

11202
17



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

SECRETARIA DE SALUD



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares

ENE. 22 2001

DISMINUCION DE LOS EFECTOS COLATERALES DE LA MORFINA POR VIA PERIDURAL VERSUS MORFINA Y CLONIDINA EN PACIENTES GINECO-ONCOLOGICAS.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. SILVIA CAMPOS GALLARDO

TUTOR DE TESIS: DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA

288295

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2001





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

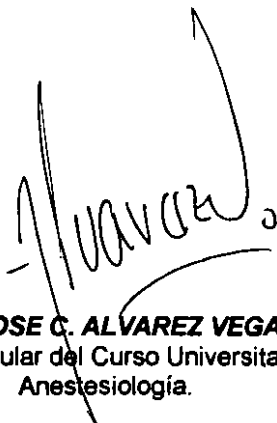
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.



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



DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA.
Profesor Titular del Curso Universitario de
Anestesiología.
Asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL.

- *Con gran respeto y admiración a las pacientes gineco-oncológicas y a su espíritu altruista.*
- *In memoria del Dr. José Cruz Ramírez Hernández.*
- *A mi madre por su amor y esperanza en tiempos difíciles.*

I N D E C E.

INTRODUCCION.	1.
PLANTEMAMIENTO DEL PROBLEMA.	6.
MATERIAL.	7.
METODO.	9.
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.	11.
RESULTADOS.	12.
DISCUSION.	13.
CONCLUSION.	14.
ANEXO 1.	17.
ANEXO 2.	18.
ANEXO 3.	19.
FIGURAS Y CUADROS.	20.
BIBLIOGRAFIA.	27.

INTRODUCCION.

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

La vía espinal tiene dos formas diferentes de administración:

A). Vía Peridural.

B). Vía Intratecal o subaracnoidea (1).

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

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

Se han identificado 5 receptores opioides:

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

opioides con anestésicos locales con o sin epinefrina, seguida de la mixtura de opioides con clonidina y la unión de los opioides agonistas con agonistas-antagonista con el objeto de mejorar la calidad de la analgesia y disminuir los efectos colaterales.

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

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

RECEPTOR.	EFFECTOS PRINCIPALES.
ALFA.	Analgesia, bradicardia, sedación.
MU - 1.	Depresión respiratoria, euforia, dependencia física.
MU - 2.	Analgesia débil, depresión respiratoria.
KAPA.	Analgesia débil, depresión respiratoria, Sedación.
DELTA.	Disforia, delirio, midriasis, taquicardia
	Alucinaciones e hipertensión.
EPSILON.	Respuesta al estrés, acupuntura.

TOMADO DE MILLER (8).

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

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

La administración de morfina vía epidural, ofrece varias ventajas como la accesibilidad a todos los segmentos espinales y la posibilidad de dar dosis repetidas a través de un cateter peridural, en cuanto a las dosis los estudios más recientes han demostrado que 2 mg mantienen la misma calidad de analgesia que 4 mg, durante las primeras 24 horas de postoperatorio, así como la

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D). La casi nula posibilidad de cefalea postpuncional.

COMBINACION DE DROGAS.

El uso simultáneo de dos o más fármacos peridurales con el objeto de mejorar la calidad de la analgesia (intensidad y duración) y disminuir la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios o deletéreos ha sido motivo de múltiples estudios. La combinación más frecuente es la mezcla de

reducción del 50% de los efectos adversos (13), y dentro de este rubro la depresión ventilatoria juega un papel importante en la difusión del empleo de la morfina vía epidural, sin embargo, la incidencia es reportada entre 0.25 y 0.40% (14), relacionándose con la concentración en LCR (9), otros estudios reportan un efecto bifásico, el cual resulta de la absorción por el sistema venoso peridural y de la redistribución por el cerebro, haciendo hincapié que la aceleración de esta fase, produce una prolongada depresión del control de la ventilación por una alta concentración relativa en LCR, por lo tanto, una barrera hemato-encefálica alterada permite una difusión del LCR por el bulbo y el núcleo respiratorio del puente, ocasionando una prolongada retención de la morfina en el tejido cerebral (15).

Otro fármaco que al inicio fue utilizado por los veterinarios por algunos años, para el manejo de la analgesia regional fue la clonidina, fármaco que en la pasada década comenzó a tomar un papel relevante como analgésico no opioide (16) y posteriormente como coadyuvante del efecto analgésico de los opioides (17). Existen antecedentes de la realización de estudios de neurotoxicidad en animales (18) como las ovejas, monos, ratas, perros y cerdos, así como de los efectos sobre el flujo sanguíneo de la médula espinal, y la administración epidural, intratecal cervical (16), lo cual dio origen a la extrapolación en la especie humana, de esta manera en 1984 Tamsen y Gordh prepararon una solución parenteral de clonidina y la administraron periduralmente en dos pacientes, quienes presentaban dolor crónico (19), los datos sugieren que el uso de la clonidina vía intraespinal es segura, ello ha motivado investigaciones más profundas como las realizadas en Europa, en USA se fabrican preparaciones sin conservador para el espacio epidural y cuya indicación para su manejo fue determinada por la American Society Food and Drug para manejo de dolor intratable secundario a cáncer.

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

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

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

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

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

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

3. La clonidina quizá causa vasoconstricción local.

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

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

La duración de la analgesia es de 5-6 h en bolos por vía epidural y en infusión continua analgesia prolongada, cuando es utilizada para analgesia postoperatoria prolonga la duración y la intensidad, por lo que algunos autores disminuyen la dosis tanto de clonidina como de opioides, cabe hacer mención del tipo de analgesia proporcionada, la cual de tipo supraespinal y espinal (20).

