

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**“Comparación de la estabilidad hemodinámica, duración y calidad en analgesia postoperatoria, con Bupivacaina 0.5% con clonidina vs. Bupivacaina 0.5% con fentanyl en cirugía ortopédica en pacientes geriátricos”**

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE

**ANESTESIOLOGO**

PRESENTA

Dr. Fernando Castillo Medina

**ISSSTE  
HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO**





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.

MEXICO, D.F. A 20 DE OCTUBRE DEL 2006

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“Comparación de la estabilidad hemodinámica, duración y calidad en analgesia postoperatoria, con Bupivacaina 0.5% con clonidina vs. Bupivacaina 0.5% con fentanyl en cirugía ortopédica en pacientes geriátricos”**

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE

**ANESTESIOLOGO**

PRESENTA

Dr. Fernando Castillo Medina

**ISSSTE  
HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO**

MEXICO, D.F. A 20 DE OCTUBRE DEL 2006

HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"  
I.S.S.S.T.E DELEGACION ZONA SUR.

"Comparación de la estabilidad hemodinámica, duración y calidad en analgesia postoperatoria, con Bupivacaina 0.5% vs. Bupivacaina 0.5% con fentanyl en cirugía ortopédica en pacientes geriátricos"

**INVESTIGADOR PRINCIPAL  
DR FERNANDO CASTILLO MEDINA**

**INVESTIGADOR ASOCIADO  
DR FERNANDO SANTIAGO ESCAMILLA UBALDO**

**ASESORES**

**Dra. Maria Angélica Moreno Carranza..  
Asesor Principal de Tesis**

**Dra. Nieves Mercedes Chávez López  
Asesor de Tesis.**

**Dra. Dalia Pliego Figueroa.  
Jefe del servicio de Anestesiología.**

**Dra. María Elena García Santos.  
Coordinador de Enseñanza e investigación**

## **AGRADECIMIENTOS**

*“Esta obra es la culminación del esfuerzo de muchas personas dentro de las cuales están.....”*

*A mi Madre **GUADALUPE** y a mi Padre **FERNANDO**, que aparte de darme la vida me dieron las bases, me infundieron la ética y rigor que guían mi transitar por la vida, me construyeron una mejor realidad, para ser lo que soy y por que no solo me dieron su amor y su apoyo, me dieron su tiempo sus regaños y sus caricias sus desvelos y no me dejaron rendirme día con día, me hicieron lo que ahora ven y jamás podré agradecerles con nada. GRACIAS.*

*A mis Hermanos **VERÓNICA Y CUAUHEMOC** por confiar en mí y a mi abuela adorada **MATILDE**. GRACIAS.*

*A mis amigos, que mencionarlos seria no terminar pero hay quienes siempre estuvieron ahí, **JESÚS, FATIMA, ABRAHAM, HERBER, NEREO, ISAAC, YOLANDA, JEANNETTE, ARILDA, UBALDO, MARCO, IRVING** porque jamás se rindieron y siempre fueron leales en todo momento. GRACIAS.*

*A una persona muy especial que siempre me entendió, me aguanto sin decir nada **MARCELA**, por todo y mas. GRACIAS.*

*Y porque de cada uno de ellos me dieron lo mejor, les aprendí, los exprimí obtuve sus mejores conocimientos, y sin ser su obligación me dedicaron tiempo de su vida el cual no se como podré pagar :*

***DRA ANGELICA MORENO CARRANZA:** porque durante mi residencia, me brindo su amistad, tiempo, comprensión, confianza, apoyo, conocimientos, y disciplina y medio mucha, mucha energía para poder seguir y terminar este proyecto. Y porque fue muy importante para mi GRACIAS*

***DRA NIEVES CHAVEZ LOPEZ;** porque me costo trabajo pero al final confió en mi, me apoyo, me defendió, y me dedico su tiempo y me enseñó muchas cosas cuando lo necesite, su asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo intelectualmente GRACIAS.*

***DRA DALIA GRISEL PLIEGO FIGUEROA:** porque al principio no fue fácil, pero entendí que su manera de hacer las cosas no es la mas común pero siempre con una buena intención, por su tiempo y palabras. Por su predisposición permanente e incondicional en aclarar mis dudas y por sus substanciales sugerencias GRACIAS.*

***DRA ANGELES BARRIOS;** por su amistad y tiempo, ya que siempre una amiga no esta de mas y a veces unas palabras, un abrazo son muy importantes, por ser una gran amiga. GRACIAS.*

**DRA DEYANIRA CHAVARRIA** Porque fue la única residente que me motivo cuando otros hacían lo contrario porque me dio confianza, apoyo, tiempo , conocimiento y amistad. GRACIAS.

**DR ROBERTO CRUZ PONCE** Q,.P, D, Por ser un gran amigo, consejero y nunca me dejo de apoyar cuando estuvo cerca de mi GRACIAS....donde quiera que este...

**DR DANIEL LINARES PALAFOX:** Por brindarme su amistad y darme la oportunidad de considerarlo un amigo en tiempos difíciles. GRACIAS

Y para cada uno de ellos .que no tengo palabras para expresar el eterno agradecimiento, por contribuir con su granito de arena , lo único que me queda decir es que.....”

“ ME LLEVO LO MEJOR DECADA UNO DE ELLOS “

**DRA HILDA ALQUICIRA**  
**DRA DOLORES GAYOSSO**  
**DRA MIRIAM QUIRINO**  
**DRA RUBI REYES**  
**DRA NORMA LOZADA**  
**DRA PIEDAD ESPINOZA**  
**DRA EVELIA VEGA**  
**DRA YAMEL FUENTES**  
**DRA MARTHA LARA**  
**DR JOSE M EUGENIO**  
**DR VICTOR RAZO**  
**DR DANIEL RIVAS**  
**DR JOSE G MUÑOZ**  
**DR ARMANDO ORTEGA**  
**DR GUILLERMO ARCE**  
**DR JAIME SANCHEZ**  
**DR.RAFAEL ROSSETE**

*Y... Gracias con todo mi corazón a todas las personas que he ido conociendo en esta aventura pues, aparte de ser bellísimas personas, son grandes razones para continuar adelante como el personal de enfermería y adscritos de otro servicio*

*GRACIAS ....A LA MAGNIFICA Y HONORABLE Y MI MUY QUERIDA ....*

*UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO*

*...por tener el honor de ser parte de ella.*

Y al **HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO**

*“.....A TODOS GRACIAS TOTALES “*

## INDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Portada.....                    | 1  |
| Agradecimientos.....            | 3  |
| Índice.....                     | 5  |
| Introducción.....               | 6  |
| Prologo.....                    | 8  |
| Resumen.....                    | 9  |
| Planteamiento del problema..... | 11 |
| Antecedentes.....               | 11 |
| Objetivos .....                 | 13 |
| Justificación.....              | 13 |
| Hipótesis.....                  | 13 |
| Material y Métodos.....         | 14 |
| Resultados y análisis.....      | 15 |
| Conclusiones.....               | 22 |
| Anexos .....                    | 23 |
| Bibliografía.....               | 24 |

## INTRODUCCION

La percepción del dolor empieza con el estímulo de los receptores primarios para el dolor en la piel o tejidos profundos. Los dos tipos de nociceptores, fibras A-delta y C pueden responder a estímulos térmicos, señales químicas, o deformación mecánica. El número y tipo de receptores de dolor en los diversos tejidos varía; por ejemplo, los ligamentos y el periostio, son inervados ricamente por ellos, por cuya razón las lesiones en estas áreas son bastante dolorosas; en cambio, el cartílago articular normal no tiene receptores de dolor y es posible que se lesione severamente sin que haya dolor. Cuando el tejido se lesiona, se liberan varias sustancias químicas como histaminas, prostaglandinas y bradiquidinas. El cerebro y la médula espinal producen opioides endógenos, como las encefálicas y las endorfinas que reducen la percepción de dolor

En la población geriátrica se ve implicado un factor fisiopatológico del dolor muy importante <sup>(8),(16)</sup> ya que los receptores de dolor en tejidos afectados como son ligamentos, periostio que son muy sensibles y cualquier lesión suele ser muy dolorosa ,a diferencia en el cartílago articular que no hay innervación, por la artrosis <sup>(16)</sup> son mas sensibles que en otro grupo de edad esto explica la dificultad en el tratamiento del dolor posquirúrgico <sup>(15)</sup>ya sea agudo y crónico.

