



11202 22
2j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

COMPARACION DEL EFECTO ANALGESICO PRODUCIDO
POR LA ADMINISTRACION EPIDURAL DE CLONIDINA –
TRAMADOL O NEOSTIGMINA.

Por

Dr. Roberto Guzmán Nuques

Tesis de posgrado propuesta para obtener el título de:

Especialista en Anestesiología

Profesor Titular del Curso

Dr. Hilario Genovés Gómez

Asesor de Tesis

Dr. Horacio Olivares Mendoza

272576

México D.F.

Febrero 2000

ESIS CON
LA DE ORIGEN

Dr. Roberto Guzmán Nuques

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

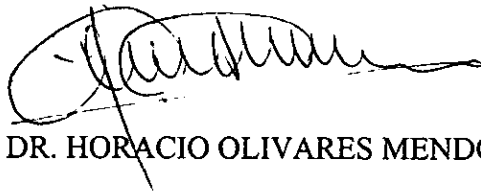
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR.HILARIO GENOVES GOMEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
ABC MEDICAL CENTER



DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

MEDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGIA
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
ABC MEDICAL CENTER
ASESOR DE TESIS

Dr.Roberto Guzmán Nuques

COMPARACION DEL EFECTO ANALGESICO PRODUCIDO
POR LA ADMINISTRACION EPIDURAL DE CLONIDINA –
TRAMADOL O NEOSTIGMINA.

Dr.Roberto Guzmán Nuques

GRACIAS A "DIOS" :

- Por permitirme terminar una meta de mi vida
- Por darme la fuerza para pelear y la paciencia para escuchar
- Por darme una familia extraordinaria
- Por enseñarme el camino correcto
- Por no abandonarme en los momentos difíciles
- Por no dejar perder mi Fé en lo que hago
- Por permitirme mantener mis convicciones
- Por darme salud

Dr.Roberto Guzmán Nuques

GRACIAS A :

- EDUARDO y TERESA , mis Padres ; por su apoyo permanente , por su confianza , por su amor , por haber inculcado en mí el Sentido de Familia del cual me siento orgulloso . Gracias por permitirme desarrollarme como profesional y darme la oportunidad de ser alguien , por lo que el éxito alcanzado es totalmente de ustedes .
-
- ANDY y TERY , mis hermanos , por ser como son.
-
- EDUARDO , por ser mi hermano , mi ñaño , por ser mi compañero de toda la vida ; por tener el valor de haber iniciado conmigo ésta aventura mexicana hace 4 años ; por lo cual doy gracias a Dios
-
- A Isabel y Susana , por darme tranquilidad pero a su vez ,la fuerza para seguir luchando .

Al Dr.Adalberto Toro Matos por su incansable necesidad de enseñanza , por ser Maestro y especialmente Amigo ,y por permitirme ver las cosas en forma diferente .

Al Dr.Horacio Olivares Mendoza , por su apoyo permanente como maestro y como Amigo .

Un agradecimiento muy especial a los Doctores : Pastor Luna , Carlos Hurtado , Marco Antonio Chavez , Gerardo Alvarez , Rafael Alvarez , Jaime Ortega ,Teresa Esquinca , Xavier Molina , Jorge Romero , Fernando Alfaro , Carlos Peón ,Delwin Cordero Andrés Loaiza , Mario Suarez , Cecilia Mendoza , Socorro Espiritu , Rubén Valdespín , Enrique Flores , Raúl Salazar , Roger Luna , Antonio Covarrubias , Victor Valpuesta , Cesar Zambada ,Alfonso Cota y Eduardo Herrera quienes de una u otra manera apoyaron mi formación

Dr.Roberto Guzmán Nuques

GRACIAS A :

El Dr.Hilario Genovés Gomez por permitirme ingresar a ésta institución y poder conocer personalidades tan ilustres

Los doctores : Emilio Mille , Ma Antonieta Velez , Hector Carrero , Ma Elena Pinto , Fernando Etulain , Antonio Ortega por su apoyo en Clínica Londres.

Todo el personal de BRIMEX y en especial a sus Pacientes por por permitirme formar parte de ellos.

Para Alejandra , Rosamelia y Carlos quienes hicieron de Libres una experiencia invaluable .

Dr.Roberto Guzmán Nuques

INDICE

ANTECEDENTES	
-HISTORICOS	1
- INTEGRACION Y MODULACION DEL DOLOR	3
-NEUROQUIMICA DEL ASTA POSTERIOR	6
-PSICOLOGIA DE LA MODULACION	13
MARCO TEORICO	14
JUSTIFICACION	21
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y METODOS	23
RESULTADOS	26
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37

ANTECEDENTES.

El dolor postoperatorio es una entidad tan antigua como la cirugía misma , la cual a través de los tiempos se ha rodeado de mito , misticismo y tabúes en todas las culturas , no solo en las mas antiguas de las civilizaciones ,sino también a través de múltiples creencias religiosas las cuales lo han considerado como una verdadera plaga bíblica que trae consigo depresión , desesperanza , sufrimiento y melancolía , y aunque pudiéramos decir que el dolor ha sido el primer estigma de la humanidad , no es menos cierto que continua siendo uno de los síntomas sin resolución aun al final del siglo XX .(1)

A partir del descubrimiento de la anestesia en 1846 que hizo posible las intervenciones quirúrgicas ,es cuando realmente surgen una serie de inquietudes acerca de la etiología pero principalmente del manejo del dolor postoperatorio , es por esto que durante el siglo XIX se empezó a publicar diversas teorías que intentaban explicar los mecanismos del dolor y junto con el desarrollo de agentes como el cloroformo, oxido nitroso , éter y morfina es cuando el tratamiento del dolor tiene un repunte importante .1,2

Pero es seguramente después de las dos grandes guerras mundiales con la aparición de diversos síndromes dolorosos como la distrofia simpática refleja post-traumática observada en los excombatientes ,así como la causalgia ,dolor de miembro fantasma y otras entidades dolorosas de difícil tratamiento , cuando la investigación tanto de la anatomía como fisiopatología de los diversos mecanismos del dolor sufre un giro de 180 grados . 1,3,4

Es así que , posteriormente aparecen importantes publicaciones como la realizada por el Dr.Bonica con su texto clásico “The management of pain” en 1953 y la “Teoría de la Compuerta” propuesta por Melzack y Wall en 1965 los cuales aportaron muchos conceptos aun vigentes 1,4. Todo esto permitió el desarrollo tanto farmacológico como de diversas técnicas que incluían bloqueos regionales , radioterapia , fisioterapia , acupuntura psicoterapia que forman actualmente herramientas importantes para el manejo del dolor tanto agudo como crónico.2

MECANISMOS DE INTEGRACION Y MODULACION DEL DOLOR.