EFFECTOS ADVERSOS.

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

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

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

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

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

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

JUSTIFICACION.

Debido al mecanismo de acción de la clonidina, en la médula espinal en las capas superficiales del asta dorsal, inhibiendo la descarga de la sustancia P a través de las fibras aferentes noradrenérgicas de diámetro menor (28), dicha sustancia es un neurotransmisor excitatorio, responsable de la transmisión postsináptica de los impulsos dolorosos en la médula espinal (11). La inhibición se ve favorecida por la ocupación de los receptores opioides cuando se administra un opioide exógeno via peridural, lo que conlleva a un efecto aditivo (29) en la acción analgésica del opioide, resultando en una disminución cerca del 50 % de su dosis, así como de la disminución de los efectos colaterales (náusea 37 vs 18.5 %, prurito 39 vs 19.5 %, vómito 30 vs 15%), por lo tanto un periodo postoperatorio con un adecuado control del dolor y mínimos o nulos efectos adversos (13, 16, 35, 36).

HIPOTESIS.

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

OBJETIVOS.

PRIMARIO.

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

SECUNDARIO.

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

DISEÑO Y DURACION.

Es un estudio longitudinal, comparativo, prospectivo, aleatorio, doble ciego.

Tiempo aproximado de duración 20 semanas.

MATERIAL Y METODO.

POBLACION A ESTUDIAR.

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

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se estudiaron 80 pacientes, divididas en forma aleatoria en dos grupos: grupo A (morfina 1 mg + clonidina 150 mcg) y grupo B (morfina 2 mg)

ALEATORIZACION.

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

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Pacientes gineco-oncológicas sometidas a cirugía abdominal (histerectomía)
2. ASA I y/o II
3. Edad 20-50 años.
4. Valoración Preanestésica:

Con valores normales de los estudios de laboratorio.

Sin indicación de analgesia previa.

5. Hoja de consentimiento previamente firmada de acuerdo a la convención de Helsinki y Nurenberg.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

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

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

CRITERIOS DE ELIMINACION.

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

DEFINICION DE VARIABLES.

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

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

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

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

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

5. Hipotensión arterial. Definida como una PAM igual o menor a 60 mmHg, para cuyo tratamiento se empleará una dosis de efedrina de 5 mg IV, repitiéndose dosis si se requiere, registrándose dato en formato especial (ver anexo número 2).

6. Bradicardia. Definida como 45 pulsaciones por minuto, cuyo tratamiento será con atropina a dosis de 100 mcg/kg, si llegara a presentar datos de gasto cardíaco bajo.

7. Depresión Ventilatoria. La cual puede ser monitorizada a través de:

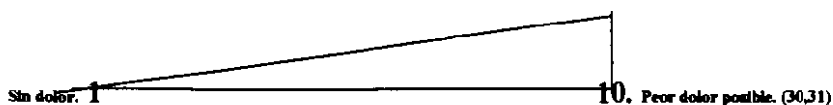
A). SpO₂ periférico mediante pulso oxímetro OMHEDA, con un valor normal de 90%, si este valor es menor se considerará como hipoxia moderada.

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

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

8. Dolor. Definido como una sensación desagradable y será valorado mediante la escala visual análoga (EVA) y escala numérica ~~superpuesta a la EVA~~ y consiste en una línea recta de

10 cm y a cada extremo de ésta, existen 2 polos o anclas, que definen los límites extremos de la sensación o respuesta a medir. Se muestra el siguiente diagrama al paciente:



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

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

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.

VER ANEXO No. 1 y 2.

METODO.

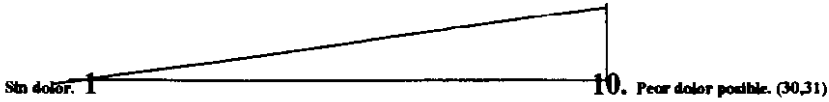
Se realizó en pacientes sometidas a cirugía abdominal gineco-oncológicas con previa revisión de los criterios de inclusión, exclusión y de eliminación, así como de la hoja de consentimiento firmada.

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

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

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

10 cm y a cada extremo de ésta, existen 2 polos o anclas, que definen los límites extremos de la sensación o respuesta a medir. Se muestra el siguiente diagrama al paciente:



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

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

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS.

VER ANEXO No. 1 y 2.

METODO.

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

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

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

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

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

Posteriormente se inició anestesia general que consiste en:

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

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

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

Grupo I. Se le administró sulfato de morfina 2 mg aforado a 5 cc de sol salina al 0.9% (9, 32).

Grupo II. Se le administró sulfato de morfina 1 mg + clonidina 150 mcg aforados a 5 cc de sol salina al 0.9%

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

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

ANALISIS ESTADISTICO.

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

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

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

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

VER ANEXO No. 3.

RECURSOS DISPONIBLES.

HUMANOS.

Anestesiólogos de base de la Unidad de Oncología.

FISICOS.

Quirófanos de la Unidad de Oncología.

EQUIPO Y MATERIAL.

Sol. merthiolate.

Torundas alcoholadas.

Carteter epidural.

Jeringas de plástico.

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

Equipo estéril de BPD.

Fármacos.

A). Atropina. Ampula 1 mg/ml.

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

C). Clonidina. Ampula 150 mcg/ml.

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

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

F). Metoclopramida Ampula 10 mg/1ml.