La realización de las cirugías de reemplazo <sup>(3)</sup>, es decir las cirugías de colocación de prótesis, cadera y de rodilla son consideradas dentro de las cirugías mas dolorosas, en lo que a la recuperación posquirúrgica se refiere.

La bupivacaina tiene un lento inicio después de la inyección con una duración de acción de aproximadamente dos a tres veces más larga que la mepivacaina o lidocaina (240-480 minutos). es metabolizada por las enzimas microsomales del hígado y la excreción urinaria total de bupivacaina y sus metabolitos es < 40% Terminado el efecto anestésico queda un efecto residual analgésico muy favorable en el postoperatorio de los procedimientos quirúrgicos La bupivacaina provoca un importante deterioro de la psicomotricidad hasta cuatro horas después de la inyección lo que debe tomarse en consideración en pacientes ambulatorios y que deben conducir, no ha demostrado ser neurotóxica en humanos pero la punción intramuscular provoca miótoxicidad y degeneración tisular que requiere por lo menos dos semanas para lograr recuperación.La presentación de uso peridural no debe de ser administrada en el espacio subaracnoideo ya que esta formulación contiene metilparabeno componente del excipiente neurotoxico

La clonidina es un alfa2 agonista. prolonga el bloqueo motor y sensitivo, a la vez que incrementa la sedación y puede potenciar la hipotensión arterial secundaria al bloqueo simpático propio de la anestesia espinal. Por vía subaracnoidea ha sido ampliamente estudiada, existiendo controversias entre dosis altas (>150 µg) y dosis bajas (<150 µg). Dosis de 150, 300 y 450 µg demostraron analgesia dosis dependiente.

Se argumenta un efecto espinal más que sistémico. la clonidina produce analgesia mimetizando las acciones de la norepinefrina en los adrenorreceptores α<sub>2</sub> post-sinápticos en la asta dorsal de la médula espinal. Al unirse a estos receptores, la clonidina bloquea la sustancia P liberada y la descarga del asta dorsal, por lo que

evita la transmisión de la señal dolorosa hacia el cerebro. La analgesia espinal de la clonidina peridural no es debida a isquemia de la médula espinal ni es antagonizada por vasoconstrictores intratécnicos. )

La interacción tanto de ligandos endógenos como de ligandos naturales, semisintéticos o sintéticos de origen exógeno con los nociceptores espinales disminuyen la liberación de péptidos neurotransmisores en las fibras aferentes pequeñas y b) producen una disminución de la respuesta excitatoria del glutamato.. El volumen aparente del estado estable de distribución es aproximadamente de 2 l/kg. La vida media de eliminación es de aproximadamente 15 horas, aunque algunas veces puede llegar hasta las 20 horas. La clonidina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 20-40%.

Los opioides intratécnicos más estudiados en los enfermos ambulatorios son el fentanyl y el sufentanyl. El primero es el más utilizado y sus efectos son dosis dependientes. Las dosis oscilan entre 25 µg y 10 µg, con cierta tendencia a utilizar las dosificaciones más pequeñas. Dosis tan bajas como 10 µg de fentanyl combinado con 5 mg de bupivacaina 0.17% en dextrosa 2.66% intensifica y prolonga el bloqueo sensitivo, sin intensificar ni modificar el bloqueo motor, y sin impactar en la recuperación anestésica, demostrando una acción sinérgica

Se han desarrollado medicamentos menos cardiotoxicos y neurotoxicos los cuales se pueden usar con menor riesgo a las complicaciones de esta técnica. La mezcla de anestésicos locales con otras sustancias como suelen ser opioides y en lo que nos importa en esta investigación la Clonidina <sup>(2)</sup> han demostrado que no es necesario mantener el bloqueo completo para poder brindar beneficios tales.

## **PROLOGO**

Tras un balance de estos últimos tres años de mi vida en los que no he dejado en ningún momento de dedicarle mi tiempo a mi especialidad, siento la necesidad de concluir con un trabajo el cual refleje mi esfuerzo puesto en este tiempo.

En este texto se encuentran situaciones y procedimientos que he querido reunir los que más me gustaban y explicar el porqué tienen un significado especial para mi.

Los invito a su lectura y obviamente, espero que le guste. Y si es así, más se llena mi corazón, porque los he realizado con el mayor sentimiento que he podido y con todo el corazón.

El presente trabajo analiza el efecto de un medicamento que por si solo no se utiliza en un procedimiento anestésico pero dada las características y propiedades farmacológicas de este se puede emplearen los procedimientos anestésicos del tipo de anestesia regional como auxiliar para brindar un mejor confort a los pacientes a los cuales se les aplica este medicamentos comparándose con las técnicas habituales empleadas en este tipo de procedimientos quirúrgicos

Partiendo del hecho de que la población senil es uno de los grupos de edad mas desprotegidos no solo socialmente sino por lo que implica la fragilidad en cuanto su organismo se refiere. Este trabajo esta dedicado a estas personas para ofrecerles mejores tratamientos a sus enfermedades. De antemano agradezco a cada uno de los pacientes que participo en este estudio.

*“...cuando el animo se pierde la vida se apaga, cuando el animo no esta presente cualquier esfuerzo es imposible, pero cuando hay animo en el corazón lo imposible se torna posible, se soportan situaciones difíciles y vale la pena levantarse y luchar, emprender, amar, y vivir....”*

Pablo Zamora

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio de tipo ensayo clínico-terapéutico, comparativo y prospectivo, aleatorizado y a ciegas, para evaluar la eficacia de la bupivacaina mas clonidina VS bupivacaina mas fentanyl de por vía subaracnoidea para el dolor postoperatorio y describir los efectos adversos atribuibles a su uso. Se seleccionaron a 80 pacientes programados para cirugía ortopédica. Se conformaron 2 grupos de 40 casos: bupivacaina hiperbárica más fentanyl (G-1), bupivacaina hiperbárica más clonidina (G-2). El tiempo de analgesia postoperatoria más prolongada se logró en G-1, ningún paciente refirió dolor severo. El tiempo de analgesia menor se encontró en G-2, así como la mayor cantidad de pacientes con dolor severo. La hipotensión transoperatoria y la retención urinaria fueron los efectos adversos frecuentes, aunque no significativos. La bupivacaina es un anestésico local de larga duración de acción que tiene ventajas sobre lidocaina son su gran bloqueo diferencial sensitivo motor y larga vida media de eliminación, con un bajo potencial de acumulación. Aunque la toxicidad sistémica de los anestésicos locales no es un problema para su administración subaracnoidea, la toxicidad local, las características del bloqueo, la estabilidad hemodinámica y los efectos secundarios son importantes consideraciones durante la anestesia. En términos de seguridad, bupivacaina subaracnoidea tiene un alto grado de estabilidad cardiovascular, particularmente para cirugías cruentas. Su uso subaracnoideo no está aceptado todavía en España, a pesar de que se están llevando a cabo estudios clínicos en fase IV, sin encontrar problemas neurológicos en el postoperatorio. Buen número de estudios clínicos han demostrado que bupivacaina es efectiva y segura para el bloqueo anestésico subaracnoidea. La analgesia postoperatoria que brinda usándola en el espacio subaracnoideo se ha utilizado como ventaja en cirugías ortopédicas para brindar un confort para los pacientes y si a esta se le adiciona medicamentos para prolongar su efecto se da como resultado un técnica optima electiva para estas cirugías en pacientes mas vulnerables como lo son los pacientes geriátricos

Palabras clave: Técnicas Anestésicas, Subaracnoidea, Espinal, Anestésicos locales, Bupivacaína; Toxicidad, Cirugías ortopédicas, Paciente Geriátrico.

