que sea necesario agregar vasoconstrictores, de hecho, se ha encontrado que añadir adrenalina no prolonga el efecto anestésico de ropivacaína⁴⁰⁻⁴¹.

Los anestésicos locales tienen cuatro formas de alterar al sistema cardiovascular: 1) un efecto regional debido al bloqueo de las fibras preganglionares simpáticas secundario a la inyección neuroaxial. La hipotensión arterial inducida por la vasodilatación secundaria es el efecto fisiológico indeseable más común de los anestésicos locales; 2) un efecto cardiodepresor / arritmogénico directo puede ser el resultado de concentraciones plasmáticas excesivas por inyección intravascular o absorción exagerada desde el sitio de inyección; 3) se ha mencionado la posibilidad de un efecto cardiodepresor mediado a través del SNC y 4) la absorción sistémica de dosis tóxicas pueden producir depresión medular y colapso circulatorio.⁴²

Butterworth y cols.⁴³ comentan que la disminución del AMPc, pudiera ser factor contribuyente de la toxicidad cardiovascular de los anestésicos locales al limitar la acción que sobre el miocardio ejercen las medidas y drogas habitualmente utilizadas en la resucitación cardiaca.

Sztark y su grupo⁴⁴ demostraron que la ropivacaína actúa a nivel mitocondrial como desacoplador entre el consumo de oxígeno y la fosforilación de difosfato de adenosina, inhibe la respiración mitocondrial por efecto directo sobre el complejo I de la cadena respiratoria resultando en disminución de la síntesis de ATP mitocondrial.

Las secuelas postanestésicas de afección neural como alteraciones en el control de los esfínteres rectal / vesical, debilidad motora, hipoestésias, parestesia y dolor, entre otros, han sido observados en un reducido número de pacientes y cuando estos han sido persistentes se ha atribuido a los anestésicos locales⁴⁵⁻⁴⁸.

La ausencia de conservadores en la solución comercial de ropivacaína y sus características fisicoquímicas hacen de esta droga un anestésico seguro cuando se inyecta en el espacio peridural^{49,50}.

El propósito de unir anestésicos locales es, en primer lugar, disminuir la dosis y por consiguiente sus posibles efectos adversos, así como la mayor analgesia postoperatoria disminuyendo así los costos a las unidades de salud. Uno de los principales coadyuvantes de los anestésicos locales es la clonidina.

Como es bien sabido la anestesia regional peridural desde su introducción ha demostrado un gran nivel de eficacia como técnica anestésica. Caracterizada por un nivel predecible de bloqueo, hoy en día es la técnica que frecuentemente se utiliza en cirugía de abdomen inferior, urología y cirugía de miembros inferiores.

Estudios han demostrado la elevada eficacia de la anestesia regional epidural en la práctica clínica. Entre ellos, se ha reportado que la combinación de clonidina y bupivacaína ha logrado un mejor control en el tratamiento de dolor quirúrgico; en tanto esta combinación es dependiente de las dosis por lo cual los efectos hemodinámicos y efectos supraespinales estarían en relación directa a la disminución o aumento de la dosis respectiva^{51,52}.

c) **CLONIDINA:**

Los mecanismos analgésicos de los receptores adrenérgicos alfa-2 han sido explotados por más de 100 años. La cocaína fue el primer anestésico espinal utilizado; produce

analgésia a este nivel por su acción anestésica local y por la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

En los años 50, la epinefrina mostró que producía analgesia espinal en animales; un efecto que actualmente se reconoce es secundario a la estimulación de los adrenerreceptores alfa-2, aunque es más común encontrarla asociada a anestésicos locales.

La clonidina fue sintetizada a principios de la década de los años 60 e inicialmente se utilizó como descongestivo nasal tópico, observándose entonces que causaba hipotensión, sedación y bradicardia, por lo que se inició su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace más de 30 años. Posteriormente, se inició su empleo en anestesiología con las observaciones de Bradsky y Bravo, quienes advirtieron una crisis hipertensiva aguda en el periodo posoperatorio de pacientes a quienes se les discontinuó abruptamente la clonidina. Kaukinen y colaboradores la utilizaron continuamente en el periodo perioperatorio, observando que era capaz de prevenir las crisis hipertensivas y disminuir la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano en un 50%⁵³.

Después de realizar estudios de neurotoxicidad en animales, Tomson y Gordh fueron los primeros en reportar el uso de la clonidina por vía peridural en dos pacientes con dolor de origen neuropático de difícil control. Posteriormente, Eisenach y asociados utilizaron la clonidina en el manejo del dolor posoperatorio y de origen oncológico⁵³.

A partir de entonces, la clonidina se utilizó por mucho tiempo como coadyuvante en los procedimientos anestésicos, gracias a sus propiedades como ansiolítico, sedante, analgésico, antisialagogo y antiemético, contribuyendo de esta forma a la medicación preanestésica.

Los veterinarios han utilizado los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos (xylazine, detomidina, medetomidina) desde los años 70. Sin embargo, fue hasta la década de los 80 que se hicieron estudios de neurotoxicidad en animales (ratas, perros, ovejas), inyectando una preparación parenteral de clonidina a nivel peridural, realizándose estudios de histopatología y de toxicología, los cuales concluyeron que la clonidina era segura para uso por vía espinal.

Los adrenerreceptores alfa-2 se localizan en terminales aferentes primarias, a nivel periférico pre y postsináptica y en raíces nerviosas. Existen dos clasificaciones de estos

receptores. La primera de éstas es una clasificación farmacológica, que los agrupa de la siguiente manera:

Alfa-2A: Se encuentran difusamente distribuidos en el cerebro. Es el responsable de los efectos analgésicos, hipotensión y bradicardia.

Alfa-2B: Se encuentran distribuidos en el músculo liso vascular periférico. Juega un papel en la nocicepción y es el responsable de la vasoconstricción.

Alfa-2C: Se localiza en las células del ganglio de la raíz dorsal. Tiene una acción hipotérmica y modula la actividad dopaminérgica. Los adrenorreceptores alfa-2B y alfa-2C representan el 95% del total de adrenorreceptores alfa-2 en el ganglio de la raíz dorsal a nivel de la médula espinal.

La distribución de estos adrenorreceptores en la médula espinal está limitada a la sustancia gris ventral más que a la dorsal en las láminas I, II, III, IV, V; VII y IX, en la columna celular intermediolateral torácica y lumbar, e intermedia sacra. En cuanto al predominio en distintos segmentos espinales, se encuentran distribuidos en el siguiente orden descendente: médula sacra, cervical, torácica y lumbar. Además, se encuentran distribuidos en núcleos dentro del sistema nervioso central (SNC) implicados en la analgesia, lo que soporta entonces una posibilidad analgésica a nivel periférico, espinal y encefálica. La segunda de estas clasificaciones concuerda en que existen tres tipos de adrenorreceptores alfa-2, pero los agrupa según una clasificación biológico- molecular definida por la localización cromosómica del gen que sintetiza para dicho receptor, siendo entonces alfa-2C2, alfa-2C4 y alfa-2C10. Todos los subtipos de receptores alfa-2 producen sus acciones celulares a través de las proteínas G^{53,54}.

Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilciclase, lo que da por resultado una disminución del monofosfato de adenilato ciclase (AMPC) que atenúa la estimulación de la proteína cinasa dependiente de AMPC y bloquea la fosforilación de proteínas reguladoras diana.

Existen más de 20 especies de proteínas G que se caracterizan por diferencias en la secuencia de aminoácidos en una (alfa) de las tres subunidades. Estas pequeñas diferencias en la subunidad alfa es lo que origina las distintas respuestas de cada subtipo de receptor alfa-2. Por lo menos cuatro tipos diferentes de proteínas G se unen a los adrenorreceptores alfa-2, e incluyen a las Gi1-3 y G0. Sin embargo, en muchos casos, la

disminución en la producción de AMPc no es suficiente para mediar los efectos del adrenergico receptor alfa-2.

Existe también una activación en el flujo de los canales iónicos de potasio que hiperpolariza a la membrana celular y suprimen los disparos neuronales. Además, la estimulación de los adrenergicos receptores alfa-2 suprime la entrada de calcio hacia las terminales nerviosas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores. Estos efectos moleculares son los que determinan los mecanismos por los cuales la clonidina produce analgesia, y son los siguientes:

1. Acción en la activación de vías descendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas.
2. Inhibición de la liberación de noradrenalina, serotonina, dopamina y sustancia P.
3. Disminución de la liberación de neurotransmisores.
4. Activación de neuronas colinérgicas espinales y estimulación de receptores muscarínicos (M1 y probablemente M3) en el asta dorsal de la médula espinal, incrementando las concentraciones de acetilcolina en LCR; la cual tiene una función inhibitoria en la transmisión nociceptiva.
5. Bloquea la conducción de fibras C y A delta e incrementa la conductancia al K+.
6. Efecto estabilizador de membrana en el axón similar al de los anestésicos locales.
7. Deprime la actividad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR) en el asta dorsal de la médula espinal.

i. FARMACOCINÉTICA

La clonidina es un compuesto de naturaleza imidazólica, agonista alfa-2 adrenergico selectivo, con un radio de selectividad de 200:1 (alfa-2: alfa-1). En varios modelos de acción, la clonidina ha sido identificada como un agonista parcial.

Es liposoluble, con un alto volumen de distribución. Después de la administración peridural, la clonidina es rápidamente absorbida, encontrándose concentraciones picos en sangre arterial a los 10 minutos y en sangre venosa de 30-45 minutos. Además, la

administración de clonidina puede realizarse por vía transdérmica a través de parches; sin embargo, se necesitan dos días como mínimo para alcanzar concentraciones terapéuticas.

La eliminación de la sangre es lenta comparado con la duración relativamente corta de la analgesia. Su vida media de eliminación es de 12 horas y aproximadamente el 50% de la droga es metabolizada en el hígado hacia metabolitos inactivos, mientras que el resto es excretado por el riñón sin cambios. La clonidina es rápida y extensivamente absorbida dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) con concentraciones pico a los 30-60 minutos, encontrándose una correlación entre la concentración de clonidina en el LCR y la analgesia; con una concentración efectiva máxima (EC 95%) de 130 ng/mL.

Su vida media en LCR es de 1-2 horas, por lo que se requiere una infusión continua para un efecto sostenido⁵⁵.

Dosis peridural: 1-5 mg/kg.

Dosis vía oral (VO): 5 mg/kg.

ii. FARMACODINAMIA

Sistema cardiovascular: Los efectos hemodinámicos son debidos en parte por la acción de la clonidina en el sistema nervioso central y en la periferia. La hipotensión es producida por la activación de adrenorreceptores alfa-2 pos-sinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico, incluyendo la actividad vagal, y el Locus ceruleus que es un núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Otros núcleos implicados en estas acciones son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral, reduciendo, por consiguiente, la actividad simpática. Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos.

A nivel periférico la activación de adrenorreceptores alfa-2 presinápticos en terminales sinápticas disminuye la liberación de norepinefrina por las terminales nerviosas

simpáticas, causando vasodilatación y reduciendo el cronotropismo, con la consiguiente disminución en la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la poscarga. Inhibe además directamente las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal; por lo cual el grado de hipotensión inducido por la clonidina está relacionado con el nivel de inyección peridural (es más pronunciada la hipotensión a nivel torácico).

La clonidina reduce la frecuencia cardíaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario, manifestado por una prolongación del segmento PR, por depresión de la conducción a nivel del nodo auriculo-ventricular. Estos efectos cardiovasculares se observan dentro de 30 minutos después de la aplicación peridural, con un máximo de 1-2 horas y permanecen aproximadamente por espacio de 6-8 horas después de una sola inyección, son dosis dependientes y se correlaciona este efecto con concentraciones séricas menores de 2 ng/mL.⁵⁶

Sistema Nervioso Central: Produce sedación. Este efecto se debe a la acción de la clonidina sobre el Locus ceruleus. Otro efecto característico es la ansiólisis y supresión de las crisis de pánico, aunque a grandes dosis pueden tener efectos ansiogénicos. Estudios experimentales sugieren que la clonidina puede tener efectos neuroprotectores en modelos de isquemia cerebral, aunque estos efectos parecen ser mediados por la activación del receptor imidazólico, sea por agonistas o antagonistas del mismo, más que por la clonidina como tal.

El efecto más atractivo de la clonidina sobre el sistema nervioso central es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos, cualidad que se abordara con mayor detalle en las siguientes secciones de esta tesis.

Sistema respiratorio: No tiene efectos depresores de la respiración a menos que se administren dosis masivas. Se reporta también que la clonidina tiene un efecto hipóxico en modelos animales, al parecer debido a un efecto agregante plaquetario. La clonidina nebulizada atenúa la broncoconstricción de pacientes asmáticos.

Sistema endocrino: Hay estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento e inhibición de la esteroidogénesis, al parecer sin consecuencias clínicas aparentes. Además, estos agentes disminuyen el flujo simpático-adrenal con la consiguiente supresión de la respuesta hormonal al estrés durante y después de la estimulación

quirúrgica. Asimismo, inhiben la liberación de insulina de las células beta del páncreas, también sin implicaciones clínicas negativas.

Sistema gastrointestinal: Disminuye la secreción salival, modula la secreción ácida estomacal y previene la secreción de agua y electrolitos del intestino grueso.

Sistema renal: Induce la diuresis por inhibición de la hormona antidiurética (ADH).

Sistema hematológico: Inducción de la agregación plaquetaria. Órganos de los sentidos: Disminución de la presión intraocular, al parecer por reducción de la producción en el humor acuoso.

iii. USOS

1. Dolor crónico: Dolor mantenido simpáticamente, de origen neuropático. Dolor de origen oncológico y no oncológico. Estados de tolerancia a los opiáceos en dosis de 150 mg por vía peridural.

2. Perioperatorio: En el periodo preoperatorio se utiliza como medicación preanestésica, por sus propiedades ansiolíticas, antisialagogos y de sedación, a dosis de 5 mg/kg por VO.