Proporcionados por el Servicio de Oncología (quirófano).

RESULTADOS.

El análisis estadístico se llevo a cabo mediante : para variables paramétricas, media, desviación estandar (ST), error estandar (ES), y prueba de "T" de student (TS). Para variables ordinales no paramétricas: Chi 2, corrección de Yates, prueba exacta de Fisher.

Las variables demográficas consideradas en ambos grupos fueron: La edad y superficie corporal no existe estadísticamente significancia (cuadro I).

Estado físico: para el grupo fue A.S.A I 30 % (9/30), II 70 % (21/30). Y para el grupo B fue:

A.S.A I 6.66 % (2/30), II 93.33 % (28/30), sin encontrarse significancia estadística.

NAUSEA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los tiempos 0', 30', 60', 120', 4ª y 8ª hora, con un valor de $P < 0.05$. FIG-1.

VOMITO, se encontró diferencia estadística significativa al tiempo 0' y 30' con un valor de $P < 0.05$. FIG-2.

PRURITO. La diferencia estadística significativa solo se encontró a 8ª hora con un valor de $P=0.057$ (cuadro II).

PRESION ARTERIAL, la diferencia estadísticamente significativa se registró a los 120' con un valor de $P=0.032$ (cuadro III).

FRECUENCIA CARDIACA, se registró una diferencia estadística al tiempo 30' y 60' con un valor de $P=0.05$ y a los 120' se registró en sala de recuperación una frecuencia cardiaca de 42 por minuto en una sola paciente, a la cual se le administró atropina a 100 mcg/kg (cuadro IV).

DEPRESION VENTILATORIA, se valoró a través de: a).- frecuencia respiratoria, no se encontró diferencia estadística (cuadro V), b).- la saturación de oxígeno periférico (SpO_2) se encontró significancia estadística en los tiempos 30', 60', 120', 4ª y 8ª hora con una $P < 0.05$ (cuadro VI), c).- sedación, los pacientes se mantuvieron en el grupo A con un grado 2 a diferencia con el grupo B los cuales presentaron un grado de sedación 1 (cuadro VII).

DOLOR, se encontró diferencia estadística importante a los tiempos 0', 30', 120', 4ª, 8ª, 12ª, y a las 24 horas con un valor de $P > 0.05$. FIG-3.

DISCUSION.

El objetivo principal de nuestra investigación fue demostrar la disminución de los efectos colaterales de la morfina vía peridural con la adición de la clonidina. Estos efectos indeseables son causados por su presencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en donde alcanzan concentraciones altas y de sus diversos grados de absorción vascular, éstos son dosis dependiente (1). Situación que se ha visto reflejada en la presente investigación.

En lo referente a náusea y vómito la literatura reporta una incidencia de hasta el 30 % asociado al uso de morfina peridural, en nuestro estudio se encontró una diferencia estadística significativa:

NAUSEA.

La diferencia estadística significativa fue durante las primeras 4 h, en donde para el grupo A el tiempo 0' tuvo una $P=0.00009$, a los 30' una $P=0.00016$, a los 60' una $P=0.00086$, a los 120' una $P=0.00835$, y para las 4h una $P=0.00693$. Esta significancia es explicable a la vida media beta de la clonidina, pues la hora de administración de la mezcla (morfina + clonidina), fue transoperatoria por lo que el requerimiento de la administración del antiemético fue en promedio de 240 min \pm 90 min, posterior a este intervalo el comportamiento del grupo A fue similar al grupo B, cabe hacer mención que las dosis requeridas para el grupo B fue para una sola dosis del 23.3 % (7/30), para dos dosis del 13.3 % (4/30) en relación con el 6.6 % (2/30) de una sola dosis del grupo A, en el cual ya no fue necesaria una segunda administración de antiemético.

Todo lo anterior se puede traducir en porcentajes así tenemos que para el grupo A se registró una incidencia de náusea de 10.2 % y para el grupo B fue de 51.6 %.

VOMITO.

Se registró una diferencia estadística significativa en los primeros 30': al tiempo 0' con una $P=0.011$ y para el minuto 30 una $P=0.01$, con lo cual el grupo A presenta una incidencia del 9 % y el grupo B del 37 %.

PRURITO.

Solo se encontró significancia estadística a la 8ª h con una $\chi^2=3.61$ y una $P=0.057$ (con la corrección de Yates) y una prueba exacta de Fisher para dos colas de 0.052. Sin embargo el comportamiento de ambos grupos fue: para el grupo A, la incidencia fue de 4.5 % *versus* 14.7 % del grupo B, ello demuestra una reducción importante, en comparación con los datos que reporta la literatura del 100 % (1). Merece especial atención la presentación clínica, las pacientes refirieron presentarlo en cara lateral de ambos muslos y en el sitio de colocación del cateter peridural (T11-T12), ello puede explicarse por la interacción de la morfina con el núcleo trigeminal, localizado superficialmente ente en la médula (10), para el grupo A.

PRESION ARTERIAL.

