



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA”

**“COMPARACION DE DEXMEDETOMIDINA VS FENTANILO INTRATECAL
EN ANALGESIA POSTOPERATORIA”**

Tesis presentada por:

Dra. Miriam Cuchillo Corona

Para obtener el Título de:

MÉDICO ANESTESIÓLOGO

Asesor de Tesis:

Dr. Jean Gustave Honore Registe

Dra. Mirna Magali Delgado Carlo

México, Distrito Federal, Febrero de 2014.



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.

DEDICATORIA

Con todo mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi agradecimiento.

Papá y mamá

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo inmenso que me han otorgado. Con todo mi cariño esta tesis se las dedico a ustedes:

Mis hermanos: Nidia, Hilda y Jaime

Mi Tío: Víctor

Mi esposo: Jaime

Y mis Pequeñas Camila Sofía y Hanna Mel

A mis maestros que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida.

A Dios por darme la oportunidad de llegar hasta este momento GRACIAS.

INDICE

PAG.

4.....	Definición del problema
5.....	Introducción
6.....	Antecedentes
16.....	Justificación
17.....	Hipótesis
18.....	Objetivo general y objetivos específicos
19.....	Diseño
26.....	Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.
28.....	Consideraciones éticas
30.....	Consideraciones de bioseguridad
31.....	Plan de Trabajo
32.....	Recursos humanos, materiales y financieros
33.....	Resultados
35.....	Discusión
38.....	Conclusión
39.....	Anexos
49.....	Bibliografía

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Dexmedetomidina vía intratecal proporciona analgesia superior postoperatoria en comparación con la administración de fentanilo por la misma vía?

INTRODUCCION

La incidencia del dolor en pacientes sometidos a cirugía es alta, puesto que este se produce tanto por la noxa inicial sobre el tejido como por el trauma de la cirugía, lo cual indiscutiblemente llevará a dolor agudo, cuya intensidad se asocia al tipo de procedimiento realizado, al grado de traumatismo de los tejidos durante el procedimiento quirúrgico y al manejo anestésico y analgésico que se proporcione al paciente antes, durante y después de la cirugía. De ahí la importancia del uso de analgésicos para el control del dolor en el postoperatorio.

El efecto benéfico de la administración de opioides intratecales fue descubierto en la década de los 70's, cuando Yashk y Rudy descubrieron el efecto analgésico de la morfina por vía espinal en ratas y Wang y col. obtuvieron excelentes resultados al administrar morfina intratecal en pacientes con dolor oncológico, constatando que con dosis pequeñas de opiáceos el efecto analgésico era muy superior a las otras vías de administración.

El sinergismo entre los opioides intratecales y los anestésicos locales se ha demostrado en diversos estudios, en humanos esta asociación ha permitido una reducción en la dosis del anestésico local. Por esta razón, el uso de opioides lipofílicos intratecales administrados conjuntamente con el anestésico local surge como alternativa de manejo, demostrando su eficacia y superioridad frente a otras vías de administración con una menor incidencia de efectos colaterales.

Actualmente los agonistas $\alpha 2$ se usan como un adyuvante anestésico en bloqueo de nervios periféricos, por sus efectos inhibidores directos sobre el receptor $\alpha 2$ en la conducción de fibras A delta y fibras C sensoriales.

Debido a que el efecto analgésico de los agonistas $\alpha 2$ -AR es principalmente mediado a nivel espinal, la administración neuroaxial es la vía de elección para la dexmedetomidina. Además, su alta lipofilidad permite la rápida absorción en el líquido cefalorraquídeo y la unión a la médula espinal a receptores $\alpha 2$.

Por lo que en el presente estudio se realiza una comparación de ambas fármacos en analgesia posoperatoria así como los efectos benéficos de cada uno.

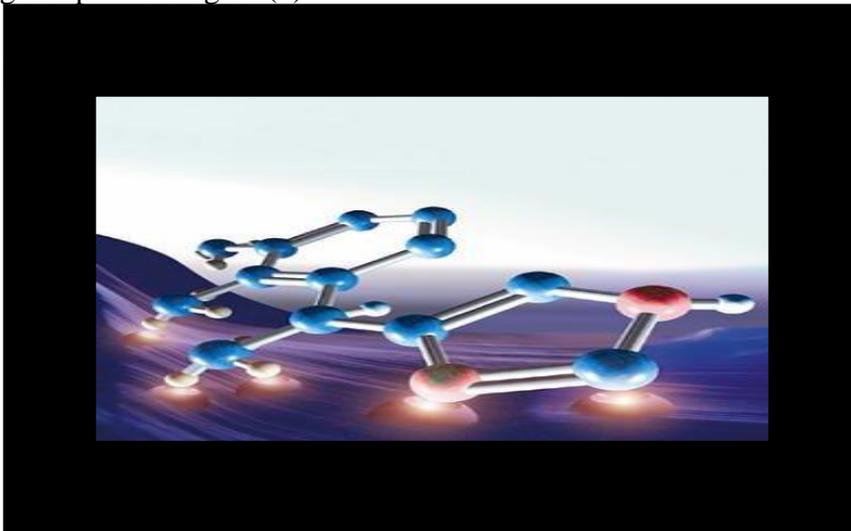
ANTECEDENTES.

En el hombre, la identificación de una sensación dolorosa es función de centros asociativos altos en el cerebro, en respuesta a aferencias de la periferia.

Desde 1894 Von Frey habló de receptores específicos para el dolor. De estos, es importante hablar de los agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos los cuales activan diferentes receptores. Los receptores adrenérgicos son clasificados como a o b, siendo los primeros subdivididos en a1 o b2, dependiendo de su sensibilidad a la iombina (a1) o al prazosim (antagonista a2).(1)

Estudios de genética molecular dividen a los receptores en 4 subtipos: a2A, a2B, a2C y a2D, se describe que las propiedades anestésicas y analgésicas de los agonistas selectivos son mediados por los subtipos de receptores a2A/D.(2)

La Dexmedetomidina es un agonista a2 selectivo, Químicamente se trata del clorhidrato de dexmedetomidina, siendo su nombre químico (+)-4-(S)-[1-(2, 3-dimetilfenil) etilimidazol monoclóhidrato. Su fórmula molecular es C₁₃H₁₆N₂HCl, siendo su peso molecular de 236,7 D (figura 1), con una potencia de 1:1,600 más selectiva para el receptor a2, es 3 veces más lipofílica que la clonidina; por vía endovenosa se une en un 94% a las proteínas, no posee metabolitos activos, la vida media de distribución (t_{1/2a}) es de 6 minutos, la de eliminación (t_{1/2b}) es de 2 horas, y su depuración es de 39 L/h, agente incoloro soluble al agua a pH fisiológico.(3)



Formula química.

Fig. 1

La dexmedetomidina tiene propiedades simpaticolíticas, disminuye la ansiedad, produce estabilidad hemodinámica, e interrumpe la respuesta al estrés. Su acción está mediada por receptores adrenérgicos a2 post-sinápticos, que a su vez actúan sobre las proteínas G inhibitoria. Los agonistas a2 adrenérgicos, son usados como analgésicos y sedantes; con acción en el núcleo del rafe magno, localizado en la región rostroventromedial de la médula, considerados una importante fuente de control descendente de las neuronas receptoras espinales del dolor. Su acción analgésica es debida a inhibición de la liberación

de neurotransmisores excitadores en la médula espinal, donde existe gran número de excitadores $\alpha 2$ adrenérgicos.(4)

Mecanismo de acción

Los efectos analgésicos, hipnóticos y supraespinal de la dexmedetomidina son mediados por la hiperpolarización de las neuronas noradrenérgicas, que suprime la activación neuronal en el locus ceruleus, junto con la inhibición de la liberación de noradrenalina y la actividad noradrenérgica en la vía descendente medulo-espinal.[5,6] Esta supresión de control inhibitorio desencadena neurotransmisores que disminuyen la secreción de histamina, producen hipnosis similar a la del sueño fisiológico, sin depresión respiratoria, haciendo a la dexmedetomidina un sedante ideal. [5,7]. Produce supresión de la actividad noradrenérgica en la vía descendente, la cual modula la neurotransmisión nociceptiva, inhibiendo la propagación de señales de dolor y conduciéndonos a la analgesia. En la médula espinal, la activación de receptores $\alpha 2$ -C, situados en las neuronas del asta dorsal superficial, especialmente en la lámina II, [6, 8,9] directamente reduce la transmisión del dolor al disminuir la liberación de neurotransmisores pro-nociceptivos, sustancia P y glutamato desde terminales aferentes primarias y por hiperpolarización de interneuronas espinales a través de proteínas-G mediada por la activación de canales de potasio. [6] activación postsináptica central de receptores $\alpha 2$, resultando un efecto simpaticolítico que conduce a la hipotensión y bradicardia, un efecto juiciosamente utilizado para atenuar la respuesta al estrés de la cirugía. [10,11] Otros efectos útiles incluyen disminución de salivación, filtración glomerular aumentada, disminución de la presión intraocular, y la disminución de umbral del temblor. [12] La mayoría de los efectos anteriores de la dexmedetomidina puede utilizarse beneficiosamente en cuidados intensivos y anestesia.

Uso perioperatorio

Dentro de las múltiples aplicaciones perioperatorias de la Dexmedetomidina como premedicación, como parte del régimen de anestesia multimodal, la prevención del delirio aparición y dolor en el postoperatorio. [5,12]. La premedicación con dexmedetomidina no sólo ofrece ansiolisis, sedación y analgesia, sino que también ayuda en la atenuación de las respuestas al estrés de la intubación traqueal y extubación.

Como un adyuvante a la anestesia general ayuda en la disminución de la inhalación anestésica y los requerimientos de opioides en hasta un 90%, [5], que se puede utilizar con ventaja en situaciones donde la alta concentración de anestésico no es deseable o no se toleran.

Ciertos procedimientos neuroquirúrgicos requieren una estabilidad hemodinámica, el paciente cómodo, sedado, despierto y cooperativo suficiente para realizar las pruebas neuromotoras y neurocognitivas. La dexmedetomidina logra este perfil deseado en neurofisiología, a dosis de 0,2 a 0,5 mcg / kg / h, para procedimientos como craneotomía despierto, estimulación cerebral profunda, cirugía cerca de las áreas del habla, las exploraciones endoscópicas mínimamente invasivas, intervenciones estereotácticas, e

Dexmedetomidina puede disminuir los requerimientos de relajantes neuromusculares durante la cirugía, lo que podría reducir el riesgo de bloqueo muscular residual durante el emerger del paciente.