## **SUMMARY**

A prospective, comparative, and therapeutic clinical trial type study was carried out, randomized and blindly, to evaluate the efficacy of the bupivacaina combined with clonidina VS bupivacaina combined with fentanyl by subaracnoidea way for the postoperative pain and to describe the attributable adverse effects to its use. They were selected 80 patients planned for orthopedic surgery. They conformed 2 groups of 40 cases: bupivacaina hiperbárica combined with fentanyl (G-1), bupivacaina hiperbárica combined with clonidina (G-2), The longer time of analgesia postoperative was achieved in G-1, no patient referred severe pain. The shortest time of analgesia was found in G-2, as well as the greater quantity of in pain some patients. The transoperatory low blood pressure and the urinary retention were the adverse frequent, although not significant effects. The bupivacaina is a long-term local anesthetic of action that has advantages on lidocaina they are their great blockade differential sensitive motor and long average life of elimination, with accumulation potential a reduction, The bupivacaina is a long-term local anesthetic of action that has advantages on lidocaina they are their great blockade differential sensitive motor and long average life of elimination, with accumulation potential a reduction. Although the systemic toxicity of the local anesthetics is not a problem for their administration subaracnoidea, the local toxicity, the characteristics of the blockade, the hemodynamic stability and the secondary effects are important considerations during the anesthesia. In terms of security, bupivacaina subaracnoid has a high degree of cardiovascular stability, particularly for bloody surgeries. Its use subaracnoid is not accepted still in Spain, in spite of the fact that clinical studies in phase are being carried out , without finding neurological problems in the postoperative . Some number of clinical studies they have shown that bupivacaina is cash and sure for the anesthetic blockade subaracnoidea. The analgesia postoperative that offers using it in the space subaracnoideo has been utilized like advantage in orthopedic surgeries to offer a comfort for the patients and if to this him is added medicines for prolong their effect gives as a result themselves a technique optimizes elective for these surgeries in patients but vulnerable as the geriatric patients are it

**Keywords:** Anesthetic techniques, Subaracnoidea, Spinal, local Anesthetics, Bupivacaina; Toxicity, orthopedic Surgeries, Geriatric Patient.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

La técnica anestésica subaracnoidea adicionada con clonidina brinda una ventaja tanto trananestésica como en el periodo postanestésico para disminuir el dolor y los requerimientos de los analgésicos. Las cirugías ortopédicas son una de las cirugías que más dolor postoperatorio presentan en los pacientes del grupo de la tercera edad, especialmente las cirugías de reemplazo, que su rehabilitación y estancia hospitalaria representan un gasto importante para las unidades hospitalarias solo se logra una analgesia de un 40 a un 60% máximo con la administración de AINES lo que se intenta es aumentar la calidad y duración de la analgesia, y seguridad transoperatoria para poder ofrecer una mayor recuperación y disminución en el tiempo hospitalización de los pacientes postoperados para las instituciones de salud

## **ANTECEDENTES:**

Hasta hace una década, nuestro país se consideraba como un país joven, ya que nuestra población, o por lo menos mas del 60% no rebasaba los 50 años, sin embargo, desde 1995 se ha considerado, y en base a una encuesta sociodemográfica y diversos estudios prospectivos de diferentes organizaciones que se han realizado desde 1987 ,(1), han permitido una estimación de adultos mayores para al año 2020 ,esta estimación realizada por la ENASEM y el INEGI que son los órganos mas confiables en el país en cuanto estadística demográfica se refiere ,mas de 13 millones de personas nacidas para 1951, actualmente ya contarán con mas de 50 años para esta fecha, por lo que se considera que nuestra población se encuentra bajo una llamada “ Transición Epidemiológica “ , que obedece a un cambio total en los grupos de edad, y como conclusión final de estos estudios se determino que para el 2020 se pasaría de 2 a 15 millones de personas de mas de 60 años. El grupo afectado que le sigue es el grupo de 70 a 80 años del sexo masculino y en el sexo femenino es el grupo de 85 a 89 años con más de 39%. Entre los 30 y los 70 años la grasa corporal aumenta dos veces el volumen previo, disminuye el volumen del líquidos y disminuye el volumen de distribución, disminuye de manera importante la masa muscular, los cambios minerales de hueso son mas acentuados que en otras etapas .La caída de la función renal es mas dramática a partir de los 50 años disminuye la función renal en 1 % por año en adelante. Uno de los factores importantes que influye en este decremento de función renal y de otros órganos es el flujo sanguíneo cae con los años en: Riñones, área esplacnica, y en la porción distal de las extremidades. la función Renal baja a 1/3 con “Envejecimiento normal”... si a esto se le suman enfermedades agregadas como los son la DM enfermedades urológicas que pueden provocar IRC de tipo obstructiva se deteriora mas de ese tercio la función agravándose de manera dramática aun que los pacientes presenten pruebas de función renal adecuadas se deben de ajustar las dosis de los medicamentos de acuerdo de preferencia a la depuración de creatinina serica El uso de AINES se asocia con toxicidad gastrointestinal leve (dispepsia, ardor epigástrico, náusea, vómito, anorexia, diarrea, estreñimiento, flatulencia, sensación de llenura. dolor epigástrico y abdominal) o graves (sangrado, ulceras, perforación). Los efectos graves no siempre son precedidos por efectos gastrointestinales menores.

Las toxicidad hepática y renal pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con AINES, pero es más común durante el uso crónico.

El riesgo de toxicidad renal es mayor en pacientes con edad avanzada, enfermedad renal preexistente, insuficiencia cardiaca, alteraciones en la función hepática, hipovolemia y terapia concomitante con otros fármacos nefrotóxicos como los diuréticos o con niveles altos de angiotensina II o catecolaminas. Los efectos antipiréticos y antiinflamatorios de los AINES pueden enmascarar los síntomas y signos usuales de infección) La anestesia subaracnoidea fue inventada en Alemania por el profesor Augusto Bier en 1898. Esta técnica fue rápidamente adoptada en Europa y en el resto del mundo. La primera anestesia raquídea en América se atribuye a Tait y Cagliari. En México fue el Dr. Pardo el primero en utilizarla en 1900. Esta técnica cuenta con debates en cuanto al uso del medicamento , el tipo de aguja y el tipo de paciente a utilizar, sin embargo , se han desarrollado medicamentos menos cardiotoxicos y neurotoxicos los cuales se han podido usar con menor riesgo a las complicaciones de esta técnica. Uno de las controversias para la utilización de

diferentes anestésicos y otras sustancias es la irritación meníngea aún con soluciones diluidas al 2.5%, 2% y 0.5%, al igual que casos de cauda equina., pero a pesar de todo , la investigación ha llevado a descubrir sustancias que aun de la composición y de su estructura química como excipiente se pueden utilizar en el espacio subaracnoideo ,la mezcla de anestésicos locales con otras sustancias como suelen ser opioides y en lo que nos importa en esta investigación la” Clonidina “.

La Artritis es un concepto que engloba a mas de 100 enfermedades diferentes, (2) que se pueden presentar a cualquier etapa de la vida sin embargo en los ancianos es un grupo en el cual se encuentran mas frecuentemente la osteoartritis que es la mas prevalente, y además es una de las enfermedades que mas repercusión económica e impacto socio-económico provoca en la población senil

## **OBJETIVOS GENERAL**

- 1.- Comprobar la seguridad de la técnica anestesia subaracnoidea como técnica segura y confiable para cirugías ortopédicas de reemplazo.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Medir la calidad de analgesia post quirúrgica que se brinda al adicionar a los anestésicos locales sustancias como fentanyl y/o clonidina.
2. Demostrar que la clonidina es inocua y muy beneficiosa para este tipo de cirugías
3. Corroborar que la sedación que brinda la clonidina aun por vía subaracnoidea disminuye el consumo de medicamentos

## **JUSTIFICACIÓN:**

Demostrar la ventaja en la combinación de bupivacaína al 0.5% mas clonidina VS bupivacaína al 0.5% mas fentanyl en anestesia regional subaracnoidea para cirugía ortopédica en paciente geriátrico, comparando estabilidad hemodinámica en el periodo transanestésico, así como calidad y duración de la analgesia en el periodo postanestésico.