Se registró diferencia estadística a los 120' de haber llegado la paciente a recuperación con una media de 75.97; ST 9.04; ES 1.65 en el grupo A *verses* grupo B con una media de 82.80; ST 14.43; es 2.63; una prueba de T -2.198 y una $P=0.032$, aún cuando se esperaba presiones arteriales medias (PAM) bajas para el grupo A por el mecanismo de acción de la clonidina: activando los receptores alfa 2 adrenérgicos postsinápticos en el núcleo del tracto solitario y del locus coeruleus reduciendo el tono simpático, así como ligándose a los sitios imidazólicos no adrenérgicos en la parte lateral del núcleo reticular (11,12). El resultado obtenido fue debido a que la administración se realizó de manera trasoperatoria y los efectos colaterales se presentaron a los 30' de la

administración de la misma con hipotensión arterial moderada la cual fue resuelta con la administración de vasopresor (efedrina) con dosis de 5 mg, hasta recuperar PAM de 70 mmHg, requiriéndose al respecto en promedio hasta 2 dosis (10 mg). Sin embargo 3 pacientes presentaron hipotensión arterial en recuperación en el grupo A: una de las tres pacientes presentó una hipotensión arterial severa por sangrado (técnica quirúrgica) y las otras 2 pacientes presentaron hipotensión arterial moderada, resolviéndose con vasopresor (efedrina), con un promedio de dosis de administración de 2 (10 mg), lo cual es explicado por el efecto de la clonidina que se perpetúa hasta 6 a 8 h de administrada (1).

FRECUENCIA CARDIACA.

El hecho de haberse administrado la clonidina transoperatoriamente permitió que los efectos colaterales fueran manejados en dicho tiempo, aún así la bradicardia se presentó en una sola paciente, siendo manejada con atropina, resolviéndose de manera absoluta. Cabría haber esperado una incidencia más alta de la disritmia por la adición de los diferentes efectos de los fármacos anestésicos utilizados durante la técnica anestésica y no fue así, quizás ello es debido al mecanismo específico que posee la clonidina sobre la conducción del nodo auriculoventricular al cual inhibe (13). Estadísticamente se encontró diferencia significativa para el tiempo 30' con una $T = -1.923$; $P = 0.059$; al minuto 60 con una $T = -1.941$, una $P = 0.057$; y para la cuarta hora con una $T = -0.682$ y una $P = 0.049$. Para los tiempos posteriores ambos grupos se comportaron de manera similar, cabe señalar la presencia de la bradicardia en sala de recuperación al tiempo 120', con frecuencia cardiaca de 42 pulsaciones por minuto, importante es hacer incapié que nunca presentó datos de síndrome de bajo gasto cardiaco y aún cuando permaneció hemodinámicamente estable se administró atropina, ya que el efecto de la clonidina permanece hasta 8 h después de su administración.

DEPRESION VENTILATORIA.

Para su análisis debe de tomarse en cuenta 3 variables:

A). Saturación de Oxígeno Periférico (SpO₂).

Se encontró diferencia estadística significativa en los siguientes tiempos: al minuto 30, con un valor de $P = 0.000$; al minuto 60', con un valor de $P = 0.003$; para el minuto 120' un valor de $P = 0.006$, a la 4ª hora un valor de $P = 0.023$ y finalmente para 8ª hora con un valor de $P = 0.034$. Para posteriormente comportarse de manera similar en los siguientes tiempos. Los estudios de Jarvis et al y Ooi et al (14,15) recomiendan la monitorización del paciente hasta por un periodo de 30' a 2 h en la sala de recuperación, en esta investigación se monitorizó hasta las 24 horas debido a la vida media beta de la clonidina (9-12 h) [5], encontrándose que no existe potencialización del efecto depresivo de la morfina, ya que como se aprecia las medias en el grupo A son más altas que en el grupo B (1).

B). Frecuencia Respiratoria (Fr).

Se mantuvo dentro de parámetros normales durante el postoperatorio inmediato (no se encontró significancia estadística).

C). Sedación.

El comportamiento de ambos grupos fue similar ya que se mantuvieron despiertos, tranquilos, cooperadores en las primeras 24 h (grado de sedación 2), con excepción del grupo B para las 24 horas, que pasaron del grado 2 al grado 1, es decir, despiertos, ansiosos o agitados, intranquilos o ambos. En tanto en el grupo A un solo paciente presentó un grado de sedación de 6 (dormido no responde a estímulos), el cual se recuperó en los siguientes 30' a un grado de sedación de 3 (responde a órdenes solamente), para finalmente pasar al grado 2 en los siguientes 30'.

DOLOR.

Se encontró una diferencia estadística significativa en los tiempos: al tiempo 0' con un valor de $P=0.000003$; al tiempo 30' con un valor de $P=0.00219$. A la 4ª hora un valor de $P=0.025$. Al tiempo 8ª una $P=0.000063$. A las 12 horas una $P=0.00202$. Y a las 24 horas una $P=0.00325$. Es decir, para el grupo A un 25 % de los pacientes presentó dolor: un 18.33 % reportó una EVA de 1-4; un 4.99 % reportó una EVA 5-7 y 1.66% reportó una intensidad de 8-10, en relación con los datos registrados del grupo B fueron: 68.9 % presentaron dolor: 63.88 % refirieron una EVA 1-4 y el 4.99 % refirieron una escala de 5-7. En este grupo los pacientes no reportaron escalas de 8-10.

Se utilizaron dosis de rescate de AINES (ketorolaco 30 mg/IV) y en otros casos butilhioscina (10mg/IV), según las características del dolor, las dosis administradas en 24 horas para el grupo A fue para solo una dosis fue de 26 % (8/30) en relación con el 40 % (12/30) del grupo B, para algunas otras pacientes de este grupo requirieron de 2 dosis en 24 horas 40 % (12/30) y en otras requirieron de más de 2 dosis 6.6 % (2/30).

El tiempo de analgesia (tiempo en el cual requirieron de analgésico) fue de 90 min \pm 30 para ambos grupos. Sin embargo requirieron menos dosis de rescate con analgésicos las pacientes del grupo A.