Atenúa significativamente el dolor postoperatorio y reduce los requerimientos de anestésicos volátiles y opioides en pacientes con obesidad mórbida, sin causar depresión cardiorrespiratoria y asegurar una rápida recuperación neuromuscular. El uso exitoso de la dexmedetomidina para la sedación durante la cirugía vascular y cardíaca se observa por su efecto cardioprotector, modulación del tono simpático y el mantenimiento de relación oferta / demanda de oxígeno del miocardio con una consiguiente isquemia perioperatoria menor. [13]

Para el dolor agudo / crónico -. Cuanto mayor selectividad de los agonistas α_2 la dexmedetomidina mejora del margen terapéutico de la droga en el tratamiento del dolor [14] Sus efectos ahorradores de opiáceos tiene implicaciones importantes para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y los estados de dolor crónico, como los trastornos con espasticidad o el dolor miofascial, dolor neuropático, dolor mantenido simpáticamente como el síndrome de dolor regional complejo (CRPS) y cefaleas crónicas. Se desarrolla como un analgésico adyuvante, tanto como infusión intravenosa e intratecal, en el dolor del cáncer refractario a múltiples modalidades de tratamiento pre- e intra-operatoria

La dexmedetomidina intravenosa prolonga la duración del bloqueo sensorial de los anestésicos locales durante la anestesia espinal [15] y el bloqueo de nervios periféricos.

Después de la operación, la infusión intravenosa de dexmedetomidina se asocia con una reducción de la náusea y vómitos, así como de la morbilidad postoperatoria. [14] Su uso en analgesia obstétrica está siendo explorado en vista de la alta lipofiliidad. Como un adyuvante neuroaxial –los agonistas α_2 puede activar un número de mecanismos antinociceptivos dependiendo de la dosis y la vía de administración, sin embargo, el principal sitio para su efecto antinociceptivo en condiciones de dolor fisiológicas parece ser el asta dorsal espinal [16]. La evidencia indica que la administración de dexmedetomidina neuroaxial produce analgesia espinal tan eficientemente como la clonidina. [5] Dexmedetomidina epidural exhibe sinergismo con anestésicos locales para prolongar el tiempo de duración del bloqueo sensitivo y motor, analgesia postoperatoria y un bloqueo motor intenso, [17] sin comorbilidad. Los estudios clínicos muestran la potenciación de anestésicos locales neuroaxiales, disminución de los requerimientos de anestésicos intraoperatorios con la prevención del despertar intraoperatorio, la mejora de la oxigenación intraoperatoria, y mejor analgesia postoperatoria epidural cuando la dexmedetomidina fue usada en conjunción con anestesia general. En experimentos animales y estudios en humanos de Dexmedetomidina intratecal como un aditivo a los anestésicos locales, han observado una prolongación dosis-dependiente del bloqueo sensorial, aumento en el bloque motor, junto con la prolongación de la analgesia postoperatoria, permitiendo así una disminución en la dosis de anestésico local en el grupo de pacientes de alto riesgo.

En varios estudios en los cuales se busca una dosis ideal, los investigadores han usado 3, 5, y 10 mcg de dexmedetomidina intratecal en sujetos humanos con resultados favorables, [18-19], existiendo estabilidad hemodinámica. Un inconveniente de la dexmedetomidina puede ser un aumento en la duración del bloqueo motor, que puede no satisfacer los procedimientos ambulatorios. [19] Más estudios clínicos son necesarios para validar la

eficacia y la seguridad de la dosis óptima intratecal de la dexmedetomidina para la suplementación con espinales anestésicos locales. No se han informado déficits neurológicos, hasta la fecha en los estudios sobre seres humanos y animales durante el uso intratecal / epidural. [18] Sin embargo, hay alguna evidencia de desmielinización de los oligodendrocitos en la materia blanca, lo que sugiere efectos nocivos en la vaina de mielina, cuando se administra por vía epidural en estudios con animales. [20]

Por otro lado la historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. Así como se consideró el éter como la primera anestesia moderna al ser usado por Morton en 1846, Bier hizo historia utilizando cocaína intratecal en 1898. La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti que presentó su experiencia en París en 1901. Behar y cols. publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en "*The Lancet*" en 1979. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio, del trabajo del parto y del dolor crónico (21).

La administración epidural e intratecal de opioides se ha convertido en una práctica habitual en nuestros días y en parte se ha asumido que cualquier opioide localizado en el espacio epidural o intradural, producirá una analgesia selectiva espinal superior a la conseguida por cualquier otra vía de administración. Desafortunadamente esto no es así, y el uso de algunos agentes vía espinal no supera a su efecto vía intravenosa (i.v.) (22).

En la década de los años 70 se identificaron los receptores opioides espinales y se creyó que la analgesia producida no tenía techo, y que estaba ausente de los efectos secundarios de la vía sistémica. Desgraciadamente tras varios fallecimientos se comprobó que los opioides pueden alcanzar los centros superiores cerebrales y causar secundarismos de igual manera, al difundir rostralmente a través del LCR o mediante su redistribución vía sanguínea. Para utilizarlos dentro de un margen de seguridad debemos elegir la vía espinal adecuada (epidural o intradural), el opioide adecuado y la dosis adecuada para cada paciente.

Cualquier opioide administrado en cualquier lugar del cuerpo humano producirá un efecto analgésico debido a su absorción plasmática y redistribución al SNC. Por ello, el hecho de que un opioide depositado en el espacio epidural produzca analgesia no es un dato que confirme su acción selectiva espinal. Consecuentemente, la decisión de utilizar un opioide determinado en el espacio epidural debe basarse en una apropiada evidencia de que su acción está determinada en los receptores específicos medulares. Pero incluso este hecho por sí mismo no justifica su empleo, ya que debe demostrar que la analgesia conseguida es superior a las otras vías de administración menos invasivas como la intravenosa con ACP (analgesia controlada por el paciente), con menos efectos secundarios o ambas cosas a la vez (22).

La biodisponibilidad de un opioide tras su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de sustancia gris de la médula espinal (lámina II), que está rodeado de un manto de sustancia blanca. Por lo tanto un fármaco epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural, las

meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Tras la administración intradural lógicamente estos tejidos se reducen. En cambio tras su administración sistémica el flujo sanguíneo depositará el opioide a una distancia mucho menor, de tan sólo unas pocas micras de su biofase supramedular, teniendo tan sólo que cruzar la barrera capilar de los vasos cerebrales. Esta diferencia en las distancias de difusión marcará posteriormente las diferentes potencias relativas de cada opioide según su vía de administración (22).

Supone el espacio circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral, delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre por la cara interna. En la especie humana contiene un importante volumen de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso epidural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la vena ácigos, y drena las venas de la grasa epidural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales (23,24).

Cualquier droga depositada en el espacio epidural disminuirá su concentración en función de la redistribución a los tejidos periféricos. Esto a su vez dependerá del volumen y de las propiedades fisicoquímicas relativas de dichos tejidos con relación a las del opioide en particular. Las leyes de farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofílica) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los opioides lipofílicos como sufentanilo o fentanilo, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares.

Por ello la elección de un opioide cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima redundará en mayor cantidad disponible en su lugar de acción específico medular, condición que cumplen en mayor medida los fármacos hidrofílicos. De todas maneras hay que tener en cuenta los muy diversos entornos que deben atravesar los fármacos, y que determinarán su biodisponibilidad, como son la grasa epidural, los ligamentos epidurales, las meninges, el LCR, la sustancia blanca medular, la mielina, las membranas axonales, la sustancia gris medular, el líquido del espacio extracelular, las organelas intracelulares, los plexos venosos y otros muchos.

La duramadre es esencialmente acelular, y exceptuando algunos fibroblastos se compone de colágeno y fibras de elastina. Sin embargo, está moderadamente vascularizada en la cara adyacente a la aracnoides, supuestamente para aportarle nutrientes dado que su función es desconocida. Esta red capilar actúa también aclarando parte de los opioides epidurales, durante su difusión hacia el espacio subaracnoideo. (25,26)

Debido a que las moléculas lipofílicas son más permeables a través de las células endoteliales capilares, este es otro lugar donde dichos opioides podrían tener un mecanismo de aclaramiento más importante. Estos hechos tienen una corroboración en estudios en animales (27), al comprobar que la adición de adrenalina epidural reduce el flujo sanguíneo en la duramadre, en paralelo a la reducción en el aclaramiento de la droga administrada epidural.

Debido a que la duramadre es la más gruesa de todas las meninges, se ha sugerido que sea

la barrera más importante en la difusión de fármacos espinales en su discurrir entre el espacio epidural e intradural, sin embargo esto no es cierto. Los datos experimentales demuestran claramente que es la aracnoides la que realiza dicha función (28). Este hecho explica por qué el LCR está confinado al espacio subaracnoideo, y no al espacio subdural, ya que es impermeable al agua, electrolitos y proteínas contenidas en el propio LCR.

Aracnoides está compuesta de 6 a 8 capas solapadas y entrelazadas de células epiteliales unidas por uniones tipo "*tight junctions*" (29,30). Esta arquitectura celular permite muy poca permeabilidad, y de hecho la aracnoides representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos (31).

La permeabilidad depende de la liposolubilidad de la molécula, pero no en la medida que podíamos esperar. La relación entre el carácter lipofílico y la permeabilidad aracnoidea es bifásica (32); mientras la liposolubilidad aumenta también lo hace la permeabilidad, pero sólo hasta una cifra moderada del coeficiente de distribución octanol/buffer de aproximadamente 125. A partir de aquí, a medida que la liposolubilidad aumenta, la permeabilidad disminuye significativamente. Consecuentemente la permeabilidad de la morfina, coeficiente de distribución octanol/buffer de 1 y de sufentanilo, 1787, es similar. Este hecho se ha comprobado en todos los tejidos estudiados, y así la córnea, la piel e incluso la barrera hematoencefálica presentan la misma relación entre liposolubilidad y permeabilidad, aunque con distintos puntos de inflexión.

La razón de esta relación bifásica radica en el hecho de que los fármacos deben difundir a través de las barreras lipídicas de las células madre de la aracnoides, y luego por el líquido del espacio extra e intracelular. Los fármacos muy liposolubles realizan bien la primera parte pero mal la segunda y los hidrosolubles al revés. Por ello el hecho de que la aracnoides sea la principal barrera a la permeabilidad, explica que los opioides de liposolubilidad intermedia consiguen un mejor movimiento a través del tejido.