Una vez comprobada la hipótesis establecida será de suma importancia la aplicación de esta técnica y combinación de medicamentos en el tipo de cirugía ya que uno de los beneficios mas importantes es la disminución de consumo de los analgésicos en el Post quirúrgico del tipo de los AINES ya que brinda beneficios como son a: Los pacientes en si para minimizar los efectos secundarios que se producen al aplicar con el fin de disminuir el dolor post quirúrgico, así como evitar el mal uso de estos mismos en el servicio de recuperación .

El costo que implica el uso indiscriminado de estos medicamentos se reducirá de manera considerable evitando el desbaste del mismo.

Los efectos que ofrece como una analgesia prolongada la técnica permite una movilización más pronta que implica uno de los factores mas importantes para la rehabilitación de estos pacientes.

## **HIPÓTESIS**

“Los pacientes a los que se les aplique anestesia subaracnoidea con bupivacaína adicionada con clonidina tendrán una buena estabilidad hemodinámica y una mejor calidad analgésica posquirúrgica que a los que no se les adicione clonidina y en su lugar se les adicione fentanyl “

## **MATERIAL Y METODOS**

Se seleccionaron pacientes de la programación quirúrgica electiva del Hospital "Dr. Darío Fernández Fierro Fernández de ISSSTE", que cumplieron con los criterios de inclusión en nuestro trabajo: edad 40 a 90 años, de ambos sexos, clasificados como ASA II-III y programados para cirugía ortopédica de reemplazo de cadera y de rodilla los cuales se dividirán en grupos de manera aleatoria ambos grupos recibirán como técnica anestésica, I anestesia subaracnoidea. Y se excluyeron pacientes de acuerdo con los criterios, con antecedentes de hipotensión, síncope o lipotimias, pacientes que no cumplan con criterios para la aplicación de anestesia regional, pacientes que tengan alergia a cualquiera de uno de los componentes a usar, y de acuerdo a los criterios de eliminación pacientes en los que se de cambie de técnica anestésica pacientes que falle la aplicación de la técnica anestésica subaracnoidea

En todos los pacientes se monitorizo la tensión arterial, (diastolica, sistólica y media) frecuencia cardiaca, electrocardiograma y saturación de oxígeno de la hemoglobina, Sin premedicación analgésica alguna solo se les administro protector gástrico como ranitidina a dosis correspondiente ponderal .Previa firma consentimiento informado, aceptado por el comité de ética e investigación con numero de registro 213.2006. Se administro una carga de NaCl a 10 ml por kilo de peso y con previa técnica aséptica y antiséptica de la región se colocaron campos estériles, se infiltro la zona a puncionar con lidocaina al 1 % 50 mg y se coloco en L2 L3, con técnica de Pitkin y con lidocaina con aguja touhy numero 17 para localizar espacio peridural y con técnica transtouhy con aguja de raquia numero 25 se deposito:

En el grupo A se aplico bupivacaina al 0.5% 12 mg y se adicono con fentanyl 30 mcg para un total de volumen de 3 cc en el espacio subaracnoideo. En el grupo B se aplico bupivacaina al 0.5% 12 mg y clonidina a 1 mcg por kilo de peso y se aforo con solución fisiológica para completar 3 cc de volumen para su deposito en el espacio subaracnoideo y posteriormente se coloco catéter peridural con dirección caudal en caso de necesitar dosis subsecuentes

Se valorara el tiempo de analgesia postoperatoria (tiempo comprendido desde la iniciación del acto quirúrgico hasta el momento cuando el paciente refiera dolor y requiera algún analgésico o 24 hrs. posteriores al evento quirúrgico

La intensidad del dolor se evaluó según la escala visual análoga (de 0 a 10), donde 0 = ausencia de dolor, 1 = dolor ligero que no requiere analgésicos, 2 = dolor moderado que requiere analgésicos ketorolaco y 3 = dolor severo que requiere analgésicos mayores como los opiáceos. Se tuvo en cuenta la aparición de efectos adversos como depresión respiratoria, hipotensión arterial, sedación profunda, náuseas, vómitos, prurito y retención urinaria.

Se incluyeron variables demográficas como edad y sexo, variables clínicas como la clasificación del ASA y el tipo de intervención realizada. El análisis estadístico consistió en comparación de medias y pruebas de CHI cuadrado y t de STUDENT según el tipo de variable



## RESULTADOS

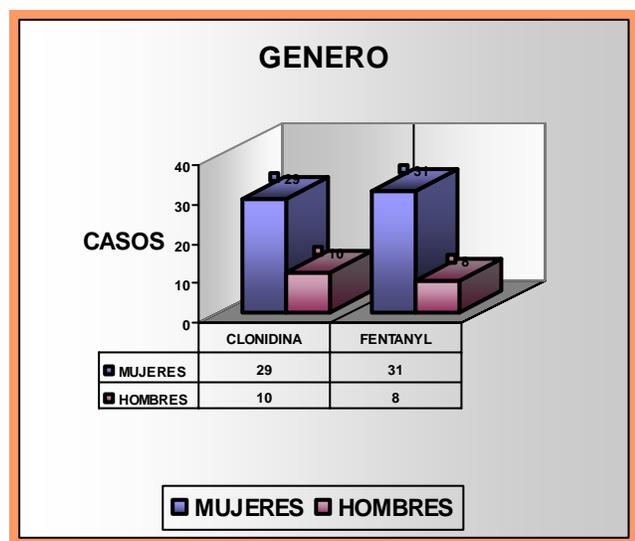
Se estudiaron 80 pacientes de los cuales se excluyeron 2 pacientes 1 de cada grupo ya que en uno de ellos se prolongo el tiempo quirúrgico por lo que se cambio de técnica anestésica, el segundo presento sangrado importante y tuvo que ingresar a la unidad de cuidados intensivos para un total de 78 pacientes en total.

TABLA 1

| CARACTERISTICAS | CLONIDINA G1= 40 | FENTANYL G=2 40 | P     |
|-----------------|------------------|-----------------|-------|
| EDAD:<br>± DE   | 63.95<br>± 9     | 73.21<br>± 11   | 0.326 |
| PESO EN KILOS   | 72.41<br>±9      | 66.69<br>±11    | 0.101 |
| TALLA EN CMS    | 153.79<br>±4.67  | 155.69<br>±5.7  | 0.181 |

DE= desviación estándar, ,P\*= t Student.

Para ambos grupos asignados al azar se encontraron en lo que respecta al genero fue de 76.9% de sexo femenino (60 pacientes) y 23.1% de sexo masculino (18 pacientes).