CONCLUSION.

- 1) La adición de 150 mcg de clonidina a la morfina reduce:
 - ◆ La incidencia de la náusea hasta un 10 %.
 - ◆ La incidencia de vómito hasta un 9 %.
 - ◆ La incidencia de prurito hasta un 4.5 % y es de intensidad mínima.
 - ◆ No coadyuva el efecto depresivo de la morfina.
- 2) Ejerce un efecto aditivo de la analgesia (calidad) que produce la morfina, disminuyendo la intensidad del dolor o nulificándolo (idiosincrasia del paciente).
- 3) No potencializa la duración de la analgesia (cantidad) que produce la morfina.
- 4) Disminuye los requerimientos de la morfina via peridural en un 50 % (1mg), manteniendo la misma calidad de la analgesia producida por 2 mg de morfina.
- 5) Disminuye las dosis de rescate de los analgésicos.
- 6) Permite manejar la intensidad del dolor con analgésicos no opioides.

ANEXO No. 1.

FORMATO DE RECOLECCION.
INVESTIGADOR No. 1.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

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

NOMBRE. _____ EDAD. _____

DIAGNOSTICO. _____

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

HORA DE ADMON DE LA DILUCION A O B. _____

HORA DE ADMON DE ANALGESICO PARENTERAL, DOSIS. _____

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

TIEMPO QUIRURGICO. _____

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

* ESCALA DE GRADO DE SEDACION RAMSAY.

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

ANEXO No. 2.

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

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

ANEXO No. 3.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México D.F., a ____ de _____ de ____.

A QUIEN CORRESPONDA:

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

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

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

ATENTAMENTE.

NOMBRE DEL PACIENTE.

FIRMA.

DOMICILIO.

TELEFONO.

NOMBRE.

PARENTESCO.

FIRMA.

TESTIGO No. 1. _____

TESTIGO No. 2. _____

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA.

NAUSEA.