Otro aspecto es la presencia de granulaciones o vellosidades aracnoideas, situadas en la región de los manguitos de las raíces nerviosas espinales que contactan con las venas epidurales, o libremente en el espacio epidural. Son similares a las presentes en el cerebro cuya función es la reabsorción del LCR, y se ha sugerido que podrían servir para el paso de los fármacos hacia el LCR, pero se ha demostrado que realizan un transporte activo por pinocitosis, no por poros abiertos, de carácter unidireccional hacia el exterior del espacio subaracnoideo (33).

La piamadre descansa sobre la superficie de la médula espinal y está compuesta por células similares a las de la aracnoides. La diferencia más importante es que está constituida sólo por una capa de espesor celular y que no contiene uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos.

Exceptuando los efectos de la baricidad y de la energía cinética producida por la inyección, los opioides que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión epidural.

Una de las propiedades clínicas que les distinguen de otros fármacos es su propensión a la

progresión rostral en el LCR. Se ha sugerido que los opioides hidrofílicos lo hacen de manera más rápida y en una extensión mayor que los lipofílicos, sin embargo esto es correcto sólo parcialmente. Respecto a la progresión rostral todos los opioides se desplazan con casi exactamente la misma velocidad. Para entender por qué esto es así, explicaremos los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR: la difusión simple y la dinámica de fluidos. El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular de la molécula. Debido a que la temperatura del LCR es constante, y a que el resultado de dicha raíz cuadrada es semejante para todos los opioides (rango 17-20), los porcentajes de difusión son similares para todos los opioides y no pueden explicar las diferencias de extensión en el LCR (22).

La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él (34).

Si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento del LCR, quedará una cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral. Por ejemplo, el aclaramiento del LCR en humanos del sufentanilo ($27 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) es casi 10 veces el valor de la morfina ($2,8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), por ello esta última residirá más tiempo en el LCR y tendrá mayor posibilidad de difusión rostral y de provocar efectos secundarios supraespinales como sedación y depresión respiratoria (35). Sin embargo los opioides lipofílicos, también pueden causarlos, al ser más rápidamente redistribuidos vía sanguínea y alcanzar de esta forma el SNC.

Se han sugerido tres mecanismos para explicar la difusión de opioides entre el espacio epidural y la médula espinal: la difusión a través de las vellosidades aracnoideas en los manguitos de las raíces nerviosas espinales (36), la recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular y la difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente) (32).

Los fármacos opioides diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de microentornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción. Este hecho quedó bien demostrado por el ya clásico estudio experimental de Herz y Teschemacher (37).

Estos investigadores administraron morfina, dihidromorfina y fentanilo marcados radioactivamente dentro del LCR del ventrículo lateral en conejos, y midieron la distancia de progresión en los tejidos adyacentes del SNC a lo largo del tiempo. Encontraron que en los primeros 7 min los tres fármacos penetraban prácticamente lo mismo (unas 700 micras), pero a medida que pasaba el tiempo, el fentanilo no podía progresar más y era aclarado del cerebro en unos 120 min. Opuestamente a esto, la morfina e hidromorfina seguían penetrando más profundamente y al finalizar el tiempo del estudio, unas 5 horas, la morfina

lo había hecho en una profundidad de 3.000 micras. Pero quizás todavía más importante que este hecho resultaba la observación de que el fentanilo demostraba una preferencia por la sustancia blanca en oposición a los fármacos hidrosolubles que lo tenían por la sustancia gris.

La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que conlleva una mayor afinidad por los opioides lipofílicos como fentanilo o sufentanilo. Como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los opioides hidrofílicos como la morfina.

Los receptores opioides se localizan en el interior de la sustancia gris de la médula espinal, que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Los opioides lipofílicos presentes en el LCR difundirán en la sustancia blanca y desde allí serán aclarados al plasma con rapidez lo que explicaría su alto volumen de distribución tras su administración intratecal. En contraste, los opioides hidrofílicos no penetrarán tan bien pero debido a su mayor tiempo de estancia en el LCR o a su difusión a través del líquido extracelular de la sustancia blanca alcanzarán los receptores específicos en la profundidad de la sustancia gris. Consecuentemente, *la biodisponibilidad sobre los receptores opioides medulares de la morfina supera a la del fentanilo o sufentanilo.*

Este hecho lo comprobaron Ummenhofer y cols. (38) en un modelo experimental en cerdos, al medir las concentraciones en el espacio extracelular de la médula espinal tras la administración intratecal de morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo a dosis equimolares. La concentración de morfina excedía a todos los fármacos lipofílicos, alcanzando el triple de valor y duración a lo largo del tiempo, calculando la exposición a la médula espinal como el área bajo la curva de la relación concentración/tiempo, tanto en la inyección lumbar L2-3, o torácica T11. Observaron como el volumen de distribución mantenía una relación directa con la liposolubilidad; morfina < alfentanilo < fentanilo < sufentanilo. Finalmente constataron que la velocidad de aclaramiento era mucho más rápida para el alfentanilo, un opioide de solubilidad intermedia.

También McQuay (39) demostró que la potencia analgésica de los opioides intratecales en la rata presenta una relación inversa con la liposolubilidad.

Bernards y cols. (40,41) realizaron un completísimo estudio en un modelo animal (cerdos anestesiados) administrando en el espacio epidural morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo, y recogiendo por microdiálisis muestras del espacio intradural e intratecal a lo largo del tiempo. También obtuvieron muestras venosas de una vía central y de las venas epidurales y se estudiaron múltiples parámetros farmacocinéticos de dichos fármacos en cada compartimento.

Demostraron que en el espacio epidural lumbar, existía una correlación importante entre la liposolubilidad y el tiempo de residencia ("*mean residence time*") del opioide y la concentración de las venas epidurales, siendo dicho tiempo mayor cuanto más lipofílico fuera. Así mismo, la vida media de eliminación del espacio epidural lumbar y la

concentración en la grasa epidural mantenían una correlación directa con la liposolubilidad; sufentanilo > fentanilo > alfentanilo > morfina. Por dicho motivo los opioides lipofílicos no producían analgesia vía espinal, al no tener acceso a la médula por su secuestro epidural o recaptación vascular.

Sin embargo en el espacio epidural torácico, el peso molecular (PM) del opioide, y no la liposolubilidad, se correlacionaba directamente con la vida media de eliminación epidural; alfentanilo > sufentanilo > fentanilo > morfina. El rango de difusión era inversamente proporcional al PM siendo la morfina el opioide que mayor progresión rostral alcanzaba.

En el espacio intratecal, la farmacocinética no se parecía a la epidural, existiendo una relación pero no 1/1, siendo la vida media de eliminación de los opioides lipofílicos similar entre ambos compartimentos, aunque limitada por las barreras meníngeas y la de la morfina era mayor debido al bajo nivel de aclaramiento del LCR. Por ello la mayor disponibilidad en los receptores medulares, por su carácter hidrofílico, de la morfina epidural e intradural, la convertían en el opioide con mayor efecto analgésico espinal.

Por último añadieron adrenalina (1/200.000) a los opioides para comprobar si el efecto vasoconstrictor local era efectivo para disminuir la absorción sanguínea. En el espacio epidural lumbar, la adrenalina aumentaba la vida media y disminuía el aclaramiento epidural de la morfina, hecho que no sucedía a nivel torácico. En cambio el efecto sobre fentanilo y sufentanilo era disminuir el tiempo de residencia y el de eliminación epidural. Postularon que los fármacos lipofílicos se aclaran del espacio epidural por una vía diferente a los hidrofílicos pudiendo ser esta última por pequeños capilares como los de la duramadre, sobre los que actuaría la adrenalina, y no por las venas epidurales.

Este hallazgo coincidía con el dato ya conocido del efecto de la adición de adrenalina a los anestésicos locales. Ya que prolonga el bloqueo nervioso y disminuye el aclaramiento plasmático de aquellos que se comportan como hidrofílicos como lidocaína y mepivacaína, y carece de dicho efecto o en un grado muy pequeño en los lipofílicos como la bupivacaína o la etidocaína.

Concluyeron que sus hallazgos indicaban que la farmacocinética espinal de estos opioides era compleja y en algunos casos iba en contra de lo que dictaba la intuición, y que los datos apuntaban claramente que la biodisponibilidad medular guardaba una relación inversa con la liposolubilidad y que los efectos de la adrenalina no pueden ser predecidos a partir de la concentración plasmática del fármaco.

El mismo autor (42) ha realizado recientemente una revisión sobre los estudios experimentales en animales desarrollados en los últimos años, en los cuales se obtenían medidas de las concentraciones de los opioides en el espacio epidural, intradural, en la médula espinal y en los tejidos perimedulares, siempre tras su administración espinal. Estos datos, ayudan a entender lo que múltiples ensayos clínicos apuntan sobre el efecto analgésico de los opioides lipofílicos: se debe en parte, si no exclusivamente, a reabsorción plasmática y redistribución hacia los receptores opioides cerebrales.

La morfina se ha utilizado ampliamente para analgesia epidural e intratecal en pacientes quirúrgicos y en dolor oncológico, y se podría considerar como el “*gold-standard*” de los opioides espinales. Debido a su efecto medular, la dosis recomendada es mucho menor que la parenteral y es del orden de 3-5 mg.día. La dosis intratecal es 1/10 de la calculada vía epidural y de vida media más larga, de hasta 24 h (43). Cualquier opioide inyectado vía intratecal, se presupone que producirá parte de su efecto analgésico por un mecanismo espinal directo. La principal diferencia, respecto a la administración epidural, reside en la duración del efecto clínico, la velocidad de redistribución hacia los centros cerebrales y el mecanismo por el cual el fármaco alcanza dichos centros.

En general, los opioides lipofílicos producen una analgesia de corta duración, de 1-3 horas, que los convierte en una mala opción para analgesia posoperatoria tras punción intradural única. Los efectos adversos supraespinales que producen, aparecen con mayor rapidez que con los opioides hidrofílicos, debido a que las dosis que debemos administrar son relativamente altas y su pico plasmático más precoz.

El fentanilo es uno de los fármacos más usados para producir analgesia tras su administración intratecal, especialmente asociado a anestésicos locales. Varios trabajos han demostrado su acción espinal. Reuben y cols. La analgesia aumentaba a medida que incrementaban la dosis de opioide desde 5 mcg (20 min), hasta 40 mcg (300 min), sin notar mejoría con la dosis de 50 mcg. La dosis eficaz intratecal de fentanilo es de 25-50 µg tan sólo el 25-50% de la dosis utilizada de morfina, lo que implica una potencia de alrededor de 2-4 veces mayor.