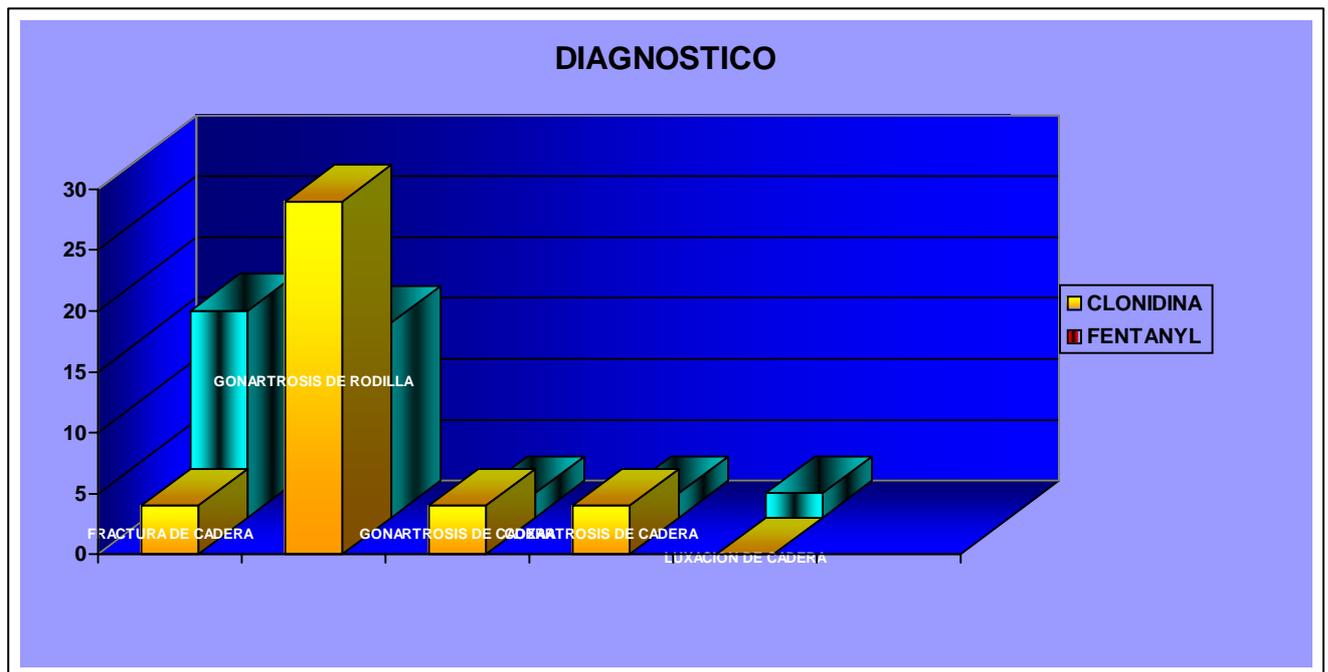


En la edad no se presento una significancia estadística solo se encontró un promedio para el grupo de clonidina de 63.95 años ± 9 y para el grupo de fentanyl fue de 73.21 años ±11. El tiempo quirúrgico para el grupo de clonidina fue de 113.7 min. ± 10 min. y para el grupo de fentanyl fue de 125.5 min. ±8 no arrojando significancia estadística.

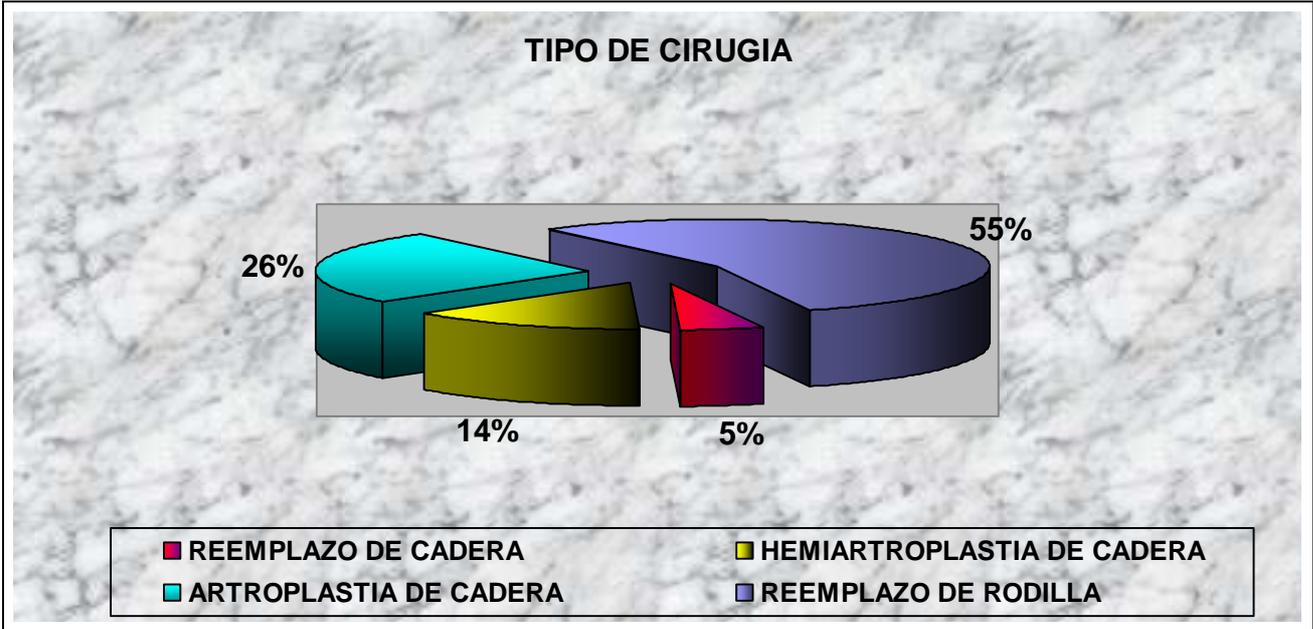
El comportamiento de las diferentes patologías observadas en este estudio fueron para Fractura de cadera 26.9 % 21 pacientes, Gonartrosis de rodilla 57.7 % 45 pacientes, Gonartrosis de Cadera 7.7 % 6 pacientes, Coxartrosis de Cadera 5.1 % 4 pacientes, Luxación de Cadera 2.6% 2 pacientes.

**TABLA 2**

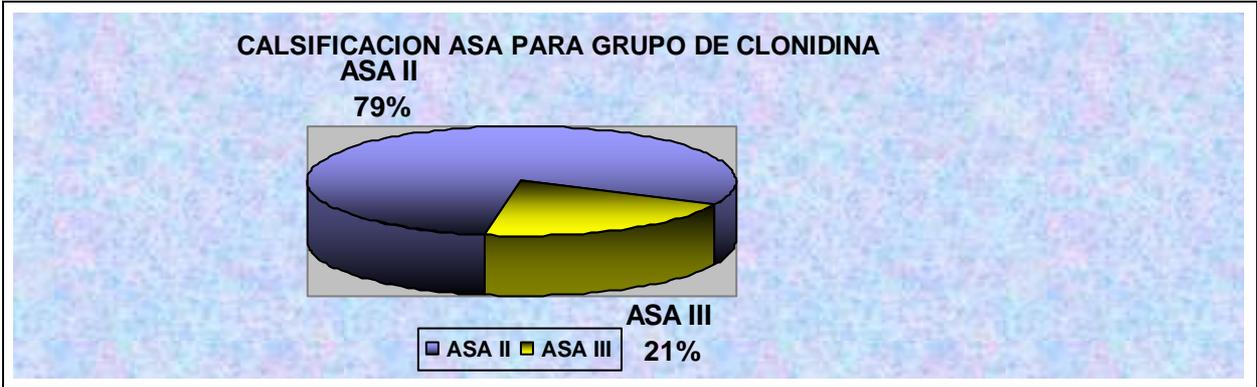
|           | FRACTURA DE CADERA | GONARTROSIS DE RODILLA | GONARTROSIS DE CADERA | COXARTROSIS DE CADERA | LUXACION DE CADERA |
|-----------|--------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| FENTANYL  | 4 (5.1%)           | 29 (37.2%)             | 4 (5.1%)              | 2 (2.6%)              | 0                  |
| CLONIDINA | 17 (21.8%)         | 16 (20.5%)             | 2 (2.6%)              | 2 (2.6%)              | 2 (2.6%)           |

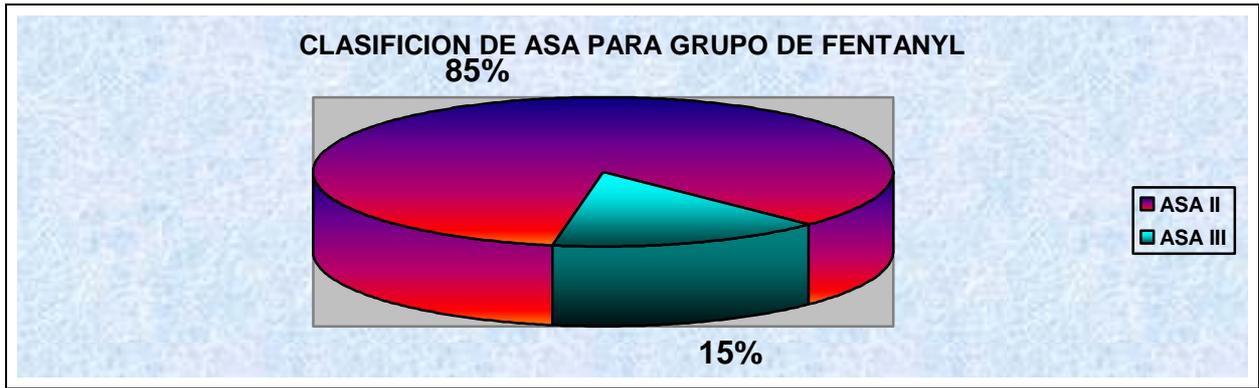


Las cirugías realizadas se dieron de la siguiente manera, Reemplazo de cadera 5.1 % 4 pacientes, Hemiartroplastia de Cadera 14.1% 11 pacientes, Artroplastia de Cadera 25.6 % 20 pacientes, Reemplazo de Rodilla 55.1 % 43 pacientes.