La Asociación Internacional para el estudio del Dolor es muy clara al definir al dolor como “ Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial” 33

Desde 1965 los doctores Melzack y Wall desarrollaron el siguiente concepto que sigue vigente especialmente cuando de dolor agudo se trata y que en su época constituyó el punto de partida para la realización de una avalancha de estudios relacionados con los mecanismos del dolor . Se trata de la famosa “ Teoría de la Compuerta” la cual considera a las astas posteriores de la médula como el punto focal para la integración y modulación del estímulo nociceptivo , funcionando como una vía de entrada , de tal manera que si hubieran factores que incrementaran la excitabilidad de las neuronas en las astas posteriores como por ejemplo un estímulo nociceptivo , la compuerta se abriría permitiendo la transmisión de dicho estímulo hasta la corteza cerebral , sin embargo si hubieran factores que inhibieran la excitabilidad de dichas neuronas , la compuerta se cerraría limitando la transmisión del estímulo .5,6,8

Actualmente pese al enorme adelanto de los conocimientos sobre el tema dolor obtenidos por avances en investigación y tecnología aún no se conocen en forma completa los mecanismos de la percepción dolorosa .

En términos generales el sistema nervioso humano dispone de mecanismos para detectar y defenderse ante estímulos nocivos . Estos sistemas cuentan con receptores para detectar el acontecimiento lesivo , vías para transmitir la información hacia el sistema nervioso central , un mecanismo central de procesamiento y finalmente de un sistema de respuesta ante ese estímulo .5,6,8

La piel y otros órganos poseen receptores especializados que responden solamente a los estímulos lesivos . Estos receptores o nociceptores están integrados a las terminaciones nerviosas libres que responden a estímulos mecánicos , térmicos o químicos intensos .

Los nociceptores funcionan como transductores ,convirtiendo la energía mecánica , térmica o química en señales eléctricas que posteriormente son transmitidas a la médula espinal a través de fibras aferentes primarias 5,6,7. Se desconoce el mecanismo real de activación de los nociceptores , pero podemos suponer que el estímulo doloroso podría cambiar las propiedades de la membrana del receptor para permitirle despolarizarse y producir el potencial de acción en la fibra aferente primaria 5,6.

En algunos casos , esto puede producirse por deformación mecánica de la membrana , pero en otras ocasiones la propia lesión tisular puede inducir la liberación de diversas sustancias químicas que alteren las propiedades de la membrana como por ejemplo la bradicinina , sustancia P, iones de potasio e hidrógeno , histamina , prostaglandinas, serotonina , superóxidos , neuroquinina A ,el factor de crecimiento neural ,algunos protones y ultimamente se está involucrando al sistema del óxido nítrico. 6,7,8 Además debemos tener presente que cuanto mayor es el estímulo , mayor será la respuesta en términos de la frecuencia de los potenciales de acción resultantes . 7

Una vez que un nociceptor es activado , la señal generada por estos cambios se transmite hacia el sistema nervioso central , específicamente a las astas posteriores de la médula a través de las fibras A-delta mielínicas y C amielínicas .6,7,8

El asta posterior es una estructura altamente compleja con diversos tipos de neuronas y sinapsis y no una simple estación de relevo como antes se pensaba , en la que se produce una marcada modulación del estímulo nociceptivo mediante una forma compleja de procesamiento local que se activa a través de

fenómenos de excitación e inhibición que provienen de las interneuronas locales y a diferentes niveles del neuroeje .7,8

NEUROQUIMICA DEL ASTA POSTERIOR .

Existe gran variedad de productos neuroquímicos en el asta posterior que se liberan cuando arriba un estímulo nociceptivo el cual fue generado por un daño tisular y la respuesta inflamatoria que la acompaña , de tal suerte que se han identificado ;

- a) Monoaminas ; serotonina , norepinefrina , dopamina .
- b) Aminoácidos ; GABA , glicina , glutamato , taurina .
- c) Neuropeptidos ; leu-encefalina , met-encefalina , dinorfina , adrenocorticotropina beta-endorfina , neurotensina , sustancia P , calicreinas , somatostatina , vasopresina , oxitocina , péptido intestinal vasoactivo , factor liberador de tirotrópina y recientemente angiotensina I y II .

A varios de éstos neurotransmisores o neuromoduladores se les ha atribuido la capacidad de favorecer o inhibir la transmisión in situ de este estímulo 6. El grupo de sustancias que favorecen la transmisión del estímulo nociceptivo son las llamadas sustancias algogénicas o exitatorias entre las cuales se encuentran la sustancia

P (pain substance) que es considerada el transmisor aferente primario , a tal punto que cuando se registran impulsos anormales percibidos en el asta posterior se libera dicha sustancia que generará una disminución en el umbral neuronal ante un estímulo nociceptivo, produciéndose una despolarización prolongada e hiperalgesia como resultado , al mismo tiempo, se liberan sustancias como encefalinas ,GABA ,glicina , serotonina , noradrenalina quienes al actuar sobre sus respectivos receptores podrían producir una inhibición pre y postsináptica de la transmisión aferente primaria ,favoreciendo la hiperpolarización , aumentando el umbral neuronal ante el estímulo nociceptivo , es decir la hace mas resistente ante el estímulo . 6,7,8.

Del equilibrio entre fuerzas excitatorias e inhibitorias va a depender de la intensidad del estímulo nociceptivo , a tal punto que si el estímulo es muy importante , predominaran las fuerzas excitatorias sobre las inhibitorias 7.

Inmediatamente después de éste proceso de modulación , el estímulo es llevado por gruesas fibras nerviosas hacia las astas laterales ascendiendo en forma cruzada por el haz espinotalámico hasta nucleos del tálamo y de ahí hacia la corteza cerebral .

Es importante mencionar que el sistema espinotalámico está conformado por el haz espinotalámico lateral , espinoreticular y

espinomesencefálico , dividido de tal manera que en su viaje ascendente hacia el tálamo proyecta fibras hacia la sustancia reticular del tallo especialmente hacia núcleos que se encuentran dispuestos como el núcleo gigantocelular , magnus celular , área límbica media , además envía fibras hacia el subnúcleo lateral de la importante sustancia gris periacueductal , núcleo colicular, cuneiforme y de Edinger-Westphal .6,7

Así la activación de varios de éstos núcleos ocasionan diversas respuestas como reflejos relacionados con la ventilación , circulación , función autonómica , respuesta afectiva , metabólica , pero además generan la activación del sistema modulador o inhibidor descendente , señalado en la literatura como “Inhibición supraespinal” .

Estas vías inhibitoras descendentes se originan de la activación de varias estructuras como 1) La corteza somatosensitiva , 2) diencefalo , incluyendo la sustancia gris periventricular . 3) mesencefalo , incluyendo la sustancia gris periacueductal , locus ceruleus , núcleos dorsales del rafe y la formación reticular mesencefálica 4) El bulbo raquídeo incluyendo el núcleo del rafe magnus , núcleo reticular gigantocelular y núcleo reticular lateral .