FIG-1

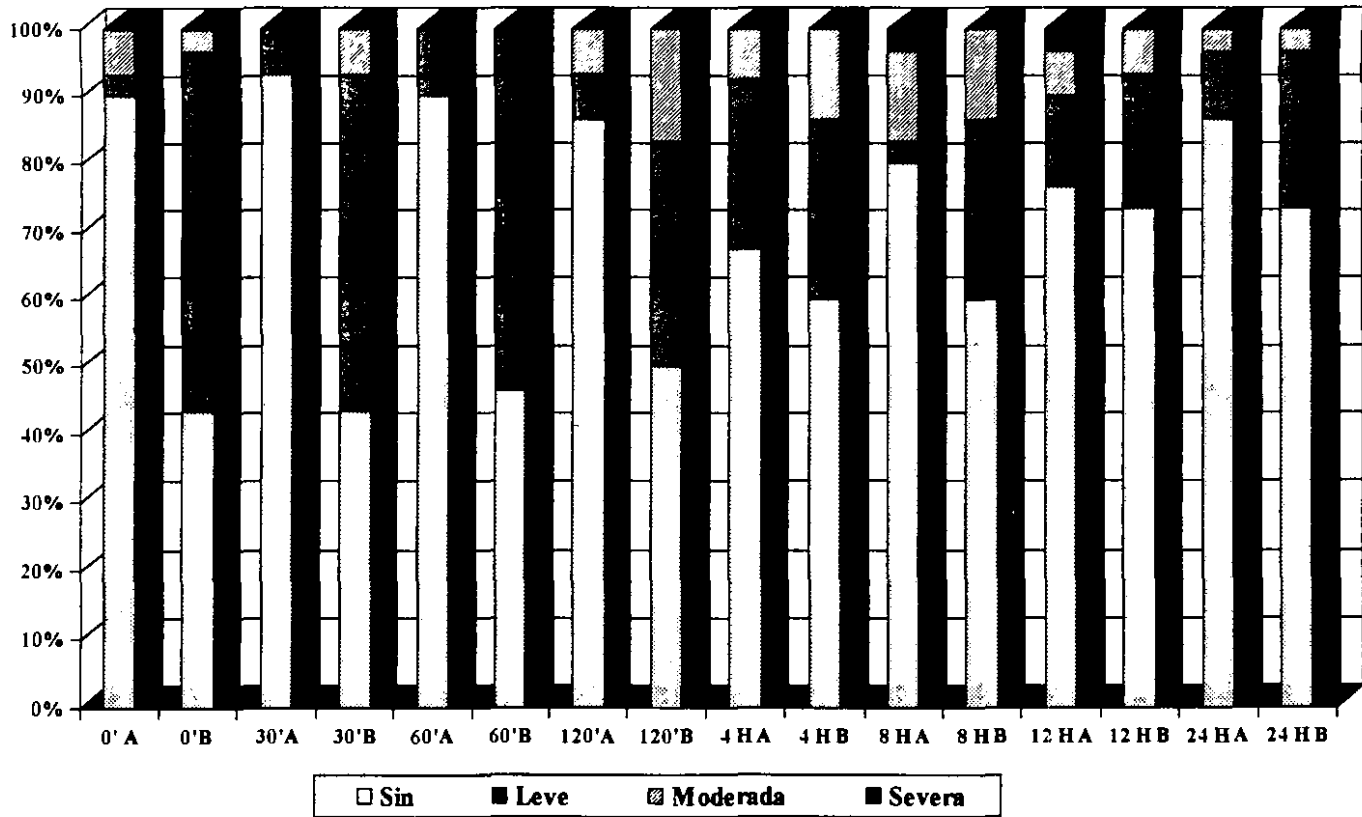
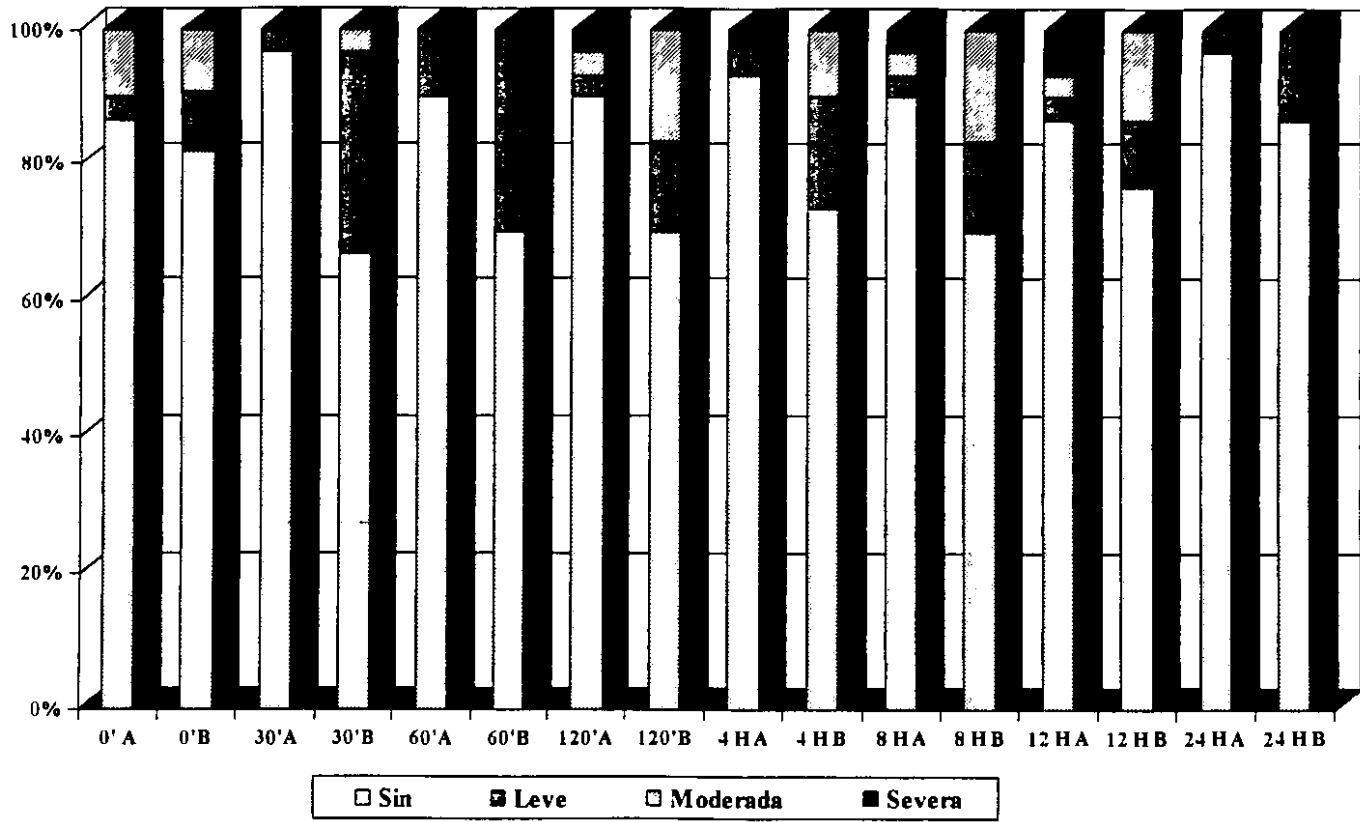
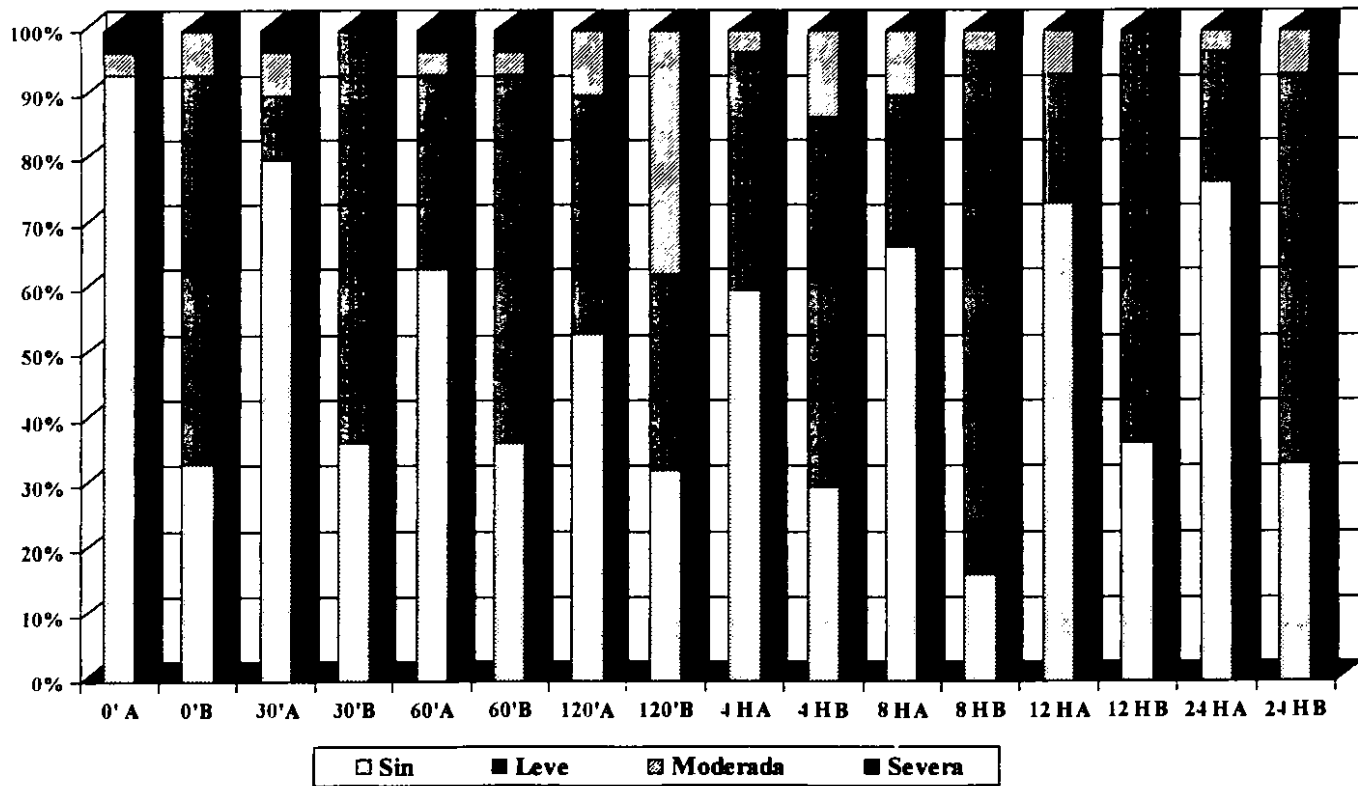