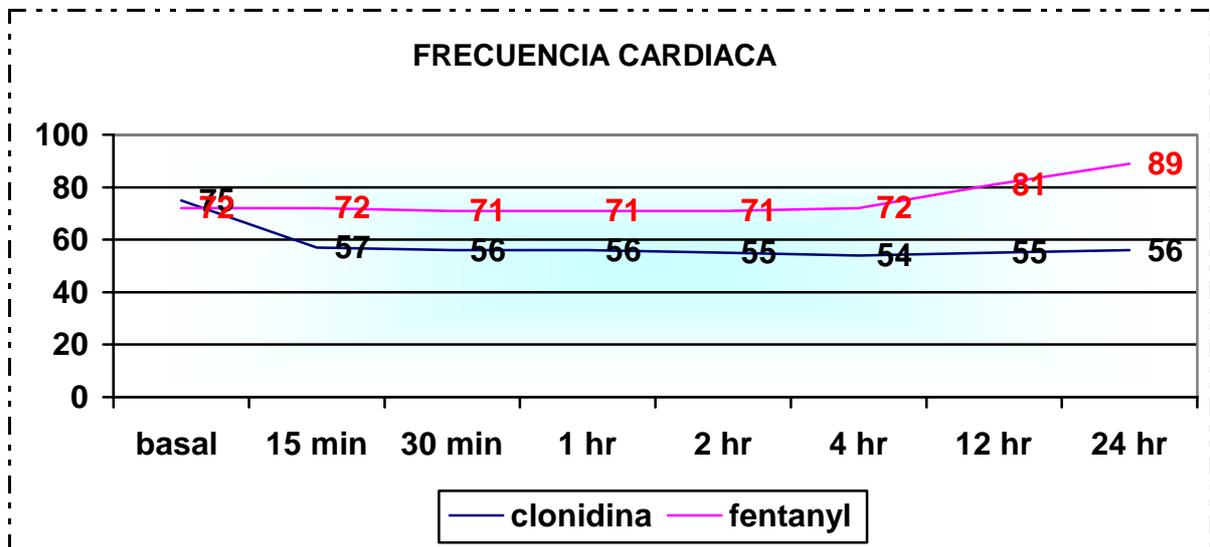
De acuerdo a la clasificación de ASA asignada para los pacientes se encontró que pacientes con ASA II 82.1 % (64 pacientes) y pacientes con ASA III fueron 17.9% (14 pacientes) sin encontrarse una significancia





**PARA LAS VARIABLES ESTUDIADAS SE ENCONTRÓ**

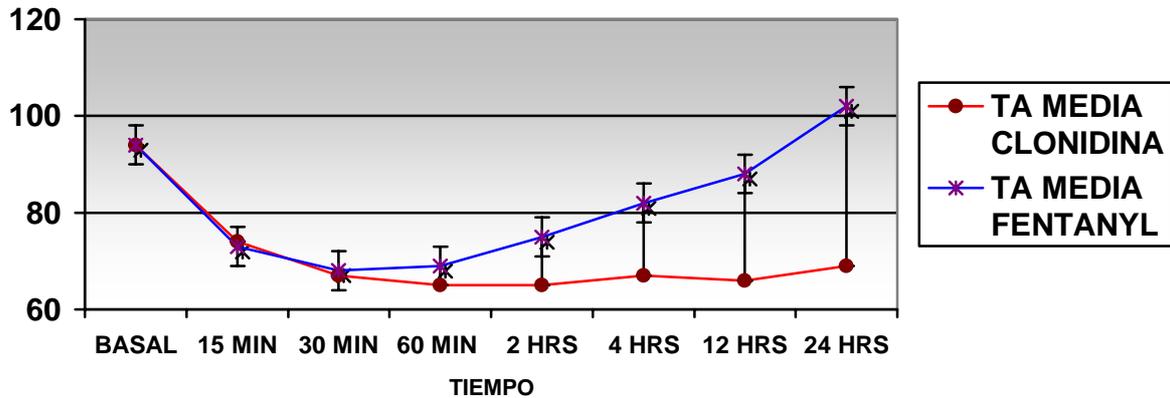
**GRAFICO 1**



Para la frecuencia cardiaca desde el inicio de la aplicación de la anestesia se observó una diferencia entre los promedios de las frecuencias cardíacas sin embargo hubo un aumento considerable a las 12 y 24 horas ( $p = 0,006$ ) con respecto lo que se presentó en las mediciones previas ( $p = 0,0001$  a  $p = 0,003$ ) entre el grupo de fentanyl comparado con el grupo de clonidina. Y solo se observa una significancia estadística en las mediciones de la frecuencia cardiaca solo en las 12 y 24 hrs. en el resto de las mediciones no hay significancia.

**GRAFICO 2**

### TENSION ARTERIAL MEDIA



En lo que respecta a la T/A media se presentó un aumento considerable comparado con los les. ( $p= 0.0001$ ) a partir de los 60 min. ( $p= 0.005$ ) hasta las 24 hrs. ( $p= 0,0454$ ) mostrando significancia estadística entre ambos grupos.

Dentro de la variación en la saturación de oxígeno entre ambos grupos no se observó una significancia estadística ya que no hubo variaciones importantes ( $p= 0,0001$ ).

Para las variables de tensión arterial también se midieron las diastólicas y las sistólicas y en la tabla siguiente se muestra en los promedios con su desviación estándar de las mediciones por horas

TABLA 3

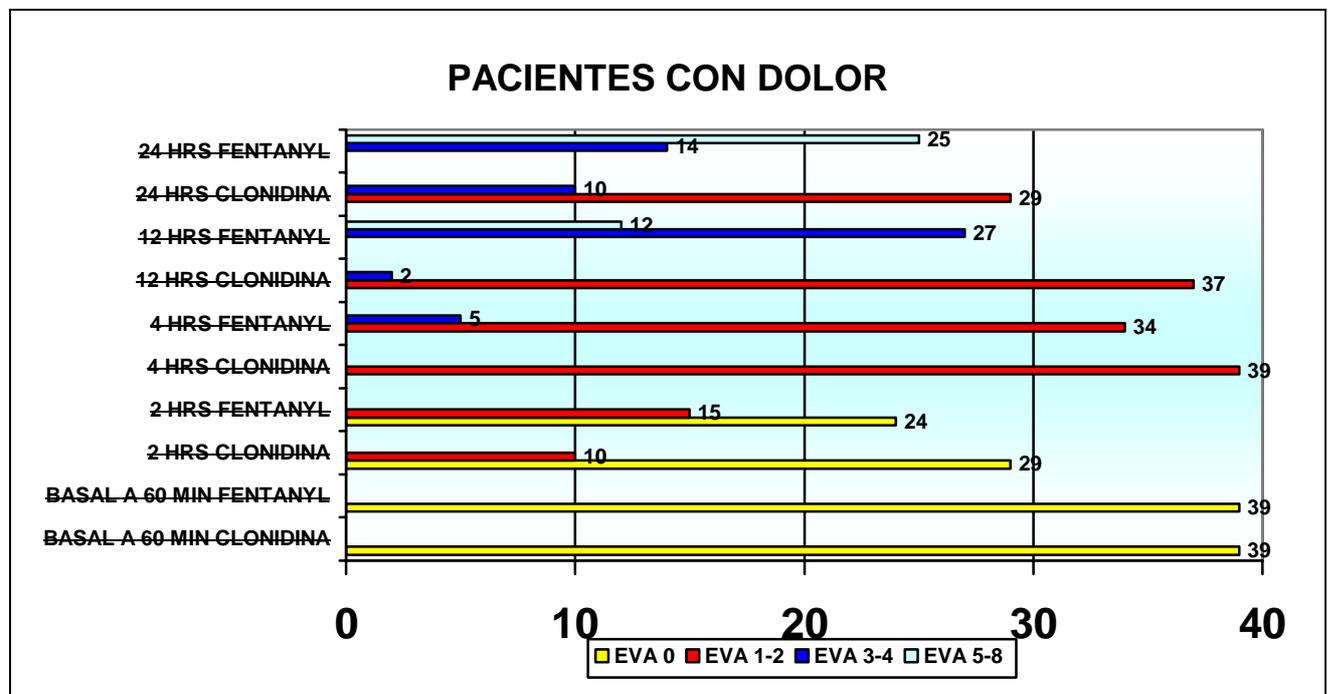
| CARACTERISTICA | CLONIDINA | DE  | FENTANYL | DE  |
|----------------|-----------|-----|----------|-----|
| TSB            | 127.97    | ±13 | 127.44   | ±13 |
| TDB            | 72.92     | ±7  | 72.18    | ±8  |
| TAS 15 MIN     | 98.60     | ±8  | 98.26    | ±8  |
| TAD 15 MIN     | 60.92     | ±7  | 61.08    | ±8  |
| TAS 30 MIN     | 87.82     | ±7  | 90.54    | ±4  |
| TAD 30 MIN     | 54.95     | ±7  | 56.10    | ±5  |
| TAS 60 MIN     | 87.44     | ±5  | 91.95    | ±5  |
| TAD 60 MIN     | 54.49     | ±9  | 55.38    | ±6  |
| TAS 2 HRS      | 85.95     | ±6  | 98.05    | ±5  |
| TAD 2 HRS      | 54.56     | ±10 | 63.13    | ±9  |
| TAS 4 HRS      | 90.26     | ±6  | 106.26   | ±8  |
| TAD 4 HRS      | 54.79     | ±11 | 69.64    | ±8  |
| TAS 12 HRS     | 86.87     | ±7  | 121.03   | ±5  |
| TAD 12 HRS     | 55.59     | ±9  | 75.95    | ±8  |
| TAS 24 HRS     | 91.08     | ±6  | 134.62   | ±5  |
| TAD 24 HRS     | 57.92     | ±7  | 84.31    | ±9  |