6

Una vez alertado éste sistema modulador , se activa la vía descendente cuyos impulsos viajan a través de la médula hasta la puerta de entrada del estímulo nociceptivo, en las astas posteriores y cuyo objetivo es la de tratar de impedir el desarrollo y la transmisión de dicho estímulo .

Se ha podido comprobar que en las vías descendentes generadas por la activación de dichas estructuras intervienen mecanismos opioides, serotoninérgicos , adrenérgicos , colinérgicos , sin descartar además la participación de vías dopaminérgicas y de adenosina .6,7,29

Desde un punto de vista práctico , podríamos resumir señalando que al llegar el estímulo nociceptivo a las astas posteriores de la médula se desencadena una verdadera batalla entre dos sistemas uno EXITATORIO que favorecerá el desarrollo y la transmisión del estímulo nociceptivo hacia la corteza cerebral a través del sistema espinotalámico y el otro INHIBITORIO que trata de impedir la transmisión del estímulo nociceptivo por medio de mecanismos espinales y supraespinales mediante el sistema modulador descendente .

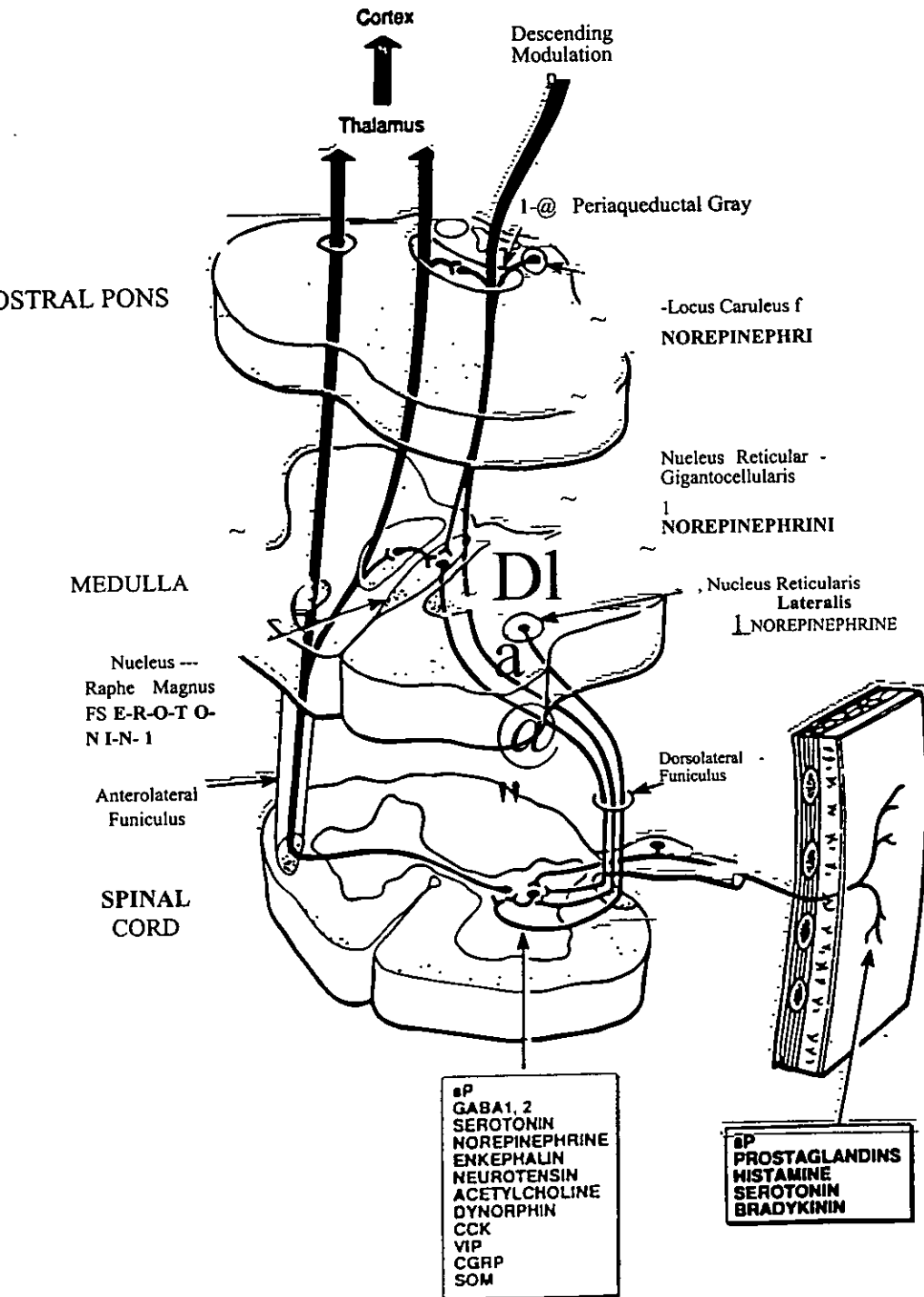
Cabe mencionar que los sistemas inhibidores del dolor tanto locales como las vías moduladoras descendentes pueden ser activados por fármacos .

Según se mencionó previamente , diversas vías descendentes inhibitorias del dolor pueden ser encefalonérgicas, serotoninérgica , adrenérgicas y colinérgicas .

El efecto analgésico obtenido por opioides estará mediado en gran parte por la activación de estos sistemas de control descendentes que se originan en el tallo cerebral y que comprenden la sustancia gris periacueductal , núcleo rafe magnus y núcleos dorsales reticular magnus y gigante celular que son estructuras ricas en receptores opiáceos . Estos núcleos envían proyecciones hacia la médula espinal vía del fascículo dorsolateral liberando serotonina , noradrenalina e inclusive acetilcolina en el asta posterior .6,7

Además de los narcóticos , existen otras drogas que por diversos mecanismos pueden activar el sistema modulador descendente , así por ejemplo los antidepresivos tricíclicos que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y norepinefrina incrementando así los niveles de éstos neurotransmisores en el sistema nervioso central , igualmente la clonidina actúa directamente sobre receptores adrenérgicos alfa 2 generando una señal inhibitoria ; la neostigmina incrementa la concentración de acetilcolina a nivel del SNC y el tramadol actúa a nivel de receptores opiáceos y a su vez inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina , la ketamina bloquea receptores de NMDA que es un neurotransmisor

exitatorio y finalmente las benzodiazepinas favorecen la unión del neurotransmisor Gaba 1 y 2 a su receptor generando una respuesta inhibitoria .6,29



FACTORES PSICOLOGICOS DE LA MODULACION .

En los últimos años se han adquirido una gran cantidad de conocimientos acerca de cómo factores emocionales pueden estimular regiones del cerebro a través de impulsos corticofugos que tienen la capacidad de evitar la transmisión de impulsos nociceptivos en el asta dorsal y a otros niveles del neuroeje.

Pero por otra parte , en condiciones apropiadas los factores psicológicos pueden “abrir compuertas” en varios niveles del neuroeje y así intensificar la transmisión de impulsos nociceptivos al cerebro . Así tenemos que la ansiedad es un factor particularmente poderoso que reduce la tolerancia al dolor . La motivación es otro mecanismo psicodinámico que puede tener considerable influencia sobre los aspectos fisiológicos , conductuales y afectivos en la experiencia dolorosa , a tal punto , que la motivación puede ser tan intensa que le permitiría al individuo soportar daño severo sin ninguna respuesta al dolor .7

MARCO TEORICO

Desde hace aproximadamente cien años se han utilizado el espacio raquídeo y epidural para la administración de diversas

FACTORES PSICOLOGICOS DE LA MODULACION .

En los últimos años se han adquirido una gran cantidad de conocimientos acerca de cómo factores emocionales pueden estimular regiones del cerebro a través de impulsos corticofugos que tienen la capacidad de evitar la transmisión de impulsos nociceptivos en el asta dorsal y a otros niveles del neuroeje.

Pero por otra parte , en condiciones apropiadas los factores psicológicos pueden “abrir compuertas” en varios niveles del neuroeje y así intensificar la transmisión de impulsos nociceptivos al cerebro . Así tenemos que la ansiedad es un factor particularmente poderoso que reduce la tolerancia al dolor . La motivación es otro mecanismo psicodinámico que puede tener considerable influencia sobre los aspectos fisiológicos , conductuales y afectivos en la experiencia dolorosa , a tal punto , que la motivación puede ser tan intensa que le permitiría al individuo soportar daño severo sin ninguna respuesta al dolor .7

MARCO TEORICO

Desde hace aproximadamente cien años se han utilizado el espacio raquídeo y epidural para la administración de diversas

medicamentos con la finalidad de atenuar el dolor transoperatorio y recientemente para el control del dolor agudo y crónico .3

Probablemente los anestésicos locales y los opiáceos han sido las drogas más utilizadas por ésta vía sin embargo debido a los efectos colaterales observados con ellas , y gracias a los avances obtenidos con la investigación de los diversos mecanismos del dolor se han utilizado otro tipo de medicamentos obteniendo resultados diversos pero cuya finalidad en común es la de activar el sistema modulador descendente .

En éste grupo de drogas se encuentra la clonidina la cual ha sido ampliamente estudiada durante la última década y cuyo efecto analgésico al ser administrada por vía epidural es considerado tan importante como los opioides 9,10,12 obteniendo gran aceptación su utilización para el manejo del dolor postoperatorio y especialmente el dolor de cancer13,14,15,16 .

El tramadol y la neostigmina así mismo se les ha atribuido el establecimiento de analgesia variable cuando se administran por vía epidural , sin embargo no hay un estudio en la que se haya comparado la calidad analgésica entre estos medicamentos .

La clonidina es un compuesto imidazólico que se caracteriza por ser un agonista parcial para los receptores adrenérgicos alfa 2 y que durante muchos años fue utilizada como normotensor y vasoconstrictor nasal sin embargo con el advenimiento de nuevas drogas fue marginada .

En los últimos años el medicamento tiene un resurgimiento importante especialmente en el área de anestesiología y clínica del dolor por la producción de analgesia en forma importante secundaria a la activación de receptores adrenérgicos a nivel espinal y supraespinal . Es así que se ha podido corroborar la localización de dichos receptores a nivel de terminaciones nerviosas periféricas , en la médula espinal especialmente ,en las astas posteriores y tallo cerebral , además de comprobarse la disminución de los requerimientos de drogas anestésicas , producir efectos ansiolíticos , de sopor e indiferencia .9,10,11

No se puede descartar además la activación de receptores colinérgicos puesto que se ha encontrado un incremento de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo después de su administración epidural , los que permite sugerir una probable asociación de sistemas adrenérgico / colinérgico como causa

principal en la producción del efecto analgésico de ésta droga .9,10,17

Cuando se administra clonidina por vía epidural se ha informado la producción de analgesia de buena calidad comparable o a la morfina , sin embargo de acuerdo a la dosis administrada se ha podido observar la presencia de efectos colaterales como hipotensión arterial , sopor que en ocasiones puede ser importante , sequedad de boca , depresión respiratoria mínima y con bradicardia que no es importante 9,10,18. Desafortunadamente el efecto analgésico producido por la clonidina es limitado y se ha señalado una duración entre 3 a 5 horas a tal punto que se ha reportado aproximadamente un tiempo entre 3 a 5 horas de duración 10, motivo por el cual su utilización en forma de infusión continua epidural ha ganado varios adeptos en los últimos años 9,10,16, sin embargo una de las opciones probablemente mas utilizadas , es la de asociarla a anestésicos locales u opioides o ambas , obteniendo mayor duración del efecto analgésico y mejor calidad 9,10.

El tramadol es un analgésico binario atípico de acción central utilizado en Alemania desde fines de los años 70 y que si bien es cierto se encuentra incluido en el grupo de las Fenilpiperidinas correspondientes a los opioides sintéticos , no cumple con todas las características estructurales del grupo .19

Químicamente se trata de una mezcla racémica en proporción 1:1 formada por los enantiómeros (+) y (-) siendo su resultado clínico final la suma sinérgica de los efectos de cada isómero y de su metabolito activo el O-desmetiltramadol 20,21,22.

El tramadol se caracteriza por tener un mecanismo de acción dual, es decir se une en forma débil a los receptores opioides μ Kappa y delta pero a su vez bloquea la recaptación de norepinefrina y serotonina en terminaciones nerviosas serotoninérgicas y noradrenérgicas 19,20,21,25.

Tiene una potencia analgésica en relación a la morfina de 1/10, es así que 50mg de tramadol son equivalentes a 5 mg de morfina y 150ug de clonidina 20, sin embargo últimamente se ha mencionado la existencia de uno de sus metabolitos el cual es activo y cuya potencia sería superior a la morfina 22.

Una de las características que hacen especial a esta droga es la de producir mínimos efectos cardiovasculares y poco o nada de depresión respiratoria 23,24. Entre sus efectos colaterales más importantes se encuentran: náuseas, vómitos, xerostomía 25.

La primera vez que se administró tramadol por vía epidural fue en 1987 por Churbasir sin embargo desde esa fecha hasta la actual son limitados los reportes publicados acerca de sus efectos , probablemente porque se les dio prioridad a los opioides puros y agonistas /antagonistas .

De los diversos estudios de tramadol administrado por vía epidural se le ha atribuido una duración y calidad analgésica muy variable cuando se ha utilizado en traumatología, ginecología ,cirugía de torax en donde se ha administrado solo o en combinación con anestésicos locales lo cual motiva a que ésta droga continúe en investigación 23,24,26,27.

la neostigmina es una droga que pertenece al grupo de los anticolinesterásicos que durante varios años ha sido utilizada para revertir los efectos de los relajantes musculares de tipo no despolarizantes 28, sin embargo en los últimos años ha llamado mucho la atención la capacidad que tiene la neostigmina para producir analgesia comparable con la morfina cuando es administrada por vía espinal con una duración aproximada de 10 horas 29,30.