Esta menor potencia relativa de los opioides lipofílicos intratecales se debe probablemente a una baja biodisponibilidad en los receptores específicos medulares, debido a una mayor difusión en los tejidos lipofílicos de dicho compartimento, lo que hace que sean necesarias mayores dosis para conseguir una analgesia adecuada y por ello se detectan mayores picos plasmáticos tras su administración por esta vía, que con los opioides hidrofílicos.

JUSTIFICACIÓN.

El dolor es una complicación en el proceso de recuperación postoperatoria, una de las opciones de manejo de esta complicación en la actualidad es el uso de un alfa agonista con alta selectividad como la Dexmedetomidina vía intratecal, la cual proporciona un alto grado de analgesia.

Uno de los fármacos más estudiados en este ámbito es el fentanilo, por lo que pretende realizar una comparación de la efectividad entre estos fármacos. Uno de los fármacos más estudiados en este ámbito es el fentanilo, por lo que pretende realizar una comparación de la efectividad entre estos fármacos.

HIPÓTESIS.

Hi

“La administración de Dexmedetomidina vía intradural durante el transoperatorio proporciona mayor grado de analgesia postoperatoria en comparación con fentanilo”.

Ho

“La administración de Dexmedetomidina vía intradural no proporciona analgesia postoperatoria en comparación con fentanilo”.

OBJETIVO GENERAL.

-Determinar el grado de analgesia posoperatoria con Dexmedetomidina intradural en cirugía de miembros inferiores, en comparación con fentanilo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar el nivel de sedación en el transoperatorio y postoperatorio en ambos grupos.
- Observar efectos colaterales de la administración ambos fármacos.

DISEÑO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizara este estudio en 64 pacientes, dividido en dos grupos con 32 pacientes cada uno.

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION

Grupo 1 Fentanilo 25mcg dosis estándar+ bupivacaina hiperbárica 10mg dosis estándar.

DEFINICION DEL GRUPO CONTROL

Grupo 2 Dexmedetomidina 0.1mcg/Kg (peso ideal), dosis máxima 15mcg+bupivacaina hiperbárica dosis estándar 10 mg.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Género : Masculino y Femenino
- Edad: 18 – 50 años
- Peso 50 – 90 kg
- ASA I y II
- Tipo de cirugía: Cirugía ortopédica de miembros inferiores
- Autorización de participación en el estudio a realizar.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Patología cardiaca (bradicardia, prolongación intervalo P-R, Bloqueo AV)
- Hipertensión arterial en tratamiento con beta bloqueadores
- Hipersensibilidad al fármaco
- Infección de sitio de punción
- Alteraciones de la coagulacion.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Choque hipovolémico
- Anafilaxia
- Técnica fallida
- Cambio de técnica anestésica.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	PRUEBA ESTADISTICA
EDAD	Del latín <i>aetas</i> , es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.	CUANTITATIVA	AÑOS	t student
SEXO	(Del Latín: cortar, dividir) originalmente se refiera nada más que a la división del género humano en dos grupos: mujer o hombre.	CUALITATIVA	FEMENINO MASCULINO	Chi cuadrada
TALLA	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.	CUANTITATIVA	METROS	t student
PESO	Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado.	CUANTITATIVA	KILOGRAMOS	T student
FRECUENCIA CARDIACA	Se conoce como frecuencia cardíaca al número de pulsaciones (latidos del corazón) por unidad de tiempo	CUANTITATIVA	LATIDOS POR MINUTO	t student
PAM	Es la media aritmética de los valores de las	CUANTITATIVA	Presión Arterial media no invasiva	T student

	presiones sistólica y diastólica.			
ANALGESIA	Falta o supresión de toda sensación dolorosa, sin pérdida de los restantes modos de la sensibilidad.	CUANTITATIVA	ESCALA EVA, VISUAL SIMPLE, ESCALERA DE LA OMS	T student
SEDACION	Estado de la consciencia que permite a los pacientes tolerar procedimientos no o poco placenteros mientras que se mantiene una adecuada función cardiopulmonar y la habilidad de responder de forma adecuada a órdenes verbales y/o a estímulos táctiles.	CUANTITATIVA	ESCALA DE RAMSAY, Richmond o RASS	T student
ASA	La clasificación del estado físico de la ASA, desarrollada para proporcionar una terminología común y facilitar la recopilación de datos estadísticos, sistema de puntuación del	CUANTITATIVO	ESCALA ASA I,II, III, IV	T student

	estado físico.			
Uso de rescates	Aplicación de analgésico (administración vía peridural de lidocaína 2% con epinefrina 3mg/Kg). En transanestésico 20% por arriba de la basal PAM y FC, postoperatorio EVA igual o mayor de 5.	CUANTITATIVO	PAM y Fc Escala EVA igual o mayor de 5	Chi cuadrada
Uso de efedrina	Aplicación de efedrina en bolos de 5mg en caso de disminución de la PAM 20% por debajo de la basal.	CUANTITATIVO	PAM	
Bloqueo motor	Inhibición de la conducción de fibras nerviosas A alfa y A gamma	CUANTITATIVA	Escala Bromage modificada	T student
Bloqueo sensitivo	Inhibición de la conducción de fibras nerviosas A beta A delta y d C.	CUANTITATIVO	Técnica de pinchazo en la piel.	Chi cuadrada
Efectos colaterales	Toda aquella reacción no deseada tras la administración de fármacos, las cuales pueden ser bradicardia, hipotensión, retención urinaria y depresión respiratoria.	CUALITATIVA	Observación	Chi cuadrada

Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA)

ASA I: Un paciente sano.

ASA II: Paciente con enfermedad sistémica controlada y sin daño a órganos blanco.

ASA III: Paciente con enfermedad sistémica que limita su actividad, con daño a órganos blanco pero no incapacitante.

ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica incapacitante y constantemente amenaza su vida.

ASA V: Paciente moribundo que no se espera que sobreviva 24 horas con o sin realización de la intervención quirúrgica.

ASA VI: Paciente declarado con muerte cerebral y que donará sus órganos para propósitos de trasplante.

Escala Visual Analoga (EVA)

La escala visual análoga es otra medida del dolor en la que un paciente clasifica la intensidad del dolor asignando un número del 1 al 10. Como otra alternativa, un paciente puede hacer una marca en la escala, para indicar en dónde queda el nivel de dolor entre el 1 y el 10. Para ambas respuestas se requiere un paciente cooperador y despierto.

Escala de Ramsay

Nivel 1: Paciente Agitado, ansioso o inquieto.

Nivel 2: Paciente cooperador, orientado y tranquilo.

Nivel 3: Dormido con respuesta a órdenes.

Nivel 4: Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido.

Nivel 5: Dormido con respuesta solo al dolor.

Nivel 6: No tiene respuestas.

Escala de Richmond o RASS (Richmond Agitation Sedation Scale):

- + 4: Combativo – Violento, con peligro inmediato para el personal.
- + 3: Muy agitado – Agresivo, intenta retirarse los tubos o catéteres.
- + 2: Agitado – Movimientos frecuentes y sin proposito “lucha” con el ventilador.
- + 1: Inquieto – Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos.
- 0: Alerta y calmado.
- 1: Somnoliento – No esta plenamente alerta, pero se mantiene (>10 seg) despierto (apertura de ojos y seguimiento con la mirada) a la llamada.
- 2: Sedación leve – Despierta brevemente (<10 seg) a la llamada con seguimiento con la mirada.
- 3: Sedación moderada – Movimiento o apertura ocular a la llamada (pero sin seguimiento con la mirada).
- 4: Sedación profunda – Sin respuesta a la llamada, pero con movimiento o apertura ocular al estímulo físico.
- 5: Sin respuesta – Sin respuesta a la voz, ni al estímulo físico.

Escala de Bromage

- I. Ninguno; Si hay movimiento libre de la pierna y pie.
- II. Parcial ; Los pacientes son capaces de flexionar las rodillas.
- III. Casi completo; Los pacientes no son capaces de flexionar las rodillas pero presentan movimientos de los pies.
- IV. Completo ; No es posible ningún movimiento.

Tecnica pinchazos en la piel(con aguja esteril).

- 0. Sensación normal ante el estímulo.
- 1. Identificación del estímulo; pero con menos intensidad respecto a un area que no corresponda a la region del bloqueo anestésico.
- 2. Estímulos reconocidos; como que lo tocan con un objeto romo.
- 3. Ninguna percepción.

Wolters et al. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. British Journal of Anaesthesia. 1996; 77: 217 – 222

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACIÓN.

El protocolo se considera un estudio clínico controlado (longitudinal, prospectivo, comparativo y ciego).

Después de obtener la autorización y revisión del comité de investigación de ética del hospital, con el registro subsecuente otorgado por la institución y el consentimiento firmado autorizado de los pacientes y de manera aleatorizada (mediante una tabla de números aleatorios) se decide a que grupo permanecerá cada paciente. Así como la entrega de medicamentos que se utilizaran en cada paciente por el investigador asociado, sin que el investigador que realice el procedimiento conozca el grupo al que pertenece cada paciente.

Canalización de vía periférica con punzocat No. 18.

Monitorización en sala de quirófano y registro de constantes vitales basales no invasiva (PAM, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso) tiempo 0.

Administración de Oxígeno suplementario por puntas nasales 3 lts. Por min al 100%.

Carga hídrica de 10-15ml de solución cristaloide (Hartmann o NaCl 0.9%).

Se coloca al paciente en decúbito lateral, previa asepsia y antisepsia se localiza espacio L2-L3, infiltración de anestésico local en planos superficiales (lidocaína 1% 40mg), se introduce Aguja Touhy No. 17, se corrobora espacio peridural por medio de técnica Pitkin, a través de esta aguja espinal Whitacre # 27 larga, obtención de líquido cefalorraquídeo, se administra vía intratecal:

Grupo A Fentanilo 25mcg dosis estándar+ bupivacaina hiperbárica 15mg dosis estándar.

Grupo B Dexmedetomidina 0.1mcg/Kg (peso ideal), dosis máxima 15mcg+bupivacaína hiperbárica dosis estándar 15 mg.

Se retira aguja espinal y se deja catéter peridural inerte. Se coloca a paciente en posición adecuada para procedimiento quirúrgico. Registrando a los 10 minutos (tiempo 1), tiempo 2-30 min, tiempo 3-60 min, a los 120 min (tiempo 4) tiempo 5-llegada a UCPA, tiempo 6 a los 60 min y tiempo 7 al egreso de UCPA.

Al aumento de la presión arterial media basal de un 20% en pacientes de cualquiera de los 2 grupos se administrara lidocaína al 2% con epinefrina 3mg/Kg de peso. Si se presenta disminución de la presión arterial media 20% de la basal en pacientes de cualquiera de los 2 grupos se administrara efedrina en bolos 5mg (dosis máxima 20mg), y se valorara la administración de carga hídrica (Cristaloide) a 10cc y de requerirse administrar aminas vasoactivas Norepinefrina 0,04-0,4 mg/kg/min.