TAS= tensión arterial sistólica TAD = tensión arterial diastólica DE = desviación estándar

Para la variable de medición de dolor por medio de la escala de valoración análoga, visual se observó que se presentó una variación importante entre ambos grupos

Y se presentaron de la siguiente manera 100% los pacientes de cada grupo no presentaron dolor durante el transanestésico desde su medición basal hasta la medición de los 60 min. posteriormente la siguiente medición a las 2 hrs. se presentó modificación de la presencia de dolor con una distribución de la siguiente manera a las 2 hrs. en el grupo de la clonidina ; 29 pacientes 37.2 % no presentó dolor 8 pacientes 10.3 % presentó un dolor equivalente a EVA de 1 y solo 2 pacientes 2.6% presentó un dolor equivalente a EVA de 2 , mientras que en el grupo de fentanyl, 24 pacientes no presentaron dolor 12 pacientes 15.4% presentó un EVA de 1 y 3 pacientes 3.8% presentó un EVA de 2..

A las 4 hrs. En el grupo de clonidina 15 pacientes 19.2% presentó EVA 1 y 24 pacientes 30.8% presentó EVA de 2 , en el grupo de fentanyl 10 pacientes 12.8% presentaron EVA de 1 y 24 30.8 % presentó EVA de 2 ,1 paciente 1.3% presentó EVA de 3 y 4 pacientes 5.1 % presentó EVA de 4.



A las 12 hrs. ; en el grupo de clonidina 37 pacientes 47.4% presentó EVA de 2 y solo 2 2.6% presentó EVA de 3 , en el grupo de fentanyl se encontró que 2 pacientes 2.6 % presentó EVA de 3 , 25 pacientes 32.1 % presentó EVA de 4 , 2 pacientes 2.6 % presentó EVA de 5 y 4 de ellos 5.1 % presentó EVA de 6, 4 de ellos 5.1 % presentó EVA de 7 y 2 pacientes 2.6 % EVA de 8 .

A los 24 hrs. en el grupo de clonidina 29 pacientes 37.2 % presentaron EVA de 2 ,8 pacientes 10.3 % presentó EVA de 3 y solo 2 de ellos 2.6 % presentó EVA 4, en el grupo de fentanyl 14 pacientes 17.9 % presentó EVA de 4, 6 pacientes 7.7% EVA

de 5, 4 de ellos 5.1% presento EVA de 6 9 pacientes 11.5% presentaron EVA de 7 y 8 de ellos 7.7 % presento EVA de 8.

La presencia de sedación en ambos grupos no mostró significancia estadística ya que se encontró en todas sus mediciones una nula significancia estadística con una  $p=0,0001$ .

Otras variables que se midieron fueron la necesidad de aplicación de analgésicos de acuerdo a la presencia de dolor en los pacientes de ambos grupos de acuerdo a los subgrupos que se formaron de acuerdo a la clasificación de EVA se les administro analgésico de acuerdo a la guía terapéutica para tratamiento de dolor a los pacientes con EVA de 0 a 2 no se les administro ningún tipo de analgésico, a los pacientes con EVA de 3-4 se les administro en el postoperatorio medicamentos de tipo aines como ketorolaco 30 a 60 mg IV de acuerdo a dosis correspondiente y en caso de presentar EVA de 5-6 se les administro nalbufina a dosis de hasta 150 mcg x kilo una sola dosis y los pacientes que a pesar de presentar EVA de 7 a 8 a pesar de administrarse los medicamentos previamente mencionados se les administro como ultimo recurso buprenorfina hasta 300 mcg IV una sola dosis .

## ANALISIS DE RESULTADOS

Dentro de los resultados del estudio realizado nos encontramos que en cuanto a la edad promedio de cada grupo existió una diferencia de 10 años aproximadamente la razón por la cual se presentó tal diferencia fue por que se incluyeron en el grupo 1 los pacientes con las edades extremas el menor de 40 años y el mayor de 90 años. Su grupo de edad más predominante fueron los pacientes entre los 63 y 69 años con el 62.1% de todos los pacientes el resto se distribuyó en diferentes grupos de edades, mientras que para el grupo 2 el grupo de edad que predominó fue 70 a 77 años con el 50% y el otro grupo fue 66 a 69 con el 28% y el resto se distribuyó en otros grupos de edades. (TABLA 1)

En cuanto al género el sexo femenino fue el más predominante con el 76.9% (60 pacientes) y 23.1% de sexo masculino (18 pacientes) con una relación cercana a 3.3 mujeres por cada hombre, factor que probablemente se le pueda atribuir a que la osteoporosis es el factor más precipitante para las lesiones de cadera y articulaciones de sostén<sup>(20)</sup>.

En lo que se refiere a las patologías más frecuentes se observó la Gonartrosis de rodilla 57.7 % ,45 pacientes, seguida por la Fractura de cadera 26.9 % 21 pacientes, y las otras patologías con menos del 8% de incidencia. (Tabla2) De acuerdo a este estudio basado con la literatura el promedio de peso para el grupo 1 fue de 77 kilos y una talla de 1.53 cm. Y para el grupo 2 peso promedio de 66 kilos y estatura de 155 cm. Con un IMC promedio de 32 a 35 como se observa en la tabla 1 lo que nos indica que la mayoría de las pacientes sufren de sobrepeso y obesidad que de acuerdo con la literatura es un factor muy importante para desarrollar desgaste en las articulaciones de soporte como lo es la rodilla y fracturas por traumatismos en este grupo de pacientes.

Los pacientes incluidos en este estudio pacientes con ASA II fue de 82.1 % (64 pacientes) aunque algunos pacientes no eran portadores de alguna enfermedad crónico-degenerativa se tomó en cuenta el sobrepeso de los pacientes para clasificarlos como ASA II y pacientes con ASA III fueron el 17.9% (14 pacientes) los cuales si contaban con una enfermedad crónica descompensada casi todos portadores de DM II los cuales se encontraban con patología renal inicial no encontrando contraindicación para procedimiento quirúrgico en ese momento pero sin embargo en este estudio no se contempló que algunos pacientes fueron intervenidos de urgencia y otros por cirugía programada.