Se ha comprobado la existencia de un incremento en la concentración de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo después de administrar neostigmina espinal . La acetilcolina podría ser el

sustrato de interneuronas espinales colinérgicas , las cuales serían activadas por vías descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas inhibitorias del dolor e interactuaría sinérgicamente con agonistas mu y alfa 2 agonistas .

Se ha pensado que la acetilcolina podría actuar sobre receptores muscarínicos M1 a nivel espinal y éstos estar relacionados con la analgesia producida por la neostigmina 29. Entre sus efectos colaterales se mencionan principalmente nauseas y vómitos especialmente cuando se administra por vía espinal 31,32 .

Realmente son pocas las publicaciones acerca de la utilización de neostigmina por vía epidural , se piensa que solo una décima parte de la dosis administrada por ésta vía es la que alcanza el liquido cefalorraquídeo 30 , probablemente esto se deba a que estructuralmente es un amonio cuaternario por lo que es poco liposoluble y por ende con mayor dificultad para atravesar barreras lipídicas 28 .

Se ha podido observar que al administrar neostigmine a 2 y 4ug /kg combinada con anestésicos locales por vía epidural para procedimientos ortopédicos menores de rodilla , produjo un efecto analgésico de aproximadamente 9 horas de calidad aceptable 30, sin embargo es necesario realizar mas estudios con ésta droga para poder corroborar o descartar esta información .

JUSTIFICACION.

La Asociación Internacional para el estudio del Dolor es muy clara al definir al dolor como “ Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial”.³³

Pienso que para cualquier anesthesiólogo el poder controlar el dolor tanto agudo como crónico de un paciente probablemente sea una de las recompensas mas satisfactoria que existen , pero aunque en muchas ocasiones no lo podamos conseguir , deberá de ser siempre nuestra obligación el buscar alternativas para poder lograrlo .

Lastimosamente en ocasiones , para poder alcanzar éste objetivo nos vemos obligados a utilizar drogas a dosis importantes observándose consecuentemente sus efectos colaterales y que en el caso específicamente de los opioides podría ser la temida depresión respiratoria .

Por lo que la búsqueda incansable de nuevas alternativas farmacológicas que brinden el control adecuado del dolor sin producir efectos colaterales debería ser permanentemente nuestra meta .

OBJETIVOS.

La calidad y duración del efecto analgésico producido por la clonidina a nivel epidural ha sido descrito ampliamente . El tramadol y la neostigmina son drogas de familias farmacologicamente diferentes que al administrarse por vía epidural se les ha atribuido la producción de analgesia de calidad y duración variable . Por lo que el motivo de éste estudio es el de poder comparar la calidad analgésica y la duración producida por estas drogas al ser administradas en el espacio epidural sin asociarlas a ninguna otra droga en pacientes gineco-obstétricas postoperadas de cesárea , observando además la presencia de efectos colaterales .

MATERIALES Y METODOS .

Previo consentimiento del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Adolfo Lopez Mateos , durante los meses de junio , julio y agosto de 1998 se seleccionaron 60 pacientes ASA 1 con embarazos a término sometidas a cesárea electiva bajo anestesia regional epidural en las que se dejó cateter epidural entre los espacios L2 y L3 y se administró lidocaína al 2 % con epinefrina .

Durante el procedimiento quirúrgico no se administró narcóticos , AINES , o diacepínicos . Terminado el procedimiento , las pacientes fueron trasladadas al área de recuperación para iniciar el protocolo .

No se incluyeron en éste estudio aquellas pacientes con antecedentes de hipertensión arterial , enfermedad cardiovascular , pre-eclámpticas , o que estén tomando antidepresivos tricíclicos , antihipertensivos de cualquier tipo especialmente alfa 2 agonistas .

Una vez que la paciente ingresaba a recuperación se registraba inicialmente el peso , la edad y estatura , se monitorizaba con baumanómetro manual , estetoscopio precordial y pulso radial .

Las 60 pacientes se dividieron en 3 grupos de 20 , a las cuales se les administró :

GRUPO 1 : Clonidina 150 ug diluidos en 10 ml de solución fisiológica.

GRUPO 2 : Tramadol 100 mg diluidos en 10 ml de solución fisiológica.

GRUPO 3 : Neostigmina 500 ug diluidos en 10 ml de solución fisiológica .

Cada droga fue administrada por el cateter epidural al momento que la paciente refería dolor leve que de acuerdo a la Escala Visual Análoga coincidía con un EVA de 2 .

Se valoró frecuencia cardiaca , presión arterial no invasiva , calidad del dolor mediante la escala visual análoga que va del 0 al 10 , en donde 0 significa nada de dolor y 10 dolor insoportable , sedación o sopor mediante escala de 4 puntos en la que : 0 significa que la paciente esta totalmente despierta – 1 sedación que responde a estímulo verbal –2 somnoliento con poca respuesta al estímulo verbal – 3 totalmente dormida .

Además se valoró presencia de náuseas y vómitos , finalmente bloqueo motor mediante escala de Bromage .

La valoración comenzaba desde el momento en que se administraba la droga por el cateter epidural cada 15 minutos durante la primera hora , luego cada hora en el transcurso de las primeras 8 horas y de ahí en adelante cada 4 horas hasta completar las 24 horas de haber administrado la droga .

El tiempo de duración de la analgesia se consideró desde el momento en que se administró la droga epiduralmente hasta el primer requerimiento de analgésicos por parte del paciente .

El análisis estadístico comparativo se realizó para los valores paramétricos con la prueba de Análisis de Varianza mientras para los no paramétricos como los valores EVA y de sopor fueron comparados con la prueba Kruskal-Wallis , las náuseas y vómitos fueron comparados con la prueba exacta de Fisher . Se consideró valores de $P < 0.05$ como significativos .

RESULTADOS .

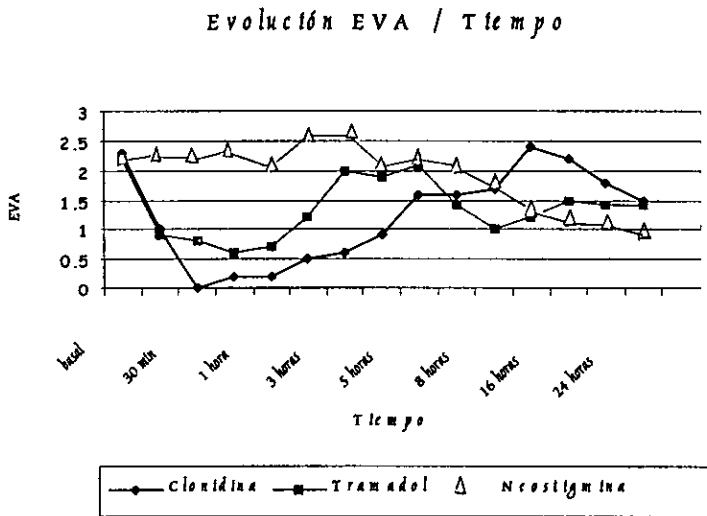
En este trabajo se comparó la calidad analgésica obtenida y su tiempo de duración después de administrar independientemente clonidina 150ug equivalente a dosis de 2ug/kg ,tramadol 100mg que equivale aproximadamente a 1.3mg/kg finalmente neostigmina 500ug equivalente a 6.8ug/kg administrados por vía epidural en 60 pacientes postoperadas de cesarea ,observando además la incidencia de efectos colaterales . Antes de la administración del medicamento ,ninguna paciente presentaba bloqueo motor residual de acuerdo a escala de Bromage.