FIG-2.



DOLOR.

FIG-3



CUADRO I.

GPO	EDAD.		SC.
A	Med.	41.5	1.67
	ST	9.10	0.25
B	Med.	44.5	1.59
	ST	0.04	0.23
T	0.75		1.36
P	---		0.179

Med. Media. ST. Desviación Estandar.
T. Prueba de "T". P. Valor de "P".

**CUADRO II.
PRURITO.**

T I E M P O.																
GPO	0'		30'		60'		120'		4H		8H		12H		24H	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
A	3	27	1	29	1	29	0	30	1	29	1	29	1	29	3	27
B	7	23	5	25	6	24	3	27	2	28	7	23	5	25	1	29
CHI 2	1.08		1.67		2.59		1.40		0.00		3.61		1.67		0.27	
"P	* 0.2986		* 0.1945		* 0.1077		* 0.23613		* 1		* 0.05757		* 0.1967		* 0.6047	
P-F*	-		0.0972		0.10278		0.23728		1		0.052314		0.194509		0.611953	

"P. Valor de P. *Corrección de Yate P-F*. Prueba Exacta de Fisher para 2 colas.

**CUADRO III.
PRESION ARTERIAL.**

T I E M P O.								
GPO.	0'	30'	60'	120'	4H	8H	12H	24H
A	Med. 73	76.13	76.20	75.97	78.87	80.77	80.57	81.67
	ST. 6.83	10.90	9.99	9.04	9.93	11.18	8.66	9.53
	ES. ----	1.99	1.82	1.65	1.81	2.04	1.58	1.74
B	Med. 73	78.56	80.07	82.80	82.43	83.50	83.60	81.57
	ST. 11.8	10.17	13.21	14.43	13.77	13.21	11.40	9.19
	ES. ----	1.86	2.41	2.63	2.51	2.41	2.08	1.68
*T	- 1.824	- 0.882	- 1.279	- 2.198	- 1.151	- 0.865	- 1.160	0.041
**P	0.073	0.38	0.206	0.032	0.255	0.390	0.251	0.967

Med. Media. ST. Desviación Estandar. ES. Error Estandar. *T. Prueba de "T".

**P. Valor de "P".

**CUADRO IV.
FRECUENCIA CARDIACA.**

T I E M P O.								
GPO.	0'	30'	60'	120'	4H	8H	12H	24H
A	Med. 74.37	71.57	71.60	73.37	76.03	80.63	81.70	78.13
	ST. 10.39	9.70	10.84	8.21	9.18	10.41	8.01	5.76
	ES. 1.90	1.77	1.98	1.50	1.68	1.90	1.46	1.05
B	Med. 76.13	76.73	77.77	77.73	77.93	79.00	80.03	79.80
	ST. 10.97	11.07	13.62	11.62	12.19	10.63	10.28	7.01
	ES. 2.00	2.02	2.49	2.12	2.23	1.94	1.46	1.28
*T	- 0.641	- 1.923	- 1.941	- 1.681	- 0.682	0.601	0.700	- 1.006
**P	0.524	0.059	0.057	0.098	0.0498	0.550	0.487	0.319

Med. Media ST. Desviación Estandar. ES. Error Estandar.

* T. Prueba de "T". ** Valor de "P".