Se Evaluaron variables hemodinámicas tanto en el periodo transanestésico como en el periodo postanestésico y los resultados para el grupo 1 de acuerdo a sus valores basales de la TAM y su frecuencia cardíaca observamos que en el periodo transanestésico se disminuyó la TAM un 30% de la basal y la frecuencia cardíaca media un 26% y para el periodo postanestésico hasta las 24 horas se mantuvo la TAM por debajo de la basal en un 27% promedio y la frecuencia cardíaca 26% ,

Sin embargo para el grupo 2 la TAM y la frecuencia cardíaca basales en el periodo transanestésico se disminuyó un 27% la TAM y un 1.4% la frecuencia cardíaca y para el periodo postanestésico hasta las 24 horas posteriores se aumentó en un 8 % y la frecuencia cardíaca hasta un 23% más con respecto a sus basales, dichos cambios se observó que se ven influenciados con la presencia y manejo del dolor posquirúrgico que modifica las variables hemodinámicas.

Y no precisamente por el medicamento usado para la aplicación de la anestesia. Mismas diferencias que ya en cuanto a las mediciones mas precisas de las tensiones arteriales sistólicas y diastolica periódicamente se observan lo mencionado anteriormente esto se observa en la Tabla 3.

En lo que respecta al dolor se presentaron resultados importantes ya que en ambos grupos en el periodo transanestésico no se presentó ningún tipo de dolor, las tendencias se mantienen hasta las 4 horas de posquirúrgico donde se empieza a presentar dolor importante en los pacientes del grupo 1 a comparación de grupo 2 a partir de esa medición la presencia de dolor fue comparablemente diferente en ambos grupos, en los cuales se siguió la guía terapéutica para manejo de dolor de acuerdo a sus lineamientos se les aplicó el medicamento correspondiente para el control de dolor y se observó que a los pacientes del grupo 2 solo hubo necesidad de aplicar, en solo 2 de ellos 2.6 % que presentó un EVA 4, el resto solo con la aplicación de un AINES en los cuales se logró el control del dolor posquirúrgico, no así en los pacientes del grupo 1 ya que en ellos se presentó el dolor de la siguiente manera 14 pacientes 17.9 % presentó EVA de 4 en los que se aplicó un AINES, 6 pacientes 7.7% EVA de 5, en los que se aplicó además del AINES un coadyuvante como la nalbufina y en 4 de ellos 5.1% presentó EVA de 6, y 9 pacientes 11.5% presentaron EVA de 7 y 8 de ellos 7.7 % presentó EVA de 8 en todos estos pacientes se les aplicó AINES, coadyuvante como la nalbufina y buprenorfina para control de su dolor, esto como consecuencia llevó a que los pacientes con mas dolor presentaran un mayor requerimiento de medicamentos para el control de su dolor, en comparación de los pacientes del grupo 1 en los cuales no fue así.

## **CONCLUSIONES**

La edad mas frecuente de lesiones fracturas y luxaciones en las articulaciones es entre los 63 y 77 años. El sexo femenino es el género mas frecuente que padece este tipo de patologías. La patología ortopédica más recurrente en el Hospital Darío Fernández en los pacientes geriátricos es la gonartrosis de rodilla. Y por lo consiguiente la cirugía de reemplazo mas frecuentes es el reemplazo total de rodilla. El promedio de tiempo quirúrgico en las que se lleva a cabo esta cirugía es de 116 min. El uso de la técnica regional para este tipo de cirugías en pacientes geriátricos no esta contraindicada. El uso de clonidina como coadyuvante para la anestesia espinal en este tipo de cirugías les brinda una seguridad hemodinámica en el periodo transanestesico y les confiere una mejor, optima y duradera analgesia posquirúrgica. El uso de la clonidina en la anestesia regional, específicamente en la anestesia espinal en pacientes geriátricos es segura y se puede emplear con los cuidados necesarios ya que brinda un mayor beneficio en cuanto la duración de la analgesia postquirurgica a esta población. La anestesia regional continua siendo la anestesia recomendada para los procedimientos ortopédicos. Recomendar el uso de coadyuvantes en anestesia para brindar una mejor calidad de anestesia a los pacientes.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- H Aadil MD y cols, Clinical Geriatrics, (BMJ 2005; 329: 778)
- 2.- J Palliat Care. Syllabus on Geriatric Anesthesiology, 1994; 10(1):8-9.
- 3.- ALANIS et cols, POLIFARMACIA Y FARMACOLOGÍA EN GERIATRIA, Geriátría.Tomo I, Barcelona Editorial Geriátrica; 1988:64 -70.
- 4.- José Alfonso Maestre El dolor en el adulto mayor, M.D. Colomb Med 2001; 32: 184-188.
- 5.- León Vázquez AR, Martínez González L, Vázquez Novoa D, Orizondo Pajón SA, v Nicolau Cruz I." Morbilidad cardiovascular transoperatoria en la fractura de cadera en el Paciente geriátrico". Rev Cubana Ortop Traumatol 1999;13(1-2): 54-7.
- 6.- Dr. Pablo Rubén Koval DOLOR en GERIATRÍA, MEDICINA del DOLOR 2005
- 7.- Dr. Juan Pérez Cajaravillo, EL DOLOR EN EL ANCIANO, Departamento de Anestesia, Reanimación, Cuidados Intensivos y Terapia del Dolor Rev. Ven. Anest. 3(1):S43 (98).
- 8.- Narón Analgesia regional postoperatoria, Rev. Soc. Esp. Dolor v.11 n.1 (La Coruña) ene.-feb. 2004.
- 9.- [Dra. Haydeé Osses C.](#) [Dr. Mario Poblete A.](#) Vol. 32, Junio de 2003, Nº 1, Uso De Anestésicos Locales Y Aditivos En Bloqueos Regionales Neuronales
- 10.- Ramirez A, García J, Rivero E et al: Safety and efficacy of postoperative Epidural analgesia with liposoluble opioids and adyuvants. Revista Chilena de Anestesiología Noviembre 1995, p 137.
- 11.- Díaz Et cols, Clonidina intratecal para alivio del dolor postoperatorio en cirugía Proctológica. Su combinación con otros agentes, Rev Cubana Cir v.40 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2001,
- 12.- Arrieta Prolongación De La Anestesia Espinal Por Lidocaina Hiperbarica Con Clonidina. Vol. 22 (1994), num. 1.
- 13.-Dr.Victor M. Whizar-Lugo, Dra. Nora Martínez-Gallegos, Josué Torres-Chávez., Polémicas en Anestesia Subaracnoidea Volumen 16 Número 2 Mayo - Junio 2004
- 14.- Guillermo Bugedo Tarraza Profesor Auxiliar de Anestesiología Boletín Esc. de Medicina, DOLOR POSTOPERATORIO, P. Universidad Católica de Chile 1994; 23: 170-173
- 15.- Autor: Heredia López, María Efigenia; Guerrero Pajuelo, Jaime, Analgesia Post-Operatorio: Fentanil vs. Clonidina En Anestesia Peridural Simple En Pacientes Sometidas A Cesáreas, Numeración:X, Páginas/Colación: 13-17 p.

- 16- , Dr. Víctor M. Whizar-Lugo Volumen 16 Número 2 Mayo - Junio 2004,  
Polémicas en  
Anestesia Subaracnoidea
- 17 Miller Anestesia / editado por Ronald D. Miller; Gwenn Afton-Bird. -- 5a ed.  
CHICAGO  
ILSS
- 18.- Stephen F. Dierdorf Anestesia y enfermedad coexistentes Elsevier España,  
2004
- 19.- Konin, Jeff G..Isear, Denise L..Wiksten, Denise L..Brader Ortopedia en  
especialidades ...,  
año 2001 Tomo I capitulo 56
- 20.- Autor: Alvarez B "EL LIBRO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE "
- 21.- Editor: Bertram G. Katzung Basic and Clinical Pharmacology, 1998