Durante la inducción de la anestesia: Para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia e intubación endotraqueal. Intraoperatorio: En diferentes estudios se ha comprobado que la clonidina peridural disminuye los requerimientos de los opioides hasta en un 50%, potencia las propiedades analgésicas de los opioides, presentando un efecto supraaditivo y provee analgesia posoperatoria por cuatro horas; además disminuye los requerimientos de los anestésicos inhalatorios en el transoperatorio.

Potencia o prolonga los efectos del bloqueo neural de los anestésicos locales por una vasoconstricción local, manteniendo de esta forma una concentración alta del anestésico local cerca del tejido neural. Además disminuye la absorción de estos fármacos de la misma forma que la epinefrina. A nivel intratecal, prolonga el bloqueo sensorial y motor de los anestésicos locales, en dosis de 75 a 225 mg⁵³⁻⁵⁷.

Posoperatorio: La clonidina peridural en este periodo produce claramente analgesia y disminuye los requerimientos de otros agentes analgésicos se recomienda que para mantener el efecto analgésico es necesario permanecer con infusión continua a dosis de 25-50 mg/hora.

Además, también disminuye la incidencia de temblor hasta en un 40% a dosis de 1-1.5 mg/kg.

Obstetricia: Los estudios en animales han demostrado que la clonidina no afecta el flujo sanguíneo uterino en ovejas embarazadas. A dosis mayores de 100 mg peridural hay sedación transitoria maternal y bradicardia, por lo que se sugiere que la dosis apropiada para analgesia obstétrica en combinación con la bupivacaína sea de 75 mg en un solo bolo.

Es conocido que la transferencia placentaria es extensa después de la administración peridural, disminuyendo la frecuencia cardiaca del feto aunque no se ha observado una alteración significativa en la calificación de Apgar. Para operación cesárea se recomienda la misma dosis que para cualquier procedimiento quirúrgico abdominal, pero tomando en cuenta todos los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo. Pediatría: La clonidina epidural a dosis de 1-5 mg/kg mejora el efecto de la bupivacaína en la analgesia caudal en el periodo posoperatorio en niños⁵⁶.

Bloqueo de nervios periféricos: La clonidina ha sido combinada con anestésicos locales tipo bupivacaina para bloqueo de plexo braquial a dosis variables que oscilan entre 30-90 mg, de tal modo se disminuye la latencia, se mejora la calidad de la analgesia y extensión del bloqueo sensitivo. Para bloqueo de nervios intercostales la clonidina se emplea a dosis de 2 mg/kg disminuyendo el dolor posoperatorio y los requerimientos de analgésicos en dicho periodo. En el bloqueo peribulbar se logra excelente calidad de la analgesia, a dosis de 100-150 mg, a esta dosis se prolonga la akinesia, se requiere menos dosis subsecuentes y reduce también la dosis de anestésico local. Otros: La administración intraarticular prolonga la duración de los anestésicos locales, mejorando la calidad de la

analgesia en el posoperatorio de cirugía ortopédica, a dosis de 1 mg/kg a 150 mg en dosis única. Igualmente se han descrito sus usos en el tratamiento del síndrome de abstinencia por opiáceos, alcohol y benzodiazepinas.⁵⁷

iv. EFECTOS SECUNDARIOS

- Hipotensión.
- Sedación.
- Bradicardia.
- Sequedad de boca.
- Usar con precaución en enfermedades cerebrovasculares.
- Daño renal, disfunción del nodo sinusal.

VI. HIPÓTESIS

Si la ropivacaína al 0.75% mas clonidina por vía peridural brinda un mayor bloqueo sensitivo así como disminución en los requerimientos de analgésicos convencionales en el periodo postoperatorio inmediato que la ropivacaína al 0.75 % peridural, entonces los pacientes manejados con ropivacaína al 0.75% mas clonidina peridural, tendrán una mejor analgesia postoperatoria y menor tiempo de recuperación que los pacientes manejados con ropivacaína al 0.75%.

VII. OBJETIVO GENERAL

- Comparar los efectos transanestésicos y postoperatorios de la ropivacaína al .75% peridural en relación a la Ropivacaína al .75% mas clonidina en los pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de extremidades inferiores.

VIII. OBJETIVOS PARTICULARES

25

1. Comparar el tiempo de latencia para inicio de acción de cada uno de los fármacos utilizados.
2. Identificar con cuál de los fármacos se presenta mayor bloqueo sensitivo transoperatorio.
3. Evaluar los efectos sinérgicos de la combinación de clonidina a dosis de $1\mu\text{g} \times \text{Kg}$ + ropivacaína 75 mgs en pacientes sometidos a cirugía ortopédica y comparar en pacientes en quienes sólo se utiliza ropivacaína 112.5 mgs.
4. Comparar el índice de efectos cardiotoxicos y neurotóxicos secundarios de la ropivacaína y de la ropivacaína con clonidina.
5. Determinar con cuál de los fármacos usados se requiere menor cantidad de analgésicos convencionales en el postoperatorio.
6. Observar y dar seguimiento en el periodo postoperatorio inmediato de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de extremidades inferiores, manejados con anestesia regional.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente estudio fue realizado en 2008, en 44 pacientes, de los cuales 21 fueron hombre y 23 mujeres, en el Hospital Central Norte de Pemex.

a. TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, experimental y comparativo.

b. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Pacientes sometidos a cirugía electiva que acepten anestesia regional para cirugía ortopédica, de extremidades inferiores y que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado por escrito.

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes derechohabiente
- ASA I y II
- edad 18-70 años
- Pacientes sometidos a cirugía de ortopedia
- Con protocolo prequirúrgico completo
- Que acepten anestesia regional

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sin protocolo completo
- Pacientes sensibles a la clonidina
- Pacientes con hipotensión
- Insuficiencia renal severa
- Pacientes que se nieguen a la anestesia regional
- Pacientes en quienes se contraindique la anestesia regional

e. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Eficacia: La definición y evaluación de esta variable comprende la obtención de un mayor tiempo anestésico, de una mejor estabilidad hemodinámica, y una reducción en las dosis totales de los fármacos usados.

Tiempo anestésico: El tiempo estuvo referido a la prolongación del efecto anestésico en un mayor tiempo posible. El intervalo de este periodo estuvo comprendido desde la ausencia o disminución del dolor, la pérdida o disminución de la fuerza motora hasta el momento en que el paciente recupero el 75% de la fuerza motora y el 75% de la sensibilidad.

Cambios hemodinámicos: Comprendió los cambios a nivel de la presión arterial media, la frecuencia cardiaca y saturación periférica de oxígeno.

Presión arterial media: Este parámetro fue considerado en términos normales entre el rango de 60 -90 mmHg. La presión arterial media fue prioritaria en la monitorización por constituir la verdadera presión impulsiva para el flujo sanguíneo periférico, y no cambiar a medida q la onda de presión se desplaza distalmente.

Frecuencia cardiaca: Fue definida en el rango normal entre 50 y 90 latidos por minuto. Esta variable nos permitió ver indirectamente el gasto cardiaco, del consumo de oxígeno y el grado de respuesta al estrés.

Saturación periférica de oxígeno: El rango normal comprendió el 94% al 100% de saturación. La saturación de oxígeno, siendo un índice mucho mas fidedigno de la oxigenación arterial que la presión arterial de oxígeno (pao₂).

Bloqueo peridural: Se fijo a nivel de L2-L3.

Monitorización: Consistió en el control de la presión arterial (PA) no invasiva, frecuencia cardiaca (FC), saturación Periférica de Oxígeno (spo₂), electrocardiograma en derivación DII, bloqueo motor, bloqueo sensitivo y estado de conciencia.

La evaluación del efecto de los fármacos siguió esta monitorización en 2 periodos: a) periodo de latencia, que comprendió el tiempo desde el inicio de la administración hasta los 30 primeros minutos antes del inicio de la intervención quirúrgica, y b) periodo quirúrgico, desde el inicio de la intervención hasta su culminación. En el periodo de latencia y quirúrgico la monitorización se realizo cada 5 minutos.

Bloqueo motor: fue definido como la incapacidad de realizar movimientos de los musculo de una determinada región del cuerpo expuesta a la acción del anestésico. El bloqueo motor fue evaluado a través de ordenes verbales a cada paciente sobre la realización de movimientos de miembros inferiores contra una resistencia, evaluándose el tiempo y el grado según la escala de Bromage:

VALORACIÓN DE BROMAGE

DESCRIPCIÓN	GRADO	%
Inmovilidad de extremidades inferiores.	I	100
Movimiento parcial de pies	II	66
Movimiento parcial de rodilla	III	33
Movimiento de extremidades inferiores.	IV	0

Bloqueo sensitivo: Se determino bloqueo sensitivo a la ausencia parcial o total de la sensación de dolor en la extremidad sometida a cirugía. Este bloqueo fue evaluado a través de 2 cuestionamientos, suficiente o insuficiente, de acuerdo si presentaban dolor al acto quirúrgico.

Tipo de cirugía: Ortopédica de extremidades inferiores.

Tiempo quirúrgico: Medido en minutos, comprendió el tiempo transcurrido desde el inicio del procedimiento quirúrgico hasta el final del mismo de este.

Edad: Se considero la edad en años cumplidos al momento del acto quirúrgico.

Peso: Medida en kilogramos.

Talla: Expresada en metros para la obtención de la dosis ideal en la administración de los fármacos utilizados.

Edad: La antigüedad en años del paciente la cual se encuentra englobada entre 18 a 70 años.

Sexo: Definidos como masculino y femenino.

ASA: Término utilizado para denominar la clasificación creada por la Sociedad Americana de Anestesiología la cual se utiliza para establecer el estado físico a todo paciente que va a ser sometido a una procedimiento anestésico quirúrgico y que va en relación al índice de mortalidad. Determinándose de la siguiente manera

ASA I	Paciente sano índice de mortalidad (0.06 a 0.08%)
ASA II	Paciente con enfermedad sistémica leve (diabetes, hipertensión controlada, obesidad (0.27 a 0.4%).

Calidad de la analgesia postoperatoria: Se considerará que el dolor es leve cuando el EVA descrito por el paciente sea de 1-3, moderado cuando sea de 4-6 y severo cuando sea de 7 o más.

Se considerará que la analgesia ofrecida por los medicamentos en estudio es satisfactoria cuando el paciente no refiera dolor (EVA 0) o cuando éste sea leve (EVA 1-3).

Aparición de efectos adversos: La náusea, vómito, sedación, depresión respiratoria y prurito se calificarán como ausente o presente.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Como instrumento de recolección se empleó una guía de observación directa y una guía de cuestionario estructurado. Como fuente se hizo uso de historia clínica.

f. PROCEDIMIENTO:

La monitorización (control de Presión Arterial No Invasiva, frecuencia cardiaca, SpO2) comprendió desde el inicio del procedimiento anestésico hasta la culminación de la intervención quirúrgica.

Previo al procedimiento anestésico se administró solución cristaloide a razón de 10 ml x Kilogramo, luego bajo técnica de asepsia, se efectuó la punción peridural con aguja de Tuohy siguiendo la técnica de pérdida de resistencia. La posición para dicha punción se realizo en decúbito lateral.

Se establecieron 2 grupos, uno al que llamado grupo A con anestesia regional peridural a base de Ropivacaína 0.75%. Grupo B con Ropivacaína 0.75% mas clonidina a 1 mcg x kilogramo.

Se instaló catéter peridural en dirección cefálica el cual permaneció inerte y se utilizó de acuerdo a requerimiento. Se dio seguimiento y vigilancia del comportamiento en el periodo perioperatorio.

Finalmente se comparó el tiempo y calidad del bloqueo sensitivo y motor y requerimientos de analgésicos convencionales en el periodo postoperatorio inmediato, en cada grupo de pacientes.

g. ANALISIS

Metodología en el análisis de la información

1. Para medición de datos demográficos de acuerdo a la escala se obtendrán frecuencias y se analizará su distribución normal o libre, en todos los casos se considerarán valores significativos de $P \leq$ a 0.05.

2. Se obtuvieron promedios y desviación estándar para las variables de razón, medianas y percentil 25 y 75 para las variables nominales u ordinales así como porcentajes totales y chi 2 para la comprobación de la prueba de asociación de variables.

Objetivo	Operacionalización de variables	Prueba estadística
Comparar el tiempo de latencia para el inicio de acción de cada uno de los fármacos utilizados.	Cuantitativa, discreta. Los minutos que tarda en hacer efecto anestésico.	Comparación de medias. T de Student.
Identificar con cual de los fármacos presenta mayor bloqueo sensitivo transoperatorio	Escala de Bromage. Cualitativa ordinal, I, II, III, IV.	Comparación de proporciones.
Comparar el índice de efectos cardiotoxicos y neurotóxicos secundarios de la ropivacaína y de la ropivacaína con clonidina.	No tiene operacionalización de variables. Además los casos con la sintomatología que puede encajar en los efectos cardiotoxicos y neurogénicos es escasa para hacer comparaciones.	Descripción de los efectos adversos observados.
Con cuál de los fármacos usados se requiere menor cantidad de analgésicos convencionales en el postoperatorio.	Cualitativa dicotómica, uso de fármacos adicionales.	Comparación de proporciones. Prueba exacta de Fisher.
Seguimiento en el postoperatorio inmediato de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de extremidades inferiores, manejados con anestesia regional.	No es posible operacionalizar las variables.	-

Tabla 1. Operacionalización de variables y prueba estadística recomendada por objetivo planteado en el estudio.

Hipótesis

Grupo A = Tratamiento con Ropivacaína sola.

Grupo B = Tratamiento con Ropivacaína más clonidina.

Bloqueo sensitivo efectivo

H_0 = Proporción de pacientes grupo A $>$ ó = Proporción de pacientes grupo B

H_1 = Proporción de pacientes grupo A $<$ Proporción de pacientes grupo B

En esta hipótesis se busca rechazar la H_0 y afirmar que es mejor el tratamiento combinado que el simple, por lo tanto, se le otorga un sentido (unilateralidad).

Requerimientos de analgésicos convencionales

Ho = Proporción de pacientes que necesiten analgésicos en el grupo A $<$ ó = Proporción de pacientes que necesiten analgésicos en el grupo B

H1 = Proporción de pacientes que necesiten analgésicos en el grupo A $>$ Proporción de pacientes que necesiten analgésicos en el grupo A

Analgesia postoperatoria (No se busca si es mejor o no con las variables estudiadas, lo que sí se busca es el tiempo de duración)

Ho = La media de la duración de la analgesia postoperatoria (tiempo de recuperación) en el grupo A será $>$ que en el grupo B

H1 = La media de la duración de la analgesia postoperatoria (tiempo de recuperación) en el grupo A será $<$ que en el grupo B

X. RESULTADOS

Se obtuvo una muestra por conveniencia de 44 sujetos distribuidos en ambos sexos a razón de 1:1 (Figura 2); donde el grupo A (Ropivacaína) se compuso de 21 sujetos, mientras el grupo B (Ropivacaína más clonidina) se compuso de 23. Ambos grupos se formaron según los criterios de inclusión además de ser todas, cirugías electivas. Se consideró como analgesia transoperatoria satisfactoria si el paciente no presento dolor y con un bloqueo motor adecuado, según la escala de Bromage alcanzara los niveles III y IV.

PROPORCION DE PACIENTES QUE RECIBIERON ROPIVACAINA Y ROPIVACAINA CLONIDINA

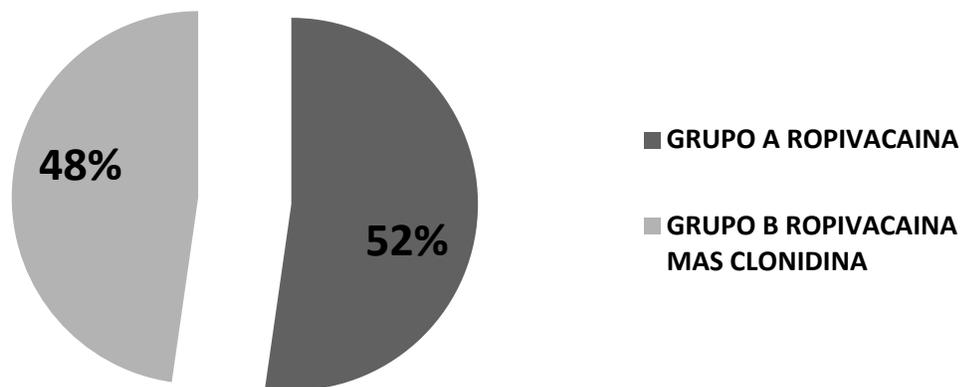


Figura 1. Distribución de individuos que participaron en el estudio y que recibieron Ropivacaína (Grupo A, n = 23) y Ropivacaína + Clonidina (Grupo B, n = 21). Fuente: Cédula de registro en el Hospital General de Pemex, 2008.

**PROPORCIÓN DE PACIENTES POR SEXO QUE RECIBIERON ROPIVACAÍNA Y
ROPIVACAÍNA + CLONIDINA**

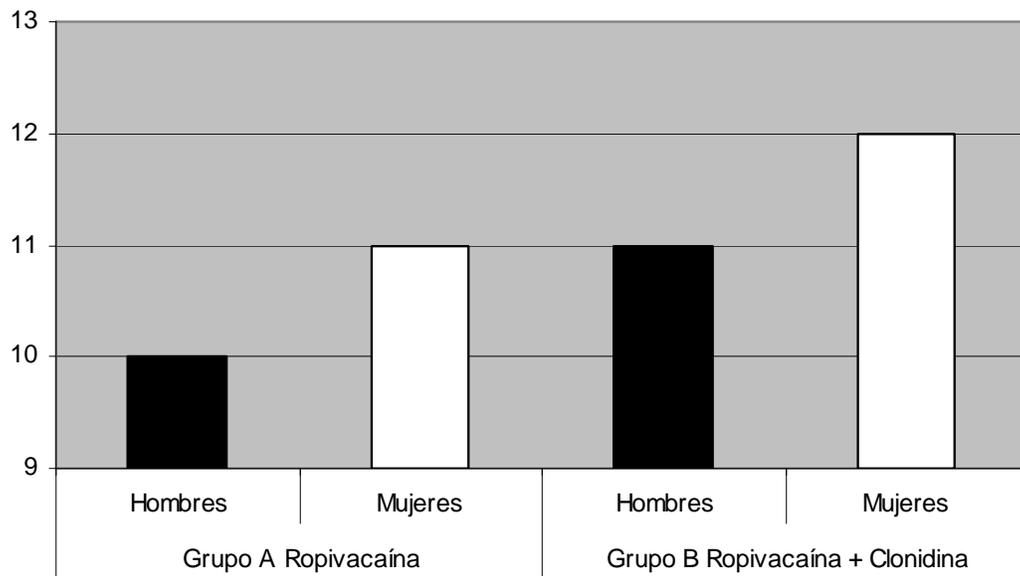


Figura 2. Distribución de individuos por sexo que participaron en el estudio y que recibieron Ropivacaína (Grupo A, n = 23, H = 10 y M = 11) y Ropivacaína + Clonidina (Grupo C, n = 21, H = 11 y M = 12). Fuente: Cédula de registro en el Hospital General de Pemex, 2008.

**EFFECTOS ADVERSOS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO QUE RECIBIERON
ROPIVACAÍNA Y
ROPIVACAÍNA + CLONIDINA.**