Tabla 1.

<i>Valores basales por grupo</i>						
<i>Grupo</i>	<i>Edad</i>	<i>Peso</i>	<i>Talla</i>	<i>FC</i>	<i>TAM</i>	<i>EVA</i>
<i>Clonidina</i>	29	66.3	154	80	86	2.3
<i>Tramadol</i>	29.3	74.6	157	79	85	2.2
<i>Neostigmina</i>	28.1	72.9	158	80	87	2.2
	p = 0.7	p = 0.06	p < 0.04	p = 0.9	p = 0.7	p = 0.7

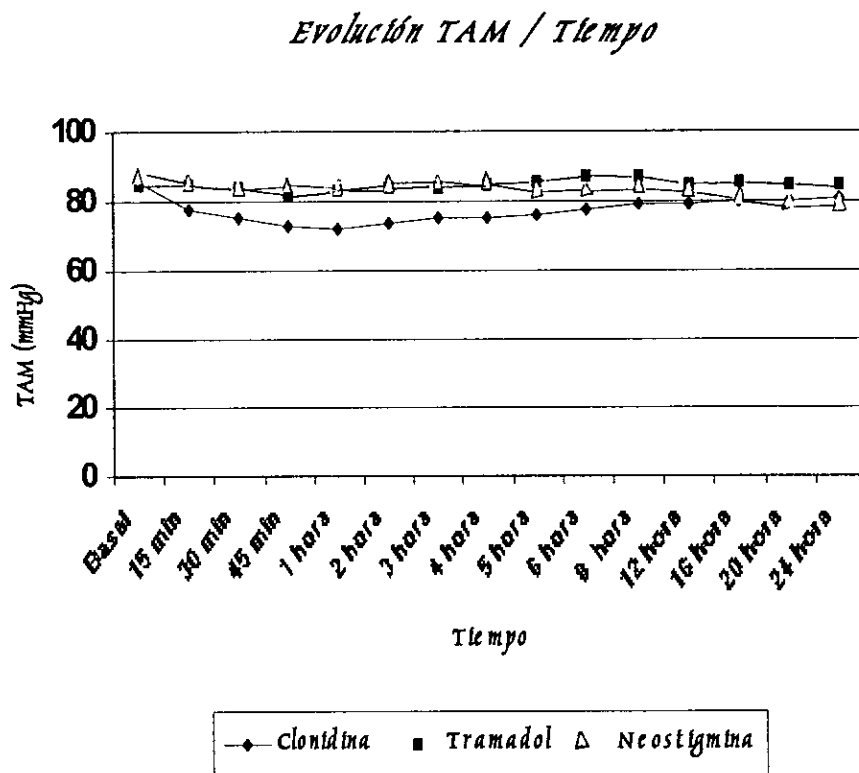
En la table 1 observamos que no hubo diferencias significativas en relación a la edad, peso y en los valores basales de frecuencia cardiaca ,presión arterial media y escala visual análoga (eva),sin embargo hubo diferencia significativa en la Talla ($p < 0.04$) .

gráfica 1



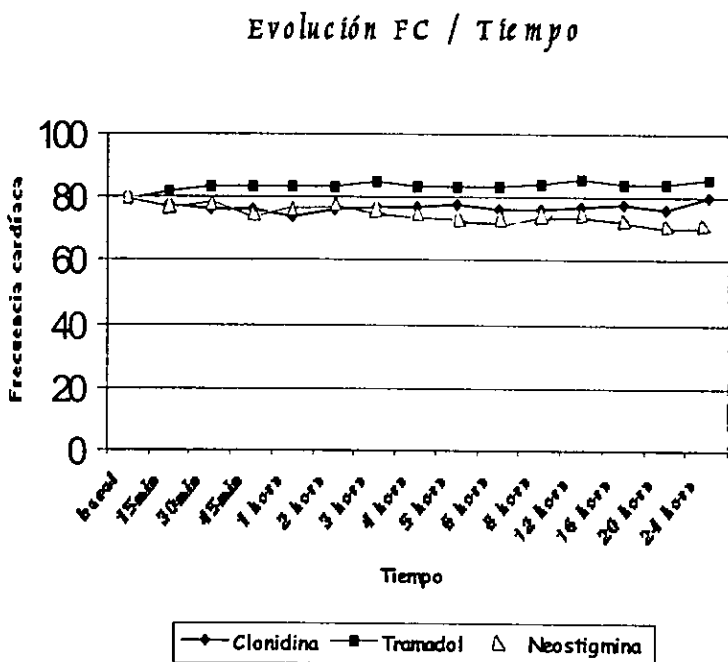
En la gráfica 1 observamos la relación entre la escala visual análoga contra tiempo . Hubo diferencias significativas desde los primeros 15 min ($p < 0.00$) entre los tres grupos ,principalmente a expensas del grupo de clonidina y tramadol . Esta diferencia dejó de ser significativa aproximadamente después de 4 horas ($p > 0.05$).

Gráfica 2



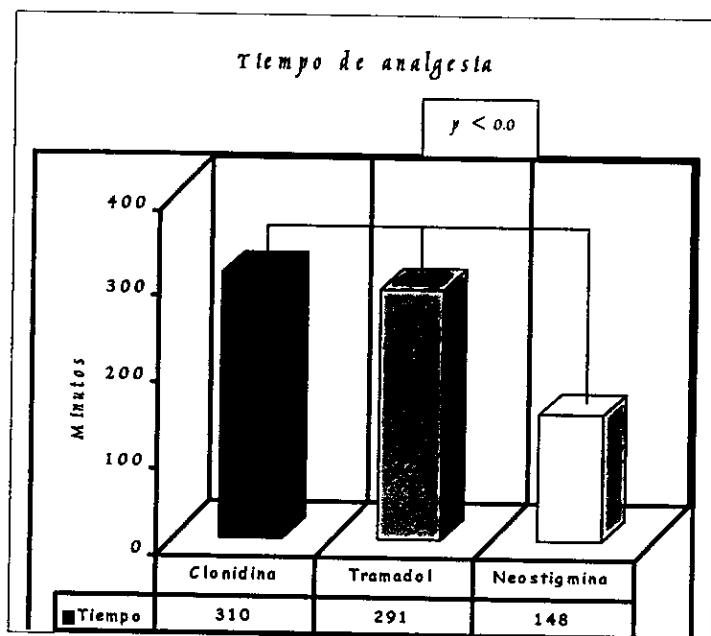
En la gráfica 2 observamos la relación presión arterial media contra tiempo . Hubo diferencia significativa entre los tres grupos desde los primeros 15 minutos ($p < 0.19$) a expensas del grupo clonidina. Esta diferencia dejó de ser significativa 20 horas después ($p > 0.058$) .

Gráfica 3



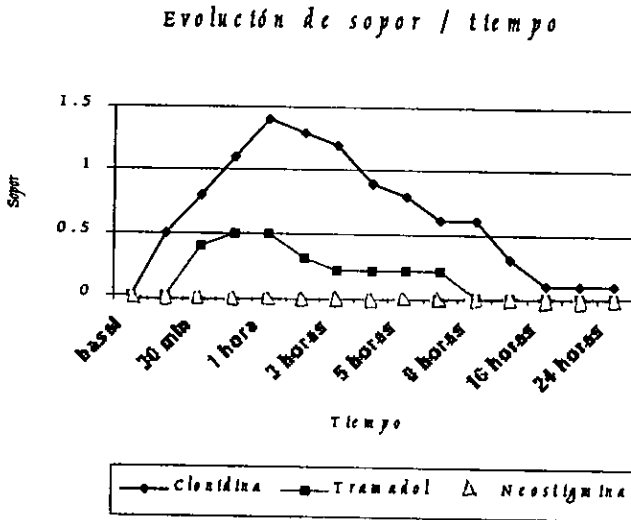
En la gráfica 3 observamos la relación frecuencia cardiaca contra tiempo . Hubo diferencia significativa entre los tres grupos desde los primeros 15 minutos ($p < 0.2$) ,especialmente a expensas del grupo de clonidina y neostigmina ,permaneciendo durante 24 horas ($p < 0.00$) .El tramadol no produjo modificaciones .

Gráfica 4



En la gráfica 4 observamos el tiempo de duración analgésica el cual fue significativo entre los tres grupos ($p < 0.00$). El tiempo para el grupo de clonidina fue de 310 min, para el grupo de tramadol 291 min, finalmente para el grupo de neostigmina 148 minutos.

Gráfica 5



En esta gráfica observamos la relación sopor contra tiempo. Hubo diferencia significativa desde los primeros 15 minutos ($p < 0.01$) especialmente a expensas del grupo de clonidina y tramadol siendo mas categórico para el primero. Esta diferencia desapareció a las 12 horas ($p > 0.13$).

DISCUSION .

La clonidina ,el tramadol y la neostigmina son drogas farmacológicamente diferentes, con un mecanismo de acción diferente pero que tienen en común el poder activar el sistema modulador descendente obteniendo consecuentemente la producción de analgesia de calidad y duración variable .

Durante éste trabajo pudimos observar la calidad analgésica producida en forma individual por cada una de estas drogas al administrarse por vía epidural en pacientes post-operadas de cesárea .

Pudimos ratificar varios puntos descritos en diversas publicaciones para estos medicamentos pero a su vez comprobamos que la calidad analgésica producida por la clonidina en relación al tramadol y neostigmina ,es superior.

Es así que en lo que respecta a la escala visual análoga (eva) durante los primeros 15 minutos ya hubo diferencias significativas entre los tres grupos , principalmente a expensas del grupo de la clonidina , en el cual el dolor en la gran mayoría de pacientes había disminuido e inclusive desaparecido , a diferencia del grupo del tramadol en que el dolor disminuyó pero en muy pocos pacientes desapareció y en el grupo de la neostigmina el dolor si bien es

cierto casi no se incrementó , pero en la gran mayoría de los pacientes tampoco disminuyó . La duración aproximada de la analgesia producida por la clonidina (310min) y el tramadol (291 min) fue similar, a diferencia del grupo de la neostigmina (148min) que tuvo un efecto casi fugaz , igualmente la calidad analgésica ofrecida por el grupo de la clonidina (eva de 0) fue superior a la producida por el tramadol (eva 1) y neostigmina (eva 2/3) sin embargo hay que tener presente , que aunque el tramadol no produjo analgesia de la misma calidad que la clonidina , podríamos considerar que su efecto fue muy bueno .

Los efectos colaterales antes mencionados fueron muy notorios en el grupo de la clonidina , especialmente hipotensión arterial y sopor Durante los primeros 30 minutos después de la administración de la droga ya hubo diferencias significativas de la presión arterial media entre los 3 grupos durante aproximadamente 20 horas .Ni el tramadol o la neostigmina generaron cambios importantes en la presión arterial media . Igualmente en lo que respecta al sopor hubo diferencias significativas durante aproximadamente 12 horas a expensas de la clonidina a diferencia del tramadol que fue escaso o mínimo y de la neostigmina en donde no se observó . Finalmente tanto la clonidina como la neostigmina redujeron la frecuencia cardiaca pero fue de poca importancia ,además ninguna de ellas produjo nauseas o vómitos a diferencia del tramadol que lo produjo en 4 pacientes .(20%)

Durante éste trabajo pudimos observar que la clonidina por vía epidural utilizada como agente único a 2ug/kg de peso es capaz de producir excelente analgesia , sin embargo se observó la presencia de sus efectos colaterales , a tal punto que la mayoría de pacientes presentaron hipotensión arterial y sopor importante en el transcurso de los primeros 30 minutos .

A diferencia de la clonidina ,tanto el tramadol a 1.3mg/kg como la neostigmina a 6.8ug/kg por vía epidural no produjeron un control total o satisfactorio del dolor , produciendo además nauseas y vómitos especialmente en el grupo del tramadol .

La tendencia mundial actual para el control del dolor, es la analgesia asociativa ,es decir ; analgesia obtenida por la combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes ,lo cual lo hemos podido observar durante varios años con la asociación narcóticos junto a anestésicos locales , obteniendo buenos resultados sin embargo no se descarta la posibilidad de efectos colaterales .

El Dr.Eisenach consideró que al administrar unicamente 75 ug de clonidina epidural junto a anestésicos locales en pacientes sometidas a cesárea , se obtenía un adecuado control del dolor con ausencia de efectos colaterales 10.

La Dra Lauretti ,al asociar neostigmina a 4ug/kg junto a lidocaína 2 % con epinefrina para procedimientos ortopédicos de rodilla observó muy buena analgesia (eval/2) ,durante mas de 10 horas sin efectos colaterales 30 . Igualmente ,el tramadol se ha asociado igualmente obteniendo buenos resultados .

Por lo que podemos comentar que el tramadol y la neostigmina por vía epidural son exelentes alternativas para el control del dolor siempre y cuando se asocien a otros fármacos como por ejemplo anestésicos locales y no como agentes únicos , ya que la calidad analgésica producida por ellas probablemente no sea suficiente , en cambio la clonidina a 2ug/kg produjo en la mayoría de pacientes un control total del dolor aunque fue de corta duración ,sin embargo produjo efectos colaterales ,por lo que asociarla a otros medicamentos para poder reducir su dosis pero aprovechando su efecto analgésico ,sería probablemente lo mas indicado .

CONCLUSIONES .

La Administración de clonidina a 2ug/kg por vía epidural produjo calidad analgésica exelente en relación a las otras drogas, sin embargo la presencia de efectos colaterales como hipotensión y sopor estuvieron presentes.

La duración analgésica de la clonidina en relación al tramadol y neostigmina fue superior .

El tramadol fue superior en calidad analgésica y en duración cuando se lo comparó con neostigmina ,sin embargo fue inferior en relación a la clonidina.

La presencia de nauseas y vómitos fue apreciada en el 20% de pacientes correspondientes al grupo de tramadol especialmente en los primeros 15 minutos después de su administración .. Estos efectos no se observaron con la clonidina ni la neostigmina .

El tramadol produjo sopor leve de aproximadamente 6 horas a diferencia de la clonidina que produjo sopor durante mas de 12 horas siendo muy importante en las primeras horas (6 Horas).

Ninguna produjo bloqueo motor .

La clonidina ,el tramadol y la neostigmina podrían ser consideradas como alternativas lógicas para el control del dolor postoperatorio asociadas con otros medicamentos .

BIBLIOGRAFIA .

- 1) J.Aldrete , P.Naranjo :El dolor desde el encuentro de los mundos. En J.Antonio Aldrete ,Tratado de Algiología ,1er Ed. México D.F, JGHeditores,1999,3-37.
- 2) S.Robinow,P.Prithvi :Historia y estado actual del tratamiento del dolor. En P.Prithvi Raj ,Tratamiento práctico del dolor,2da Ed . Madrid , Mosby ,1994 ,3-15 .
- 3) Philip Bromage : Cap 1 /introducción . En Philip Bromage , Analgesia epidural , 1er Ed . Barcelona , Salvat editores ,1984 ,1-6 .
- 4) Winston Parris :Tendencias actuales y futuras del tratamiento del dolor. En P.Prithvi Raj ,Tratamiento práctico del dolor,2da Ed.Madrid,Mosby,1994,985-996 .
- 5) O.Ceraso , J.Aldrete :Fisiopatología del dolor y sus teorías de acción .En J.Antonio Aldrete,Tratado de Algiología,1er Ed. México D.F, JGHeditores, 1999,61-79.
- 6) P.Wilson , T.Lamer : Mecanismos del dolor: Anatomía y fisiología .En P.Prithvi Raj ,Tratamiento práctico del dolor,2da Ed.Madrid,Mosby,1994,65-79.

- 7) O.Ceraso , J.Aldrete : Mecanismos de integración y modulación del dolor . En J.Antonio Aldrete, Tratado de Algiología, 1er Ed .México D.F, JGHeditores ,1999,39-59
- 8) R.Cailliet : Neuroanatomía de los mecanismos del dolor . En Rene Cailliet, Dolor:mecanismos y manejo , 1er Ed.México D.F ,Editorial Manual Moderno,1995,1-28 .
- 9) M.Maze , A.Burtermann ,T.Mizobe : Alpha-2 Adrenergic Agonists . In Paul White, Textbook of Intravenous Anesthesia , 1st Ed .Baltimore Williams&Wilkins,1997,433-445 .
- 10) J.Eisenach ,M De Kock ,W.Klimscha : Alpha-2Adrenergic Agonist for regional anesthesia .Anesthesiology 1996;85:665-74 .
- 11) M.Alojado , Y.Ohta :The effect of clonidine on the activity of neurons in the rat dorsal raphe nucleus in vitro .Anesth&Analg 1994;79:257-60 .
- 12) De Kock ,Famenne F : Epidural clonidine or sufentanil for intraoperative and postoperative analgesia .Anesth&Analg 1995;81:1154-62.
- 13) De Kock ,Gautier P ,Pavlopulou A : Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent and after abdominal surgery : a comparative study:Anesthesiology 1999;90:1354-62.

- 14) Reuben SS, Connelly NR : Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine. *Anesth&Analg* 1999;88:729-33.
- 15) Bernard JM , Kick O : Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Anesth&Analg* 1995;81:706-12.
- 16) Boswell G , Bekersky I : Plasma concentrations and disposition of clonidine following a constant 14 day epidural infusion in cancer patients . *Clin Ther* 1997;19:1024-30
- 17) De Kock , Eisenach J , Tong C : Analgesic doses of intrathecal but not intravenous clonidine increase acetylcholine in cerebrospinal fluid in humans . *Anesth&Analg* 1997;84:800-3 .
- 18) P.Narchi, D.Benhamou : Ventilatory effects of epidural clonidine during the first 3 hours after caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:791-5 .
- 19) D.Brown , K.Tuman : Morphine compounds . In Paul White , *Textbook of Intravenous Anesthesia* . 1st Ed. Baltimore , Williams&Wilkins , 1997, 191-212.
- 20) J.De Andrés : Tramadol : revisión . *Rev.Soc.Esp.Dolor* 1995;2:42-52.
- 21) Lehmann-KA : Tramadol in acute pain . *Drugs* 1997;53 :25-33.
- 22) Grond S , Meuser T : Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate . *Pain* 1995 ;62:313-20

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

- 23) James MF , Heijke SA :Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief. *Anesth&Analg* 1996 ;83:87-91.
- 24) Siddik S , Aouad M : Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. *Can J Anaesth* 1999;46:731-5 .
- 25) Lewis KS ,Han NH : Tramadol : a new centrally acting analgesic .*Am J Health Syst Pharm* 1997;54 : 643-52.
- 26) Fu YP ,Chan KH : Epidural tramadol for postoperative pain relief .*Mma Tsui Hsueh Chi* 1991;29:648-52 .
- 27) Wilder CH , Wilder OH : Preoperative adjuvant epidural tramadol .*Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 ;42,299-305 .
- 28) R.Stoelting : Anticholinesterase Drugs and Cholinergic Agonists .In Robert K Stoelting , *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* .2nd Ed.Philadelphia, Lippincott Company, 1991,226-251 .
- 29) Gabriela Lauretti : Futuro de la investigación en la Algiología . Terapias unimodal y multimodal en el tratamiento del dolor . En J.Antonio Aldrete .1st Ed.México D.F, JGHeditores ,1999 , 1201-1225 .
- 30) Lauretti G ,de Oliveira R ,Reis MP : Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia . *Anesthesiology* 1999;90:1534-8.

- 31) Laretti G ,Eisenach JC : A multicenter study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* .1998;89:913-8.
- 32) Laretti G , Mattos AL : Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery .*J Clin Anesth* 1997;9:473-7.
- 33) Ferrante M : Chronic Pain Management . In Annual Refresher Course Lectures .San Diego ,October 18-22 ,1997