El bloqueo motor y sensitivo serán valorados por medio de la Escala Bromage y Técnica de pinchazo de piel respectivamente; tiempo 0 al termino del bloqueo, tiempo 1 a los 10 min posteriores, tiempo 2- 60 minutos posteriores, tiempo 3 -120 min posteriores, tiempo - 4 ingreso a recuperación, tiempo -5 a los 30 min, tiempo 6 una hora posterior a ingreso a recuperación y tiempo 7 al egreso de recuperación.

El grado de analgesia se valorara con la Escala Visual Análoga en el tiempo 0 al ingreso a recuperación, tiempo1- 30 minutos posteriores a ingreso a recuperación, Tiempo 2 a los 60 min posteriores y tiempo 3 a los 120 y tiempo 4 al egreso de recuperación. En caso de encontrarse en cada tiempo EVA igual o mayor a 5, se empleara el uso de rescate: vía peridural de Lidocaína 2% con epinefrina 3mg/Kg, y obteniendo al final la cantidad total en miligramos en cada paciente, así como por cada grupo.

El nivel de sedación se evaluara por medio de la Escala de Ramsay y RASS-Richmond a los 30 minutos posteriores al bloqueo Tiempo 0, a los 60 minutos- Tiempo I, a los 120 minutos- Tiempo II, al ingreso a recuperación- Tiempo III, 30 minutos posteriores al ingreso a recuperación;-Tiempo IV, 60 minutos posteriores- Tiempo V y Tiempo VI al egreso de recuperación.

Durante este periodo pueden presentarse efectos colaterales tales como bradicardia, hipotensión, retención urinaria y depresión respiratoria, los cuales serán registrados en la hoja de recolección de datos de cada paciente, su presencia o ausencia de los mismos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Consentimiento informado del servicio de anestesiología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

COMPARACION DE DEXMEDETOMIDINA VS FENTANILO INTRATECAL EN ANALGESIA POSTOPERATORIA

Investigador principal: Dra. Mirna Magali Delgado Carlo Médico adscrito al servicio de anestesiología y titular de la cátedra de anestesiología. Investigados asociado Dr. Jean Gustave Honore Registe, Médico Adscrito al servicio de Anestesiología. Dra. Miriam Cuchillo Corona Residente de 3er año del servicio de anestesiología.

Se realizara esta investigación clínica y comparativa en: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza ISSSTE

Nombre del paciente: _____

El servicio de anestesiología lo invita a participar en el estudio de investigación clínica y comparativa con fines de mejorar los procedimientos quirúrgicos realizados bajo anestesia regional (bloqueo intradural). Haciendo de su conocimiento que su participación es voluntaria por lo cual se solicita su autorización, siendo esta de libre participación, para lo cual hago de su conocimiento los siguientes puntos concernientes a dicho estudio;

Descripción del estudio:

Se realiza un estudio clínico controlado (prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado) en paciente programado para cirugía de miembros inferiores del servicio de ortopedia. Realizándose valoración del grado de analgesia obtenida con el uso de Dexmedetomidina intradural comparándola con fentanilo por la misma vía.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El dolor es una complicación en el proceso de recuperación postoperatoria, una de las opciones de manejo de esta complicación en la actualidad es el uso de un alfa agonista con alta selectividad como la Dexmedetomidina vía intratecal, la cual proporciona un alto grado de analgesia. Uno de los fármacos más estudiados en este ámbito es el fentanilo, por lo que pretende realizar una comparación de la efectividad entre estos fármacos.

Uno de los fármacos más estudiados en este ámbito es el fentanilo, por lo que pretende realizar una comparación de la efectividad entre estos fármacos.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar el grado de analgesia posoperatoria y sedación con Dexmedetomidina intradural en cirugía de miembros inferiores, en comparación con fentanilo.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados se ha observado que el uso de Dexmedetomidina durante el transanestésico nos proporciona un grado de analgesia posoperatoria, además de obtener un doble beneficio al proporcionar un nivel de sedación seguro, sin depresión respiratoria.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Acontecimientos no deseados como reacción anafiláctica y/o las inherentes al procedimiento quirúrgico.

ACLARACIONES

- Su participación es voluntaria.
- No implica algún costo, o pago por su participación.
- Toda la información que usted proporcione es confidencial.
- En caso de presentar algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Si existiera alguna duda sobre dicho estudio, el investigado tiene la obligación de explicar dicho procedimiento.
- Se requiere firma de consentimiento informado para formar parte del estudio de investigación médica.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

La Dexmedetomidina vía intradural ha sido manejada en múltiples trabajos de investigación en los cuales han demostrado un margen amplio de seguridad para el paciente.

PROGRAMA DE TRABAJO.

Cronograma de Grant

	Marzo 2013	Abril 2013	Mayo 2013	Junio 2013	Julio 2013
Terminación y entrega del protocolo	x				
Autorización del protocolo	x				
Recolección de datos		x	x		
Análisis de datos				X	
Entrega de protocolo terminado					X

RECURSOS HUMANOS.

Médicos adscritos del servicio de anestesiología, residentes del servicio de anestesiología, los cuales son encargados del procedimiento anestésico, médicos del servicio tratante los cuales realizarán el procedimiento quirúrgico, personal de enfermería del área de quirófanos (sala de quirófano y unidad de cuidados postanestésicos).

RECURSOS MATERIALES.

- Sala de quirófano, unidad de cuidados postanestésicos
- Equipo para bloqueo
- Anestésicos locales y otros medicamentos
- Soluciones cristaloides y coloides
- Máquina de anestesia
- Equipo de monitorización

RECURSOS FINANCIEROS.

Los recursos físicos y humanos que laboran en el Servicio de Anestesiología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, ISSSTE.

RESULTADOS

En total, 64 pacientes participaron en el estudio (32 pacientes en cada grupo) se revisan hojas de registro transanestésico y hoja de recolección de datos en cirugía ortopédica de miembros pélvicos, las cuales cumpliendo con criterios de inclusión: 24 mujeres y 40 hombres (GRAFICA 1).

Las variables antropométricas medidas (edad, talla y peso), la media para la edad en el grupo 1 fue de 37.1 años y 38.4 años para el Grupo 2 (GRAFICA 2). La talla media para el Grupo 1 fue de 1.66m y para el Grupo 2 de 1.69m. La media de peso para el Grupo 1 de 76.5Kg y para el Grupo 2 de 77.4Kg.

La clasificación por estado físico ASA fue ASA 1 44 pacientes (Grupo 1 45.5% y Grupo 2 54.5) y ASA 2 20 pacientes (Grupo 1 60% y Grupo 2 40%).

Las variables hemodinámicas medidas fueron Presión arterial media (PAM), Frecuencia cardíaca (Fc) y Saturación de O₂ (SpO₂) en 8 tiempos, en la gráfica 1 se muestran los cambios observados en los valores obtenidos de PAM por grupo en diferentes intervalos de tiempo, no mostró cambios importantes, ni diferencia significativamente estadística durante el periodo transanestésico para ambos grupos. Los pacientes del grupo 2 denotaron durante el periodo postanestésico un descenso transitorio de la PAM en los tiempos 6 y 7 ($p=0.02$ y $p=0.009$ obtenidas por Test de dos muestras de Mann-Whitney/Wilcoxon (Test de Kruskal-Wallis para dos grupos). (GRAFICA 3).

La Fc media (GRAFICA 4) en el grupo 2 presentó un descenso significativamente estadístico en los tiempos 3($p=0.002$), 4($p=0.001$), 5($p=0.00$), 6($p=0.00$), y 7 ($p=0.0001$).

La SpO₂ media no tuvo variación en ambos grupos manteniéndose en un 98% durante el transanestésico y durante el postanestésico en 97%. (Grafica 5).

En cuanto al bloqueo motor intraoperatorio en el grupo 1 fue de 3.3750 en tiempo 0 a 1.250 en tiempo 7, mientras que en el grupo 2 fue de 3.4375 en tiempo 0 a 1.750 en tiempo 7; en cuanto a los tiempos de comienzo de Bromage fue similar para ambos grupos presentando en los tiempos 1 y 2 significado estadístico con un Valor de $p= 0.0125$ Y 0.0007 . (Ver Grafica 6).

El nivel de sedación se valoró por la Escala de RASS y Ramsay con diferencia significativa en el grupo 2 en los tiempos 1 y 2. correspondientes a los 60 y 120 minutos posteriores al bloqueo. (CUADRO 1 Y 2).

La evaluación del dolor se realizó por escala EVA en la cual hay similitud para ambos grupos no requiriendo usos de rescates vía peridural, ya que no se encontró EVA mayor a 3. (Ver cuadro 3).

DISCUSIÓN

La Dexmedetomidina es un fármaco agonista α_2 adrenérgico derivado imidazólico, de carácter lipofílico, con mayor afinidad por los receptores α_2 adrenérgicos en comparación con la clonidina, por su mecanismo de acción al actuar en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, produce supresión y reducción de la transmisión y conducción del dolor mediante la inhibición de la liberación de glutamato y sustancia P desde terminales aferentes primarias y mediante proteína G al activar canales de potasio lo que ocasiona hiperpolarización neuronal.

Debido a que el efecto analgésico de los agonistas α_2 adrenérgicos es principalmente mediado a nivel espinal, la administración neuroaxial es la vía de elección para la Dexmedetomidina. Además, su alta lipofilidad que permite la rápida absorción en el líquido cefalorraquídeo y la unión en la médula espinal a receptores α_2 .

En el presente estudio en el cual se administra dexmedetomidina vía intratecal a pacientes ASA 1 y ASA 2, se demuestra eficacia al lograr estabilidad ya que no se observan cambios importantes en la hemodinámica de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros.

La respuesta al estrés de la cirugía puede ser atenuada por los efectos simpaticolíticos causados por la activación postsináptica de los agonistas α_2 , lo que lleva a la reducción de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca.

Corroborando en nuestro estudio que la PAM media no tuvo decremento significativo manteniéndose superior a 60mmHg, en cuanto a la Frecuencia Cardíaca media en el Grupo 2 podemos observar una disminución de esta a partir de los 10 min posteriores a su administración con una duración de 120 min, sin producir efectos colaterales como bradicardia.

La oximetría de pulso es similar en ambos grupos demostrando que a pesar del nivel de sedación superior en el Grupo 2 al administrar un alfa 2 intradural este no interfiere en la ventilación del paciente, favoreciendo la disminución del uso de sedantes por otra vía de administración.

El grado de Bloqueo motor y sensitivo valorado por medio de la escala Bromage y T. Pinchazo fue de satisfactoria a excelente. El bloqueo motor valorado por medio de la escala de Bromage denotando que en el Grupo 1 la instauración del bloqueo fue mayor en el tiempo 1 con una media de 3.968, pero su decremento fue proporcional al tiempo de administración de la dosis y al llegar al tiempo 7 obtuvo una media de 1.250 menor en comparación con el Grupo 2, el cual presenta una instauración lenta pero satisfactoria que se prolonga y presenta una media de 1.750 en el Tiempo 7, ya que la dexmedetomidina vía intratecal ha demostrado que aumenta el grado de bloqueo motor y sensitivo como lo corroboran Al-Ghanem y Cols, en experimentos animales y estudios en humanos de Dexmedetomidina intratecal como un aditivo a los anestésicos locales, observando una prolongación dosis-dependiente del bloqueo sensorial y un aumento en el bloqueo motor. Ya que usada como adyuvante anestésico en bloqueo de nervios periféricos, por sus efectos inhibidores directos sobre el receptor α_2 en la conducción de fibras A delta y fibras C sensoriales, la inhibición de la hiperpolarización y quizás la inhibición de canales Na resistentes a tetrodotoxina explica la potenciación de la intensidad y duración de anestésicos locales. Estudios experimentales muestran que la Dexmedetomidina dosis-dependiente aumenta la duración del bloqueo sensorial inducida por la prolongación de la acción del anestésico local como bupivacaína y ropivacaína.

El Nivel de sedación encontrado en fue significativamente estadístico para el Grupo 2 corroborando as el efecto de sedación que se produce al unirse la Dexmedetomidina a los receptores α_2 A cerebrales, lo cual se traduce en sedación del paciente.

Reuben y cols. En su estudio refieren que el fentanilo produce analgesia tras su administración intratecal, especialmente asociado a anestésicos locales y que la analgesia aumentaba a medida que incrementaban la dosis de opioide desde 5 mcg (20 min), sin notar mejoría con la dosis de 50 mcg, pero si la presencia de efectos colaterales. Lo cual fue confirmado en nuestro estudio al corroborar analgesia postoperatoria en el Grupo 1, sin presencia de efectos colaterales ya que la dosis estándar de opioide fue menor a la descrita como tope para propiciar efectos colaterales.

Sin embargo Carollo DS y Cols. En su estudio demostraron que la administración de dexmedetomidina neuroaxial produce analgesia espinal tan eficientemente como la clonidina. Oriol-López y Cols refieren en su publicación la unión de Dexmedetomidina a receptores α_2A que se encuentran en la medula espinal, y que estos se encargan de producir analgesia, por lo cual este estudio nos muestra que la analgesia posoperatoria al usar un α_2 como la dexmedetomidina es similar a la de un opioide al no requerir uso de rescates vía peridural y tener una puntuación de Eva menor a 3.

Por las características farmacológicas de la dexmedetomidina en cuanto a sus propiedades sedantes, analgésicas y de sinergismo a anestésicos locales, convierten en un fármaco alternativo a tener en cuenta en pacientes que requieran manejo de anestesia regional

proporcionando a la vez sedación y analgesia y sin duda será objeto de nuevos estudios que nos permitirán conocer los alcances de este fármaco en anestesia neuroaxial.

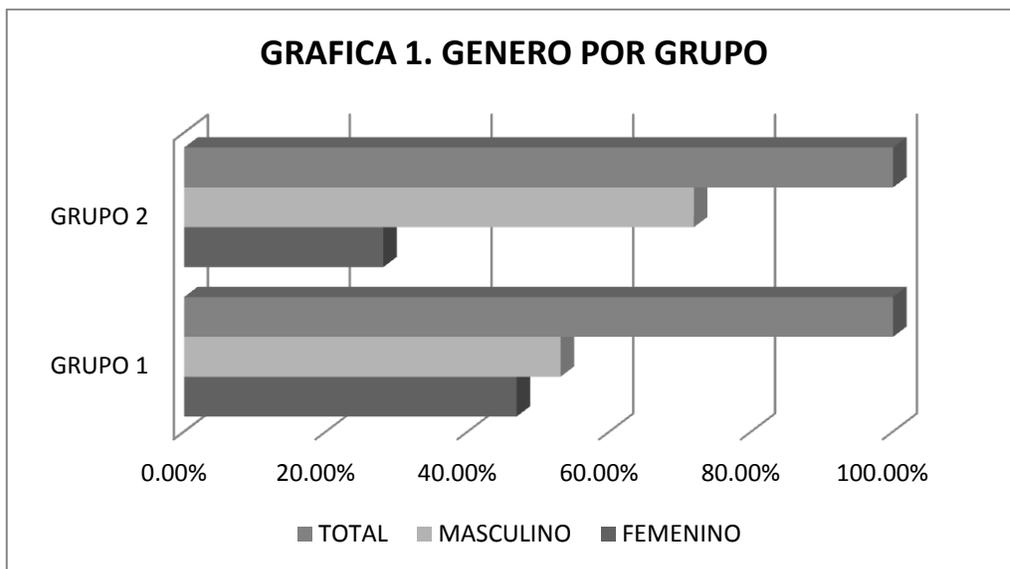
CONCLUSIÓN

La adición de un adyuvante en anestesia intradural como la dexmedetomidina un $\alpha 2$ agonista con alta selectividad es beneficioso para lograr un estado anestésico ideal, ya que nos provee de analgesia, sedación y un bloqueo motor prolongado (dosis-dependiente), sin producir efectos colaterales a dosis bajas.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

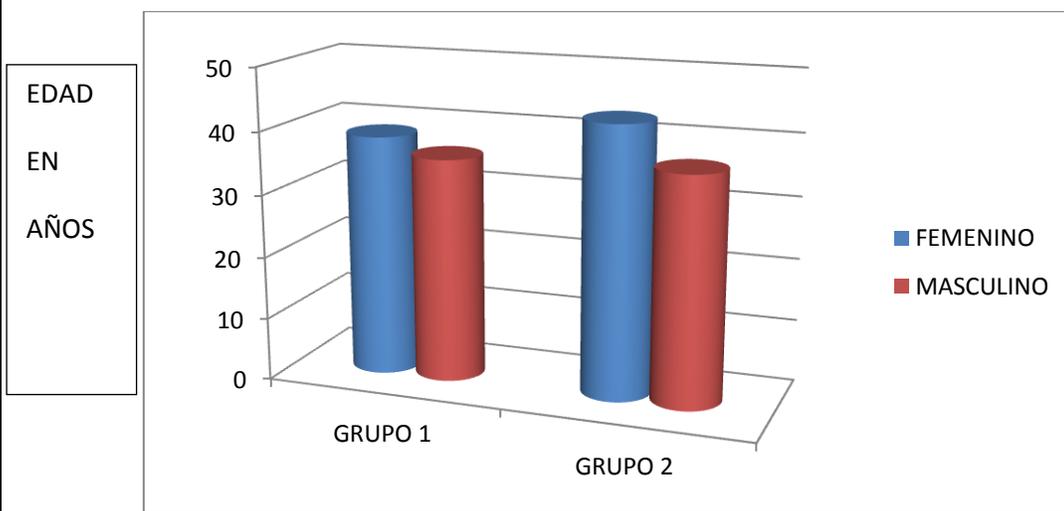
COMPARACION DE DEXMEDETOMIDINA VS FENTANILO INTRATECAL EN ANALGESIA POSTOPERATORIA													
GRUPO	<input type="text"/>	GENERO	<input type="text"/>	I. FEMENINO	EDAD	<input type="text"/>	AÑOS	TALLA	<input type="text"/>	MTS	PESO	<input type="text"/>	Kg
	1. CON FENTANILO		II. MASCULINO							ASA	<input type="text"/>	1. I	
	2. CON DEXMEDETOMIDINA											2. II	
												3. III	
TRANSANESTESICO													
TIEMPO 0(Basal)	TIEMPO 1(10 min)	TIEMPO 2(30min)	TIEMPO 3(60min)	TIEMPO 4(120min)									
PAM 0 <input type="text"/>	PAM 1 <input type="text"/>	PAM 2 <input type="text"/>	PAM 3 <input type="text"/>	PAM 4 <input type="text"/>									
FC 0 <input type="text"/>	FC 1 <input type="text"/>	FC 2 <input type="text"/>	FC 3 <input type="text"/>	FC 4 <input type="text"/>									
SpO2 0 <input type="text"/>	SpO2 1 <input type="text"/>	SpO2 2 <input type="text"/>	SpO2 3 <input type="text"/>	SpO2 4 <input type="text"/>									
UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTESICO													
TIEMPO 5(Llegada UCPA)	TIEMPO 6(60 min en UCPA)	TIEMPO 7(Egreso UCPA)											
PAM 5 <input type="text"/>	PAM 6 <input type="text"/>	PAM 7 <input type="text"/>											
FC 5 <input type="text"/>	FC 6 <input type="text"/>	FC 7 <input type="text"/>											
SpO2 5 <input type="text"/>	SpO2 6 <input type="text"/>	SpO2 7 <input type="text"/>											
BLOQUEO MOTOR	BROMAGE 0 <input type="text"/>	BROMAGE 1 <input type="text"/>	BROMAGE 2 <input type="text"/>	BROMAGE 3 <input type="text"/>									
BLOQUEO SENSITIVO	T. PINCHAZO 0 <input type="text"/>	T. PINCHAZO 1 <input type="text"/>	T. PINCHAZO 2 <input type="text"/>	T. PINCHAZO 3 <input type="text"/>									
	BROMAGE 4 <input type="text"/>	BROMAGE 5 <input type="text"/>	BROMAGE 6 <input type="text"/>	BROMAGE 7 <input type="text"/>									
	T. PINCHAZO 4 <input type="text"/>	T. PINCHAZO 5 <input type="text"/>	T. PINCHAZO 6 <input type="text"/>	T. PINCHAZO 7 <input type="text"/>									
SEDACION													
RASS 0 <input type="text"/>	RASS 1 <input type="text"/>	RASS 2 <input type="text"/>	RASS 3 <input type="text"/>	RASS 4 <input type="text"/>	RASS 5 <input type="text"/>	RASS 6 <input type="text"/>	RAM: RAMSAY						
RAM 0 <input type="text"/>	RAM 1 <input type="text"/>	RAM 2 <input type="text"/>	RAM 3 <input type="text"/>	RAM 4 <input type="text"/>	RAM 5 <input type="text"/>	RAM 6 <input type="text"/>	RASS-Richmond						
EVA 0 <input type="text"/>	EVA 1 <input type="text"/>	EVA 2 <input type="text"/>	EVA 3 <input type="text"/>	EVA 4 <input type="text"/>	1. SI								
RESCATES 0 <input type="text"/>	RESCATES 1 <input type="text"/>	RESCATES 2 <input type="text"/>	RESCATES 3 <input type="text"/>	RESCATES 4 <input type="text"/>	2. NO								
EFECTOS COLATERALES													
BRADICARDIA <input type="text"/>	HIPOTENSION <input type="text"/>	RETENCION URINARIA <input type="text"/>	1. SI			CCNSUMO TOTAL mg. LIDOCAINA 2% CON EPINEFRINA <input type="text"/>							
			2. NO										



Distribución de genero por grupo: Grupo 1(Con fentanilo) 46.9% femenino y 53.1% masculino, Grupo 2 (Con Dexmedetomidina) 28.1% femenino y 71.9% masculino.

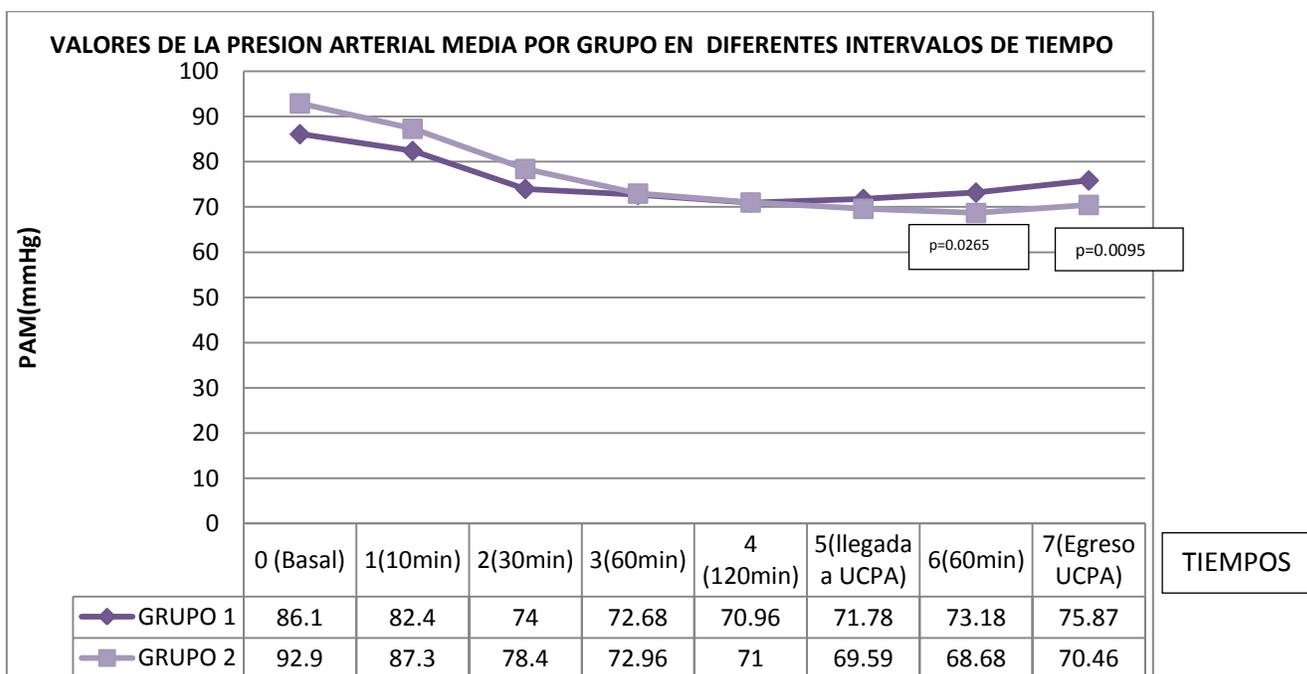
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA 2. EDAD POR GRUPO Y GÉNERO



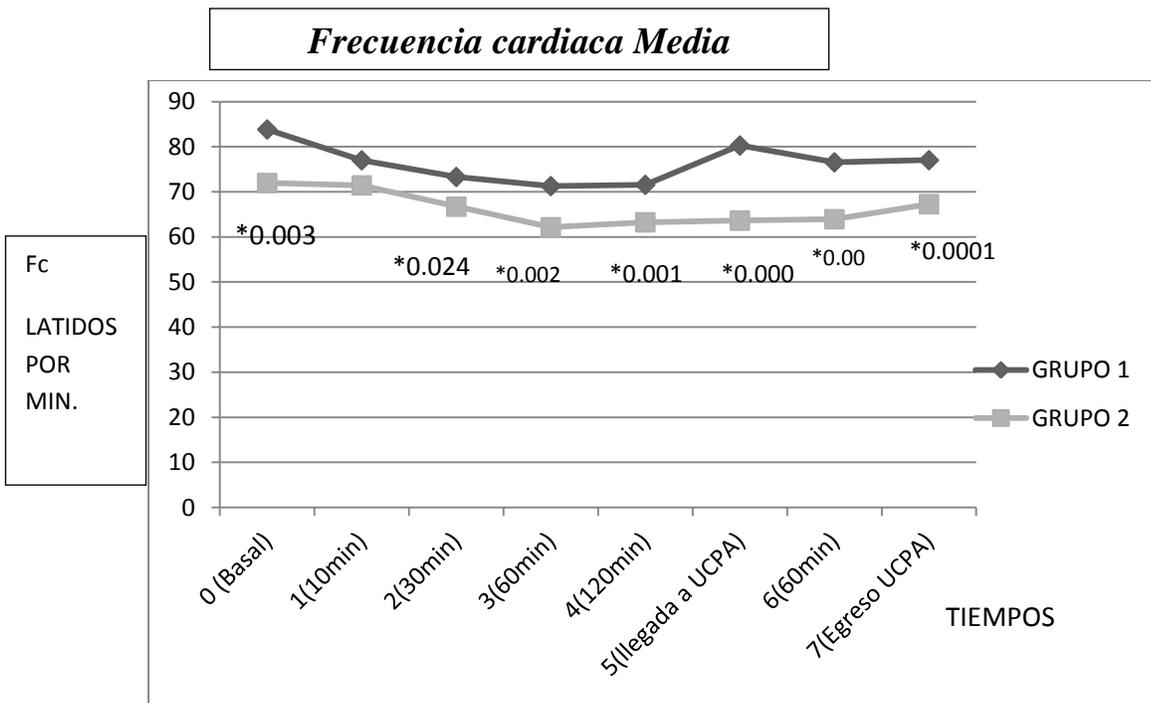
Distribución de edad por género y grupo. Grupo 1: 38.6 años (femenino) y 35.8 años (masculino), Grupo 2: 43.2 años (femenino) y 36.5 años (masculino).

Fuente: Hoja de recolección de datos.



GRAFICA 3. MEDIA DE PAM OBTENIDAS EN 8 TIEMPOS PARA AMBOS GRUPOS.

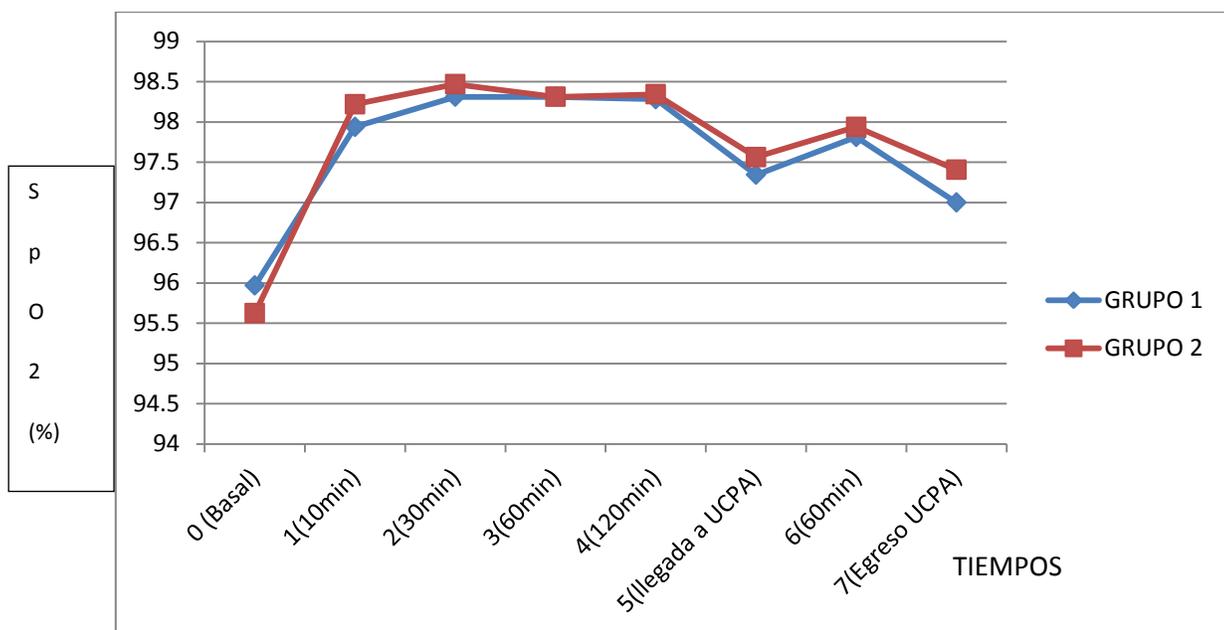
Fuente: Hoja de recolección de datos.



GRAFICA 4. Fc media para ambos grupos, no se presenta bradicardia en ninguno de los dos grupos, se señala * Valor de p obtenida por Test de dos muestras de Mann-Whitney/Wilconxon (Test de Kruskal-Wallis para dos grupos).

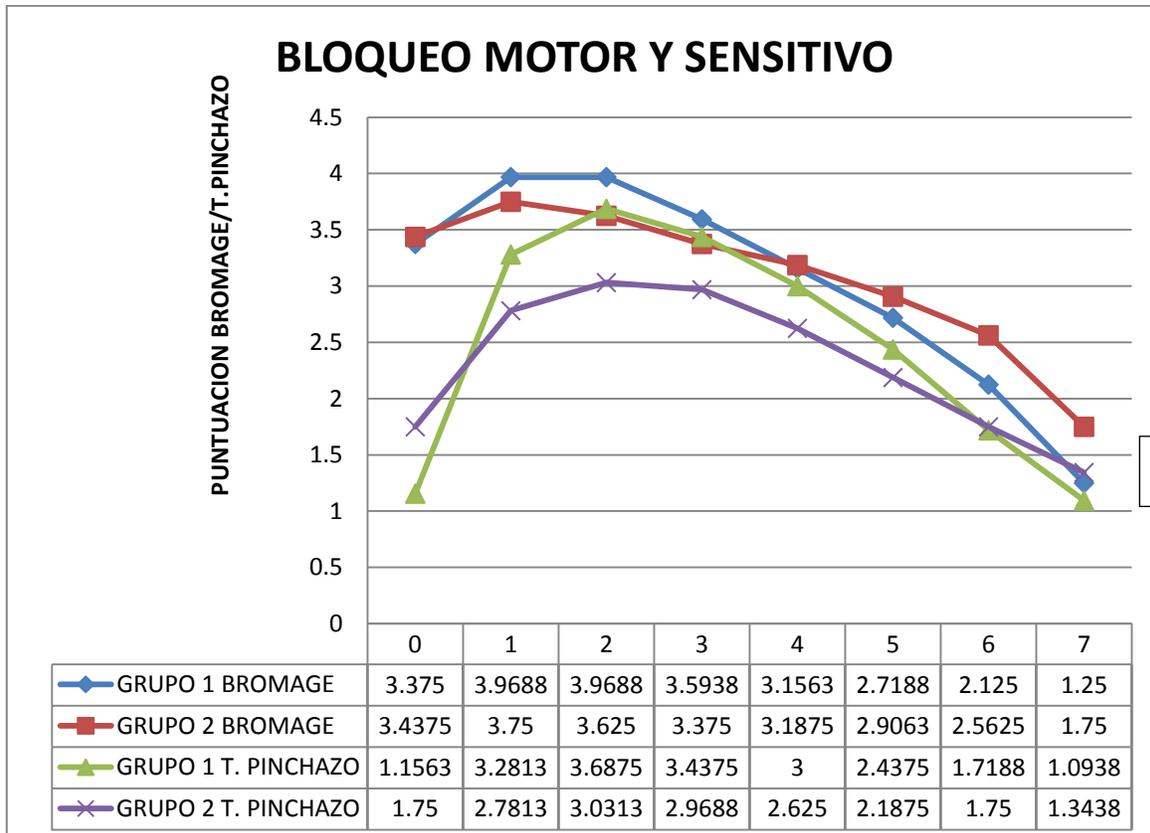
Fuente: Hoja de recolección de datos.

SpO2 MEDIA POR GRUPO



GRAFICA 5. SpO2 MEDIA DURANTE EL TRANSOPERATORIO Y POSTOPERATORIO.

Fuente: Hoja de recolección de datos.



GRAFICA 6. INSTAURACION DE BLOQUEO MOTOR Y SENSITIVO PARA AMBOS GRUPOS OBSERVANDO LA PROLONGACION DE BLOQUEO MOTOR PARA EL GRUPO 2.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Valoración RASS

Tiempos	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR DE p
0	.0000	-.0625	0.3173
1	.0313	-.1563	0.0244*
2	.0625	-.2813	0.0043*
3	.0000	-.0625	0.5575
4	.0000	-.1875	0.0209*
5	.0000	-.2188	0.0405*
6	.0000	-.2188	0.0405*

Cuadro 1. PUNTUACION ESCALA RASS EN ELLA SE MUESTRA VALOR DE p SIGNIFICATIVAMENTE ESTADISTICA*Test de dos muestras de Mann-Whitney/Wilconxon (Test de Kruskal-Wallis para dos grupos).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

PUNTUACION EN ESCALA RAMSAY

Tiempo	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
0	2.0000	2.0313	0.3173
1	2.0000	2.1250	0.0404*
2	1.9688	2.1875	0.0068*
3	2.0000	2.7188	0.0785
4	2.0000	2.7813	0.0210*
5	2.0000	2.0625	0.3057
6	2.0000	2.0625	0.3057

Cuadro 2. PUNTUACION MEDIA DE RAMSAY VALORADO EN 7 TIEMPOS POR GRUPO Y *VALOR DE p OBTENIDO POR Test de dos muestras de Mann-Whitney/Wilconxon (Test de Kruskal-Wallis para dos grupos).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

VALORACION DE DOLOR POSTOPERATORIO ESCALA VISUAL ANALOGA

TIEMPO	GRUPO 1	GRUPO 2	VALOR p
0	0	0	-----
1	0	0	-----
2	.0000	.0625	0.15
3	.0000	.0625	0.31
4	.0000	.0938	0.15

Cuadro 3. TIEMPOS 0 A 4 PARA VALORACION DE DOLOR POSTANESTESICO. NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA PARA AMBOS GRUPOS.

Fuente: Hoja de recolección de datos.

BIBLIOGRAFIA

1. Gertler R, Brown C, Mitchell DH, Silvius E. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001; 14:13-21.
2. Jorden VS, Tuna A. Dexmedetomidine: Clinical update. *Seminars in anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2002; 21:265-274.
3. M. Mato, A. Pérez, J. Otero, L.M. Torres, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2002; 49: 407-420.
4. Aanta R, Scheinin M. Alpha2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37: 433-448.
5. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: A review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiology*. 2008; 21:457–61. [[PubMed](#)]
6. Ishii H, Kohno T, Yamakura T, Ikoma M, Baba H. Action of dexmedetomidine on the substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *Eur J Neurosci*. 2008; 27:3182–90.
7. Nelson LE, You T, Maze M, Franks NP. Evidence that the mechanism of hypnotic action in dexmedetomidine and muscimol-induced anesthesia converges on the endogenous sleep pathway. *Anesthesiology*. 2001; 95:A1368.
8. Roudet C, Mouchet P, Feuerstein C, Savasta M. Normal distribution of alpha 2-adrenoceptors in the rat spinal cord and its modification after noradrenergic denervation: A quantitative autoradiographic study. *J Neurosci Res*. 1994; 39:319–29. [[PubMed](#)]
9. Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, Wilcox GL, Hokfelt T, Riedl MS, et al. Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J Neurosci*. 1998; 8:5928–37. [[PubMed](#)]
10. Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesth Analg*. 2002; 95:461–6. [[PubMed](#)]
11. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY. Monitored Anesthesia Care with Dexmedetomidine: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Anesth Analg*. 2010; 110:47–56. [[PubMed](#)]
12. Yazbek-Karam VG, Aouad MA. Perioperative Uses of Dexmedetomidine. *Middle East J Anesthesiology*. 2006; 18:1043–58. [[PubMed](#)]
13. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, et al. Effects of Perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology*. 1995; 82:620–33. [[PubMed](#)]
14. Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med Rep*. 2010; 2:90. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
15. Kaya FN, Yavascaoglu B, Turker G, Yildirim A, Gurbet A, Mogol EB, et al. Intravenous dexmedetomidine, but not midazolam, prolongs bupivacaine spinal anesthesia. *Can J Anaesth*. 2010; 57:39–45. [[PubMed](#)]
16. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. *Prog Neurobiol*. 1993; 40:691–70. [[PubMed](#)]

17. Salgado PF, Sabbag AT, Silva PC, Brienze SL, Dalto HP, Módolo NS, et al. Synergistic effect between dexmedetomidine and 0.75% ropivacaine in epidural anesthesia. *Rev Assoc Med Bras.* 2008; 54:110–5. [[PubMed](#)]
18. Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour- Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of lowdose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50:222–7.
19. Al-Ghanem SM, Massad IM, Al-Mustafa MA, Al-Zaben KR, Qudaisat IY, Qatawneh AM, et al. Abu-Ali. Effect of Adding Dexmedetomidine versus Fentanyl to Intrathecal Bupivacaine on Spinal Block Characteristics in Gynecological Procedures: A Double Blind Controlled Study. *Am J Applied Sci.* 2009; 6:882–7.
20. Konakci S, Adanir T, Yilmaz G, Rezanko T. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25:403–9. [[PubMed](#)]
21. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiology* 2004; 21 (4): 329-30.
22. Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Practice and Reseach Clinical Anaesthesiology* 2002; 16: 489-505.
23. Hogan QH. Epidural anatomy examined by cryomicrotome section. Influence of age, vertebral level, and disease. *Regional Anaesthesia* 1996; 21: 395-406.
24. Hogan Q, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. *Regional Anaesthesia and Pain Medicine* 1999; 24: 303-10.
25. Kerber CW, Newton TH. The macro and microvasculature of the dura mater. *Neuroradiology* 1973; 6: 175-179.
26. Reshetilov VI. Morphofunctional characteristics of the microcirculatory bed of the human spinal dura mater; *Arkh Anat Gistol Embriol* 1979; 76: 31-6. Kozody R, Palahniuk RJ, Wade JG, et al. The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. *Canadian Anaesthesiology Society Journal* 1984; 31: 503-8.
27. Bernards CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anaesthesiology* 1990; 73: 1214-9.
28. Nabeshima S, Reese TS, Landis DM, et al. Junctions in the meninges and marginal glia. *J. Comp Neur* 1975; 164: 127-169.
29. Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *Journal of Anatomy* 1996; 189: 417-30.
30. Bernards CM, Hill HF. Morphine and alfentanil permeability through the spinal dura, arachnoid, and pia mater of dogs and monkeys. *Anaesthesiology* 1990; 73: 1214-9.
31. Bernards C, Hill HF. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anaesthesiology* 1992; 77: 750-6.
32. Bernards CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anaesthesiology* 1991; 75: 827-32.
33. DiChiro GD, Hammock MK, Bleyer WA. Spinal descent of cerebrospinal fluid in man. *Neurology* 1976; 26: 1-8.

- 34 Nordberg Getal. Pharnacokinetic aspects of intratecal morphine analgesia. *Anaesthesiology* 1984; 60: 448-54.
- 35 Bernards CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anaesthesiology* 1991; 75: 827-32
- 36 Herz A, Teschemacher H. Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics and kinetics of distribution following intravenous, intracerebral and intraventricular application. In: Simmonds E, ed. *Advances in Drug Research*. London: Academic Press, 1971. p. 79-117.
- 37 Ummenhofer WC, et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanil, and sufentanil. *Anaesthesiology* 2000; 92: 739-53.
- 38 McQuay H, et al. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain* 1989; 36: 111-5.
- 39 Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anaesthesiology* 2003; 99: 455-65.
- 40 Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2): effect of epinephrine. *Anaesthesiology* 2003; 99: 466-75.
- 41 Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004; 17: 441-7.
- 42 Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16: 5-18
- 43 Cauter B, et al. CSF morphine levels after lumbar intrathecal administration of isobaric and hyperbaric solutions for cancer pain. *Pain* 1998; 32: 141