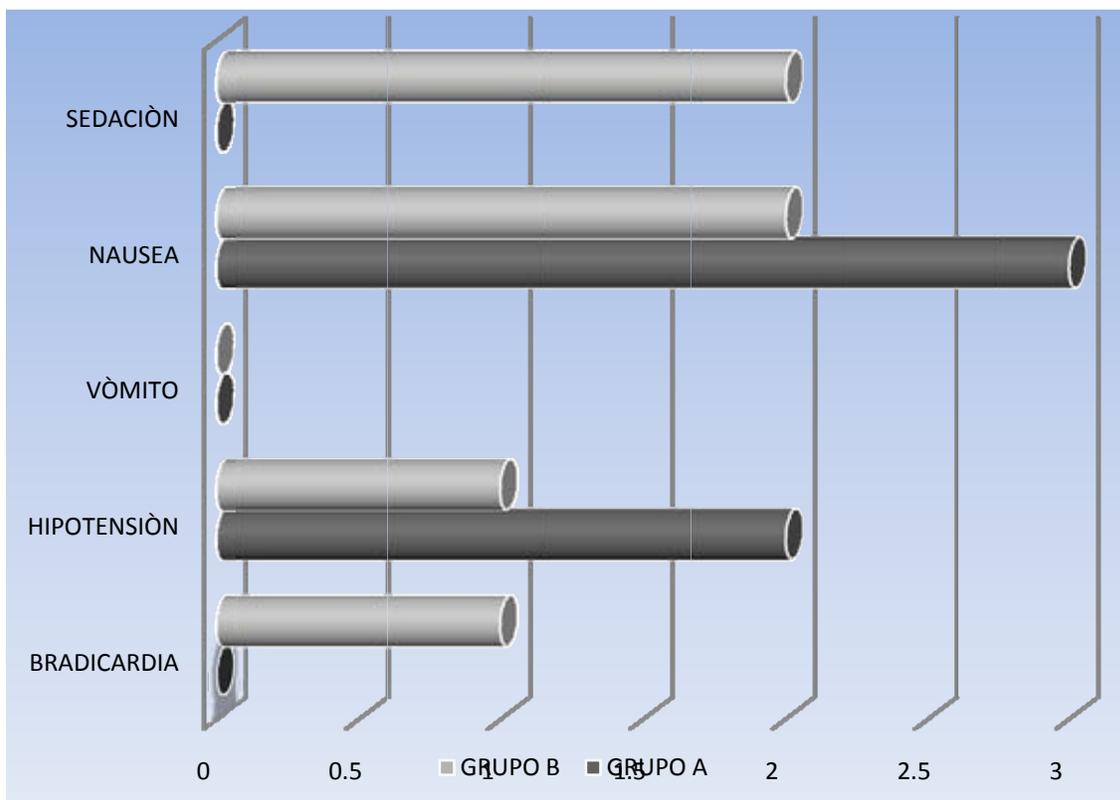


Figura 3. Distribuci3n de individuos por sexo que participaron en el estudio y que recibieron Ropivacaína y Ropivacaína + Clonidina.

RESULTADOS Y REGLAS DE DECISION:

LATENCIA	
GRUPO A	15.95 minutos
GRUPO B	15.56 minutos

Tabla 2. No existe diferencia estadística entre el uso de Ropivacaína sola o combinada con clonidina en lo referente al tiempo de latencia. La t de student arrojó una $t = 0.1997$ con una $p > 0.25$ unilateral.

BLOQUEO MOTOR EFECTIVO	
GRUPO A	14
PORCENTAJE	66.7%
GRUPO B	18
PORCENTAJE	78.3%

No existe diferencia significativa en el bloqueo motor con el uso de Ropivacaína sola o combinada con clonidina, con una p unilateral de 0.3003 utilizando la prueba exacta de Fisher.

USO COMPLEMENTARIO DE ANALGESICOS	
GRUPO A	8
PORCENTAJE	38%
GRUPO B	0

PORCENTAJE	0%
-------------------	-----------

No concluye debido a la ausencia de casos en el grupo B.

TIEMPO PROMEDIO DE ANALGESIA (HORAS)	
GRUPO A	5.14
PORCENTAJE	
GRUPO B	18.8
PORCENTAJE	

La comparación de medidas entre el uso de Ropivacaína sola y combinada mostro una diferencia de 12.44 horas sin embargo la prueba t de student mostro que la diferencia no es significativa $t= 1.3919$, $p < 0.1$ unilateral.

ÉTICA DEL ESTUDIO

Dentro de las consideraciones éticas, nuestro estudio se apegará a las Declaraciones Internaciones de Investigación (Helsinki) así como a la Ley General de Salud en los Estados Unidos Mexicanos, tomando en cuenta el artículo 7mo Fracción VIII, Capítulo IX artículo 77Bis Fracción I, II, III IV, IX, X. artículo 77Bis38 Fracción V, VI, Artículo 100, 101 y 102, buscando ante todo el beneficio de los pacientes.

Artículo 77 bis 38.- Los beneficiarios del Sistema de Protección Social en Salud tendrán las

Siguientes obligaciones:

*V. Cumplir las recomendaciones, prescripciones, tratamiento o procedimiento general al que haya aceptado someterse;

*VI. Informarse acerca de los riesgos y alternativas de los procedimientos terapéuticos y quirúrgicos que se le indiquen o apliquen, así como de los procedimientos de consultas y quejas.

Artículo 100

La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y

De las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las

Autoridades sanitarias competentes;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de

Lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y

VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Artículo 101

Quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta Ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes.

Artículo 102

La Secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto

de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

- I. Solicitud por escrito;
- II. Información básica farmacológica y pre clínica del producto;
- III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere;
- IV. Protocolo de investigación, y
- V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- ✚ Médicos Residentes de Anestesiología
- ✚ Médicos Adscritos al servicio de Anestesiología
- ✚ Pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores

RECURSOS FISICO-QUIMICOS:

- ✚ Expedientes clínicos
- ✚ Hoja de consentimiento informado (anexo 1)
- ✚ Equipo de punción peridural
- ✚ Ropivacaína en solución al 7.5%
- ✚ Clonidina.
- ✚ Jeringas de 3 y 5ml
- ✚ Hoja de evaluación de parámetros (anexo 2)

MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD

- ✚ Los efectos adversos que se producen por la administración peridural de los fármacos utilizados en nuestro estudio (anestésico local y alfa 2 agonistas) han sido ampliamente estudiados y descritos en la literatura, y generalmente son leves,

transitorios y de efecto reversible, los más frecuentes son bradicardia, hipotensión, náusea y/o vómito, mareo, sedación, bloqueo motor e hipotensión.

- ✚ En el caso de la bradicardia se cuenta con atropina IV a dosis de 10 mcg/Kg.
- ✚ Para evitar la hipotensión se utiliza la carga hídrica previa con solución cristaloides de 10ml/kg, así como el uso de vasoconstrictores como la efedrina a dosis de
- ✚ Para evitar la náusea y/o vómito se administra como antiemético ondansetron a dosis de 100 mcg/kg.
- ✚ Se pretende mantener una estrecha comunicación con el paciente, con los familiares encargados de su cuidado, con el personal de enfermería (tanto de la Unidad de Cuidados Post Anestésicos, como del servicio de Ortopedia y traumatología) y con los médicos tratantes, para que en caso de presentarse algún efecto indeseado, se nos comunique inmediatamente para que sea evaluada la magnitud de dicho efecto, proporcionar tratamiento oportuno, evaluar riesgo-beneficio y en caso de considerarse necesario suspender la administración de los fármacos en estudio.

CRONÒGRAMA

	Valoración preanestésica, propuesta de protocolo y firma de consentimiento	Procedimiento y recolección de datos	Vaciamento de datos y análisis estadístico	Interpretación del análisis estadístico (descriptivo y analítico)	Graficación de resultados	Elaboración de tesis
FEBRE RO						
MARZO						
ABRIL						
MAYO						
JUNIO						
JULIO						
AGOST O						

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Como instrumento de recolección se empleo una guía de observación directa y una guía de cuestionario estructurado. Como fuente se hizo uso de historia clínica.

XI. DISCUSIÓN

El principal uso terapéutico de la Clonidina es en el tratamiento de la hipertensión, pero existe evidencia de que puede ser útil en pacientes seleccionados que reciben anestesia ya que puede disminuir los requerimientos de fármacos anestésicos e incrementa la estabilidad hemodinámica. En anestesia conductiva la Clonidina se ha utilizado preferentemente por vía peridural. Existen publicaciones donde se han propuesto las dosis ideales de administración por esta vía quedando en consenso de 1mcg/kg

En nuestro estudio se observó una bradicardia importante a los 40' en el Grupo A. Este efecto bradicardizante variable de la Clonidina con respecto a la dosis, quizás refleja la variabilidad en el tono simpático basal de los individuos de la muestra y a una acción farmacodinámica compleja y poco comprendida del medicamento.

La PAS, PAD y PAM no disminuyeron significativamente con relación a los valores basales con dosis de 1 µg.Kg. El efecto hipotensor de los agonistas α_2 adrenérgicos se explica por el hecho de que producen una "simpatectomía" parcial, por su acción directa sobre las neuronas del cordón espinal así, como en diferentes sitios del tallo encefálico, incluidos el locus ceruleus y el núcleo reticular lateral. Resultados similares a los nuestros, fueron obtenidos por Filos y colaboradores quienes encontraron mayor estabilidad hemodinámica con dosis más altas, lo que puede explicarse por la vasoconstricción periférica que produce la Clonidina mediante acciones post-sinápticas directas.

A pesar de que en la bibliografía consultada la frecuencia respiratoria no presentó modificaciones significativas, posterior a la administración de Clonidina por vía

peridural, en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a la dosis y con respecto al momento.

Se cuenta con pruebas convincentes de que la sedación y la anestesia por agonistas α_2 adrenérgicos surge más bien por actividad en el núcleo circunscrito y pequeño de células noradrenérgicas en el tallo cerebral que comprende el Locus ceruleus. Este conjunto de neuronas envía amplias prolongaciones a todo el encéfalo y a la médula espinal y es importante en el control del estado de consciencia, la percepción sensorial y los reflejos hemodinámicos. La administración de los agonistas α_2 adrenérgicos inhibe las descargas de neuronas del Locus ceruleus, lo cual tiene correlación con la profundidad de la sedación y la anestesia. El uso de Clonidina por vía peridural produjo en nuestros pacientes sedación sin diferencias importantes, pero si aumentó con relación al tiempo. Díaz y Hernández en su trabajo con administración de Clonidina por vía peridural, encontraron que la sedación es dosis-dependiente. Además, podría estar potenciada por el uso concomitante del anestésico local, puesto que éste por sí mismo, produce depresión del SNC.

Existe evidencia de que la Clonidina prolonga el bloqueo motor cuando se añade a Bupivacaína y Ropivacaína. En nuestro estudio casi la mitad de los pacientes que recibieron 1 y 2 mg.Kg- mostraron recuperación motora a los 160 minutos. Resultados similares fueron descritos por Díaz y Hernández en administración peridural.

Encontramos que la analgesia fue mayor en los Grupos B, que recibieron 1 mg/Kg de Ropivacaína y 1 mcg/kg de clonidina y tuvo mayor duración (18,8 horas) en el grupo que recibió la combinación de Ropivacaína con clonidina, con respecto a los grupos que recibieron Ropivacaína solamente, lo cual indica que dicho efecto no es dosis-dependiente en contraste con lo reportado por Filos y Cols, aunque las dosis utilizadas por estos autores fueron mucho mayores.

Sobre el periodo de recuperación donde se esperaba que la Ropivacaína simple incrementaría los tiempos, observamos que sucedió lo contrario aunque no alcanzó la significancia, sin embargo si se incrementa el tamaño de la muestra sería conveniente probar la hipótesis a favor de la Ropivacaína combinada en el incremento del tiempo de recuperación y por lo tanto incremento del tiempo de ocupación.

No encontramos resultados concluyentes ni diferencias significativas en el uso de Ropivacaína sola o combinada con clonidina en las variables que se estudiaron, esto debido tal vez al tamaño de muestra, por lo que recomendamos incrementar el tamaño de muestra para estudios subsecuentes.

XII. CONCLUSIONES:

La Clonidina administrada por vía peridural, asociada a un anestésico local durante la anestesia conductiva para intervenciones traumatológicas, produce analgesia postoperatoria con efectos hemodinámicos y respiratorios mínimos con un grado aceptable de sedación.

Se obtuvo mayor tiempo de analgesia postoperatoria ($18.8 \pm 3,6$ horas) con las características farmacodinámicas mencionadas, con la dosis de $1 \mu\text{g.Kg}$ (Grupo B). Observando un bloqueo motor adecuado, y cambios mínimos hemodinámicos.

La Clonidina a razón de $1 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ adicionado a la Ropivacaína por vía peridural, constituye una buena alternativa para la prolongación del bloqueo motor y el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía traumatológica.

Se observó reacciones adversas en ambos grupos, siendo más frecuentes en el grupo de Ropivacaína, aunque las más importantes se presentaron con el grupo de la combinación de Ropivacaína con clonidina. Sin embargo no se observó significancia estadística.

Se observo que tanto la Ropivacaína sola o en combinación no modifican sus márgenes de seguridad, en ninguna de las dosis.

Sería, importante la realización de nuevos estudios donde se evalúen parámetros individuales de cada paciente, para una mejor predicción de las respuestas de éstos a la administración de la Clonidina por vía peridural

XIII. ANEXO

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE ESTUDIO

NOMBRE: _____

FICHA: _____

EDAD: _____

DIAGNOSTICO: _____

Acepto participar en el protocolo de estudio, en donde se me informa y se explica de los procedimientos a realizar, así como los fármacos que serán utilizados y las probables complicaciones de los mismos.

Se anexa formato de consentimiento informado del Servicio de Anestesiología del Hospital Central Norte de Pemex.

A T E N T A M E N T E

NOMBRE Y FIRMA

FECHA: _____

ANEXO 2

NUMERO CONSECUTIVO: _____ FECHA: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____ SEXO: _____

DIAGNOSTICO: _____ A.S.A. _____

CIRUGÍA PROGRAMADA: _____

CURGIA REALIZADA: _____

TIEMPO QX: _____

MEDICAMENTO UTILIZADO: ROPIVACAINA (1) ROPIVACAINA MAS CLONIDONA
(2)

NIVEL DE ABORDAJE: PREFERENTEMENTE L2-L3 _____

TIEMPO DE LATENCIA (MIN): _____

TIEMPO ANESTESICO (MIN): _____

BLOQUEO SENSITIVO: SUFICIENTE () INSUFICIENTE ()

BLOQUEO MOTOR (BROMAGE): 100% () 66% () 33% ()

BLOQUEO SIMPATICO:

MENOR DEL 10% () ENTRE EL 10 – 20% () MAYOR DEL 20% ()

EXTENSIÓN METAMERICA: _____

EFFECTOS SECUNDARIOS:

NAUSEA ()

VOMITO ()

HIPOTENSION ()

BRADICARDIA (MENOR DEL 10% DE LA BASAL) ()

SEDACION _____

REQUIRIÓ ANALGÉSICOS CONVENCIONALES:

SI () NO () TIEMPO HRS: _____ TIPO: _____

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Hugin W. La planta divina de los incas; estimulante, curativa, encantadora. La anestesia local. En Hugin W. Anestesia. Descubrimientos, avances, hitos históricos. Bazilea, Suiza. Ediciones Roche. 1989. Pag 75-96.
2. Fink RB. Leaves and needles: the introduction of surgical local anesthesia. *Anesthesiology* 1985;63:77-83.
3. Musto DF. Opium, cocaine and marijuana in American history. *Sci Am* 1991;265:40-47.
4. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaína. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
5. Prentiss JE. Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology* 1979;50:51-53.
6. Heat MI. Deaths after intravenous regional anaesthesia. *Br Med J* 1982;285:913-914.
7. Tucker GF. Safety in numbers. The role of Pharmacokinetics in local anesthetic toxicity: The 1993 ASRA lecture. *Reg Anesth* 1994;19:155-163.
8. Akerman B. Local anesthetic efficacy of LEA 13- an experimental xylylide agent. *Anesthesiology* 1986;65:A217.
9. Federsel H. An efficient synthesis of a new, chiral 2'6`-pipecoloxylidide local anaesthetic agent. *Acta Chemica Scand* 1987;B41:757-761.
10. Akerman B. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaína (LEA 103). *Acta Anesthesiol Scand* 1988;32:571-578.
11. Ekenstam B. Local anaesthetic 1. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem scand* 1957;11:1183-1190.
12. Ekenstam B. Local anaesthetic 1. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem scand* 1957;11:1183-1190.
13. Feldman H. LEA-103 (Ropivacaine) a new local anesthetic: experimental evaluation of spinal and epidural anesthesia in the dog, and sciatic nerve block in the rat. *Anesthesiology* 1986;65:A181.
14. Kopacz DJ. Ropivacaine vasoconstricts cutaneous blood vessels. *Anesthesiology* 1988;69:A343:
15. Kopacz DJ. Carpenter RL. Effects of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:69-74.

16. Reis S, Haggmark G. Cardiotoxicity of ropivacaína-A new amide local anaesthetic. *Acta Anaesth Scand* 1989;33:93-98.
17. Feldman HS, Covino BG. Comparative motor-blocking effects of bupivacaína and ropivacaína, a new amino amide local anesthetic in the rat and dog. *Anesth Analg* 1988;67:1047-1052.
18. Scott DB, Lee A. Acute toxicity of ropivacaína compared with that of bupivacaína. *Anesth Analg* 1989;69:563-569.
19. Concepcion M, Steele S. A new local anesthetic- Ropivacaine Its epidural effects in man. *Anaesth analg* 1989;68:suppl 1-S321.
20. De Jong RH. 1995 Gaston Labat lecture. Ropivacaine: White knight or dark horse? *Reg Anesth* 1995;20:471-481.
21. Calvey TN. Chirality in anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:93-94.
22. Mather LE, Edwards SR. Chirality in anaesthesia-ropivacaine, ketamina and thiopentone. *Curr Opin Anaesth* 1998;4:383-390.
23. Reynolds F. Ropivacaine. *Anaesthesia* 1991, 46:339-340.
24. McClure JH. Ropivacaína. *Br J Anaesth* 1996;76:300-307.
25. Niesel HC, Kaiser H. Roivacain- ein neues lokalanaesthetikum mit spezifischen eigenschaften. *Reg Anesth* 1990;13:54-56.
26. Emanuelsson BM, Persson J. Pharmacokinetics of ropivacaína in volunteers after three intravenous doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:123.
27. Tucker GT. Pharmacokinetics of anesthetics. *Br J Anaesth* 1986;58:717-731.
28. Ekstrom G, Gunnarsson U-B. Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1^a and 3^a in human liver microsomes. *Drug Metabol and disposition* 1996;24:955-961.
29. Oda Y, Furuchi K. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 1995;82:214-220.
30. Hallidin MM, Bredberg E. Metabolism and excretion of ropivacaína in humans. *Drugs Metabol disposition* 1996;24:962-968.

31. Feldman HS, Dvoskin S. Anticonceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaína and bupivacaína after epidural administration in the dog. *Reg Anesth* 1996;21:318-326.
32. Cederholm I, Evers H. Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaína in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. *Reg Anesth* 1992;17:322-328.
33. Nakamura K, Toda H. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anesthesiol Scand* 1993;37:269-273.
34. Lida H, Watanabe Y. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessel in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology* 1997;87:75-81.
35. Santos AC, Arthur GR. Effect of ropivacaína and bupivacaine on uterine flow in pregnant ewes. *Anesth analg* 1992;74:62-67.
36. Moller RA, Covino BG. Effect of progesterone on cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1992;77:735-741.
37. Bruelle P, Lefrant JY. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996;82:648-656.
38. Arthur RG, Covino BG. What's new in local anesthetics? *Anesth Clin North Amer* 1988;6:357-370.
39. Brown DL, Ransom DM. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth analg* 1995;81:3122-328.
40. Brown DL, Hall JA. Local anesthetic-induced seizures and regional anesthesia: Incidence and absence of bupivacaína-induced cardiovascular collapse. *Reg Anesth Suppl* 2. 1994;19:13.
41. Simonetti M, Fernandes L. S(-)bupivacaine and RS(+)-bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat. *Reg Anesth* 1997;22:S58.
42. Heavner JE. Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 1986;65:133-138.

43. Butterworth JF, Browlow RCh. Bupivacaína inhibits cycle-3'.5'-adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1993;79:88-95.
44. Kizilarlan S, Kuvaki B, Onat U, Sagiroglu E: Epidural fentanyl-bupivacaine compared with clonidine-bupivacaine for analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:692–7
45. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Evans SF: Patient-controlled epidural
46. analgesia in labor: the addition of clonidine to bupivacaine-fentanyl. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25:34–40
47. Holthusen H, Backhaus P, Boeminghaus F, et al. Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:249–53.
48. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138–43.
49. Novak-Jankovic V, Paver-Erzen V, Bovill JG, et al. Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:50–6
50. Oster Svedberg K, McKenzie J, Larrivee-Elkins C. Compatibility of ropivacaine with morphine, sufentanil, fentanyl, or clonidine. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:39–45.
51. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol* 2003;521:1–21.
52. Kalff JC, Turler A, Schwarz NT, et al. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg* 2003;237:301–15.
53. Svetcic G, Gentilini A, Eichenberger U, et al. Combinations of bupivacaine, fentanyl, and clonidine for lumbar epidural postoperative analgesia: a novel optimization procedure. *Anesthesiology* 2004;101:1381–93.

54. Farag E, Dilger J, Brooks P, Tetzlaff JE. Epidural analgesia improves early rehabilitation after total knee replacement. *J Clin Anesth* 2005;17:281–5.
55. Wu CT, Jao SW, Borel CO, et al. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg* 2004;99:502–9.
56. Casati A, Vinciguerra F, Cappelleri G, et al. Adding clonidine to the induction bolus and postoperative infusion during continuous femoral nerve block delays recovery of motor function after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100:866–72.