**CUADRO V.
FRECUENCIA RESPIRATORIA.**

T I E M P O.								
GPO.	0'	30'	60'	120'	4H	8H	12H	24H
A	M. 16.50	17.80	18.13	18.60	19.47	19.87	19.87	19.93
	ST. 2.39	2.19	2.22	1.75	1.28	1.63	1.61	1.76
	ES. 0.44	0.40	0.41	0.32	0.23	0.30	0.29	0.32
B	M. 16.93	17.33	18.73	18.63	19.43	19.70	19.40	19.77
	ST. 2.33	1.52	1.63	1.77	1.96	1.93	1.52	1.38
	ES. 0.43	0.28	0.30	0.32	0.36	0.35	0.28	0.25
*T	-0.711	0.960	0.000	-0.073	0.078	0.361	1.152	0.408
**P	0.480	0.341	1.0	0.942	0.938	0.720	0.254	0.685

M. Media. ST. Desviación Estandar. ES. Error Estandar.

*T. Prueba de "T". **P. Valor de "P"

**CUADRO VI.
SpO₂.**

T I E M P O.								
GPO.	0'	30'	60'	120'	4H	8H	12H	24H
A	Med. 97.70	98.30	97.67	97.07	96.33	96.17	96.10	95.70
	ST. 2.29	1.51	1.60	1.28	0.80	0.83	0.76	0.61
	ES. 0.42	0.28	0.29	0.23	0.15	0.15	0.14	0.11
B	Med. 96.87	96.07	95.03	95.90	95.53	95.60	95.73	95.70
	ST. 3.03	2.10	4.42	1.84	9.50	1.16	1.05	0.95
	ES. 0.55	0.38	0.81	0.34	0.31	0.21	0.12	0.17
*T	1.203	4.727	3.066	2.842	2.335	2.169	1.552	0.970
**P	0.234	0.000	0.003	0.006	0.023	0.034	0.126	0.336

M. Media. ST. Desviación Estandar. ES. Error Estandar. *T. Prueba de "T". **P. Valor de "P".

**CUADRO VII.
SEDACION.**

T I E M P O.																
GPO GDO	0'		30'		60'		120'		4H		8H		12H		24H	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	0	0	0	0	0	0	0	10	3.3	6.6	3.3	6.6	3.3	3.3	0	100
2	60	53	70	73	83	83	93	86	96	93	96	93	96	96	100	0
3	23	30	26	23	13	16	6.6	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	13	16	3.3	3.3	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Los valores fueron expresados en forma de porcentaje.

BIBLIOGRAFIA.

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

17. Petit J, Oksenhendler G, Colas G, Leroy A, Winckler C: Comparison of the effects of morphine, clonidine and a combination of morphine and clonidine administered epidurally for postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1989;71(3. A):A647.
18. Tamsen A, Gordh T: Clonidine is not neurotoxic. *Lancet*. 1984;2:876.
19. Tamsen A, Gordh T: Epidural clonidine produce analgesia (letter). *Lancet*. 1984;2:231-2.
20. Sandler AN: The role of clonidine and alpha 2 agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 1996;43(12):191-4.
21. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Lriferne JF, Saada M: Clonidine induce analgesia in postoperative patients epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology*. 1990;72:423-7.
22. Filos KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V: Intrathecal clonidine as a sol analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*. 1992;77:267-74.
23. De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenoso or epidural clonidine for intra-and postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1993;79:525-31.
24. Bernard JM, Kick O, Bonnet F: Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient controlled analgesia. *Anesth Analg*. 1995;81:706-12.
25. Castro MI, Eisenach JC: Pharmacokinetics and pharmacodynamic of intrathecal, epidural and intravenous clonidine in sheep. *Anesthesiology*. 1989;71:418-425.
26. Klimscha W, Tong C, Tommas E, Eisenach JC: Intrathecal clonidine and dexmedetomidine stimulate acetylcholine release from spinal cord dorsal horn in sheep: An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. 1995;83:A793.
27. Hood DD, Eisenach JC, Malla K, Tuttle R: The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans. *Anesthesiology*. 1995;A883.
28. Eisenach JC, Detweiler D, Hood DD: Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology*. 1993;78:277-287.
29. Eisenach JC, De kock M, Klimscha W: Alpha 2 adrenergic agonistd for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). Review Article. *Anesthesiology*. 1996;85:655-74.
30. Bonica JJ. The management of pain. 2^a ed, Ed. Lea Fobiger. Philadelphia. 1990.
31. Curso sobre dolor y fármacos. Analgésicos No Opioides. Módulo Importancia del dolor en medicina " Medida y Valoración de Dolor ". Escala de Dolor Verbal. Ed. Depto. Farmacología. Unidad de Farmacología Clínica. Fac. Med. UNAM. Méx. 1997. PP: 34, 37-38.
32. Pennon C, Ecoffey C, Cohen SE: Ventilatory effects of epidural clonidine. *Anesthesiology*. 1989;71(3):A649.
33. Ramsay, M.A.E., Savege, T.M., Simpson, B.R.J., Goodwin, R: controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *Br J Med*. 1974;2:656-9.

34. Jayr C. *Et al*: Postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*. 1993;78(4):666-76.
35. Chaney M.A.: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*. 1995;42(10):891-903.
36. Park J, Forrest J, Kolesar R, Bhola D, Beattie S, Chu C : Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Can J Anaesth*. 1996;43:900-6.
37. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*. 1988;33:149-60.
38. Fogarty DJ, Carabine UA, Milligan KR: Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth*. 1993;71:661-4.
39. Niemi L: Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:724-8.
40. Ferder L, Inserra F, Medina F: Safety aspects of long-term antihypertensive therapy (10 years) with clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (suppl 12). 1987;S:104-8.
41. Ooi R, Pattison J, Feldman SA: The effects of intravenous clonidine on ventilation. *Anaesthesia*. 1991;46:632-3.
42. Bailey PL, et al: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology*. 1991;74:43-8.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA