



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA CON
EL USO ANESTESICO LOCAL + MORFINA VS. ANESTESICO
LOCAL + CLONIDINA PERIDURAL EN PACIENTES SOMETIDOS
A CIRUGÍA PROCTOLÓGICA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD
EN ANESTESIOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. TERESA DE JESUS MAR LAGUNAS.

ASESOR: DRA. PAULINA GONZALEZ NAVARRO.

MEXICO D.F.

JULIO 2011



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Francisco Javier Erasmo Yañez Cortés.
Jefe de Servicio de Anestesiología.
Titular del Curso Universitario de Postgrado.
Hospital General de México.

Dra. Paulina González Navarro.
Médico Anestesiólogo del Servicio de Infectología.
Profesor Adjunto del Curso Universitario de Postgrado.
Hospital General de México.

Esta tesis fue aprobada por el Comité Ética e Investigación con
No. DIC/11/203/03/055

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta este punto en mi vida personal y profesional.

En especial y con mucho cariño a mis padres, que han apoyado en cada momento mis propuestas y decisiones, a pesar de no ser siempre las mejores. Por inculcarme el deseo de superación y ayudarme a conseguir mis metas. A ti mamá por ser mi más grande ejemplo de amor, esfuerzo y tenacidad. A ti papá por ser siempre mi inspiración. ¡Mil gracias! Sin ustedes no lo habría logrado. ¡Los amo!

A mi Ceci, que con su paciente inocencia me enseñó que existen motivos para seguir adelante. Valió la pena la espera. ¡Este logro también es tuyo mi princesita!

Al amor que con toda confianza me trajo a su casa y me hizo formar parte de ella. ¡Gracias Omar!

A la Dra. Paulina González Navarro por permitirme trabajar con ella en éste proyecto. Gracias doctora por todas sus enseñanzas.

A mi familia, que con su pegajosa alegría hicieron de éste camino más fácil. Por ese apoyo incondicional . . . ¡¡Muchas gracias!!

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN	1
CAPITULO I	
Antecedentes	2
Morfina epidural	6
Efectos secundarios de los opioides por vía peridural	7
Clonidina	11
CAPITULO II	
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	15
CAPITULO III	
Metodología	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	16
Tipos de variables a evaluar	17
Análisis estadístico	20
Procedimiento	22
Cronograma de actividades	22
Relevancia y expectativas	23
Recursos disponibles	23
CAPITULO IV	
Resultados	24
Discusión	30
Conclusiones	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS	

RESUMEN

La administración espinal (intradural o peridural) de opioides o $\alpha 2$ agonistas puede producir una profunda analgesia segmentaria sin provocar ninguna alteración significativa en la función motora o sensitiva, ni tampoco efectos subjetivos. Los factores farmacodinámicos son considerados la mayor causa de variabilidad en el efecto de la morfina como la intensidad individual del dolor y la variedad entre sujetos dependiendo de la extensión de la herida quirúrgica así como experiencias previas de dolor. El objetivo de este estudio es comparar la calidad de la analgesia y efectos secundarios con la administración de anestésico local + morfina vs. anestésico local + clonidina por vía peridural en cirugía proctológica; de éste modo se espera conocer cuál de estas combinaciones de fármacos ofrece mejor control del dolor con menos efectos secundarios y de este modo brindarle un buen confort al enfermo; evitando también que se prolongue su estancia hospitalaria por la presencia de algún efecto secundario.

Material y Métodos: Previo consentimiento informado y aprobación del comité de ética e investigación se realizó un estudio experimental, prospectivo, transversal, ciego y al azar, de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico para fístula anal o enfermedad hemorroidal, en el quirófano de la Unidad de Infectología del Hospital General de México. Se incluyeron 38 pacientes de ambos sexos, con edad entre 15 – 75 años evaluados con ASA I - III a los cuales se les administró anestesia regional con bloqueo peridural a nivel L3-L4; se excluyeron a pacientes con neuropatías periféricas, con hiperplasia prostática, bloqueos AV de segundo grado y tercer grado, y se eliminaron a los pacientes con bloqueo fallido o con punción dural. Se formaron 2 grupos de pacientes, al Grupo “A” se les administró anestésico local + morfina peridural y al Grupo “B” anestésico local + clonidina. Se evaluó la eficacia de la analgesia postoperatoria a las 24 horas en ambos grupos a través de la escala visual análoga (EVA) y se registraron los efectos secundarios que presentaron los pacientes.

Los variables a estudiar fueron sometidas a las siguientes pruebas estadísticas: media, mediana y moda, medidas de tendencia central y de dispersión.

Se esperaba que el grupo manejado con clonidina tuviera la misma eficacia para controlar el dolor agudo postoperatorio que el grupo de morfina pero con menor incidencia de efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE

Morfina y clonidina peridural, analgesia postoperatoria, efectos secundarios.

ANTECEDENTES:

El dolor postoperatorio es un dolor de carácter agudo que traduce la respuesta a la agresión quirúrgica. Tiene unas características propias que le diferencian del dolor agudo y crónico. El objetivo del tratamiento del dolor postoperatorio es reducir o eliminar el dolor y la sensación de malestar del paciente, con un mínimo de efectos secundarios o adversos.⁽¹⁾

Actualmente la incidencia del dolor postoperatorio sigue siendo elevada, entre el 46 y 53% y se sigue tratando de forma inadecuada debido, entre otras causas, a un deficiente uso de analgésicos como los opiodes, por desconocimiento de sus características farmacológicas, miedo a efectos secundarios y empleo de pautas de tratamiento insuficientes como la analgesia "a demanda", y /o vías de administración inadecuadas.

En el dolor producido por cirugía proctológica se encuentran involucrados tanto el sistema nervioso simpático mediante el plexo hipogástrico inferior, y el sistema nervioso parasimpático con sus raíces sacras. El ano y el recto están inervados por nervios sensitivos motores y otros dependientes del parasimpático, así como también por el sistema nervioso entérico. El nervio principal es el nervio pudendo que se origina del 2º, 3º y 4º nervio sacro e inerva al esfínter anal externo, a la mucosa anal y a la pared anorectal. Las fibras parasimpáticas colinérgicas relajan el esfínter anal interno, mientras que las simpáticas noradrenérgicas lo hacen contraerse, por medio de receptores alfa, y relajarse por medio de receptores beta. El esfínter anal externo y los músculos del periné son inervados por el nervio pudendo que viene de la médula sacra.⁽¹⁾

La analgesia peri-operatoria comienza en el preoperatorio y se continúa en los periodos intra y postoperatorios con un gran variedad de fármacos disponibles en diferentes presentaciones y vías de administración.

En 1806 Sertürner describió el aislamiento de una sustancia pura en el opio y la denominó morfina en honor a Morfeo. Además de los notables efectos benéficos de los opioides, a lo largo de los siglos se han conocido los efectos secundarios y el peligro de adicción. A partir de experimentos farmacológicos se postulo la existencia de tres tipos de receptores opioides, que se denominaron: μ , κ y σ .

Su efecto analgésico deriva de su capacidad de inhibir de forma directa la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal y activar los circuitos de control del dolor que descienden desde el mesencéfalo a través de la médula ventromedial rostral (MVR) hasta el asta dorsal de la médula espinal.^(2, 15, 16)

La administración espinal (peridural o subaracnoidea) de opioides puede producir una profunda analgesia segmentaria sin provocar ninguna alteración significativa en la función motora o sensitiva, ni tampoco efectos subjetivos. ^(14,17)

La analgesia peridural con anestésicos locales y/o con opioides es una técnica ampliamente aceptada como una modalidad valiosa para manejo perioperatorio del dolor. ⁽²⁵⁾

La inyección de opioides en el espacio peridural permite su unión a los receptores pre y post-sinápticos de la sustancia gelatinosa del asta dorsal medular. Hay un elevado número de receptores opioides en esta localización, siendo la mayoría receptores μ , seguidos de κ y δ . La activación de los receptores μ produce analgesia supraespinal y espinal, depresión respiratoria y bradicardia. Los receptores κ median analgesia espinal y sedación, mientras que los receptores δ participan en la analgesia supraespinal y espinal. Cuando los bloqueamos, se produce una interrupción de la transmisión nociceptiva, sin producir bloqueo simpático ni motor. ⁽²¹⁾

Tras su administración peridural, se distribuyen hacia la circulación sistémica o bien penetran hasta el LCR para acceder a la médula espinal y producir analgesia. El paso del opioide hacia la circulación o LCR depende fundamentalmente de su liposolubilidad. El inicio de la analgesia es más rápido cuanto más liposoluble es el opioide, sin embargo, la duración de acción es menor. De igual manera, su biodisponibilidad en el LCR y el espacio peridural es determinada principalmente por su solubilidad en grasas. Por lo tanto, los opioides más hidrofílicos, tienen mayor biodisponibilidad. ⁽¹⁶⁾ Una vez en el LCR, se favorece la difusión rostral y este hecho expone al paciente a mayor riesgo de depresión respiratoria tardía, pero por otro lado, puede ser ventajoso si el catéter peridural se encuentra a cierta distancia de los dermatomas que interesa bloquear la nocicepción. ⁽²¹⁾

Los opioides no solo causan analgesia por el efecto directo en la médula espinal, sino también por la interacción con las neuronas localizadas en lugares distantes al sitio donde se administran los opioides y por lo tanto pueden producir analgesia a través de mecanismos periféricos. ^(15,16)

La farmacología de los opioides difiere significativamente según su vía de administración, siendo muy diferente su comportamiento intravenoso, peridural e intratecal, a pesar de que en éstas últimas es sólo una delgada membrana la que las separa. En nuestro caso, nos interesa conocer la farmacocinética vía peridural, la cual, también se modifica según las características propias del fármaco y el nivel de administración (lumbar, torácico o cervical). ⁽¹⁶⁾

En caso de la morfina, los factores farmacodinámicos son considerados la mayor causa de variabilidad en su efecto, dependiendo también del umbral individual al dolor, la extensión de la herida quirúrgica y experiencias previas de dolor.

La siguiente tabla muestra algunos parámetros farmacocinéticos de diferentes opioides en diferentes sitios y niveles de administración.

Table 1. Epidural and Intrathecal Pharmacokinetic Parameters

Sampling Site, Parameter	Opioid			
	Morphine	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Lumbar epidural				
AUC/dose, nmol · min ⁻¹ · ml ⁻¹	9.8 ± 5.9 (F,S)	10.8 ± 4.9 (F,S)	1.3 ± 1.0 (M,A)	2.9 ± 2.0 (M,A)
MRT, min	36.1 ± 12.8 (F,S)	58.6 ± 48.5(S)	88 ± 65 (M,S)	148 ± 76 (M,A,F)
Clearance, ml/min	0.15 ± 0.12 (F,S)	0.10 ± 0.05 (F,S)	1.2 ± 0.9 (M,A)	0.8 ± 0.8 (M,A)
Volume of central compartment, ml	3.9 ± 3.0 (F,S)	2.5 ± 2.0 (F,S)	38 ± 44 (M,A)	38 ± 58 (M,A)
Volume of distribution, ml	12.6 ± 11.5 (F,S)	14.7 ± 9.6 (F,S)	244 ± 240 (M,A,S)	139 ± 103 (M,F)
Term elim. t _{1/2} , min	51.5 ± 12.7 (A,F,S)	100.4 ± 46.5 (M,S)	126 ± 40 (M,S)	165 ± 67 (M,A,F)
Lumbar intrathecal				
AUC/dose, nmol · min ⁻¹ · ml ⁻¹	1.7 ± 1.6 (A,F,S)	0.84 ± 0.67 (M)	0.19 ± 0.14 (M)	0.41 ± 0.21 (M)
MRT, min	102 ± 59	71 ± 29	67 ± 40	93 ± 30
Term elim. t _{1/2} , min	80 ± 40	110 ± 89	97 ± 36	100 ± 35
Thoracic epidural				
AUC/dose, nmol · min ⁻¹ · ml ⁻¹	4.3 ± 4.1 (F,S)	4.85 ± 3.41 (F,S)	0.19 ± 0.14 (M,A)	0.30 ± 0.25 (M,A)
MRT, min	49 ± 35	97 ± 96	76 ± 43	103 ± 46
Term elim. t _{1/2} , min	60 ± 26 (A,S)	139 ± 124 (M)	107 ± 21	128 ± 35 (M)

A,F,S, or M indicates which opioids are significantly different from that opioid.

A = alfentanil; AUC = area under concentration-time curve; F = fentanyl; M = morphine; MRT = mean residence time; S = sufentanil; Term Elim. t_{1/2} = terminal elimination half-life.

Como podemos ver, la vida media de eliminación de la morfina es significativamente más corta que cualquiera de los demás opioides, mientras que la del sufentanil es la más larga. ⁽¹⁶⁾

Las figuras 2 y 3 muestran que existe una correlación lineal importante entre el coeficiente de distribución octanol:buffer con el tiempo medio de estancia y la vida media a nivel peridural lumbar, propiedad que hace de la morfina el fármaco de elección para administración vía peridural ya que es la que se libera más rápidamente y debido a su coeficiente octanol:buffer asciende rostralmente produciendo mayor analgesia postoperatoria. ⁽¹⁶⁾

Bernards y cols, mostraron marcadas diferencias entre los opioides en su farmacocinética que se correlacionan con sus propiedades fisicoquímicas. Como se puede ver en la figura 2, hay una correlación significativa entre la liposolubilidad de los opioides y el tiempo medio de estancia tanto en el líquido extracelular del espacio peridural y en el plasma venoso peridural. De igual manera, se muestra en la figura 3 que las vidas medias de eliminación en el espacio peridural también se relacionan linealmente con la liposolubilidad. ⁽¹⁶⁾

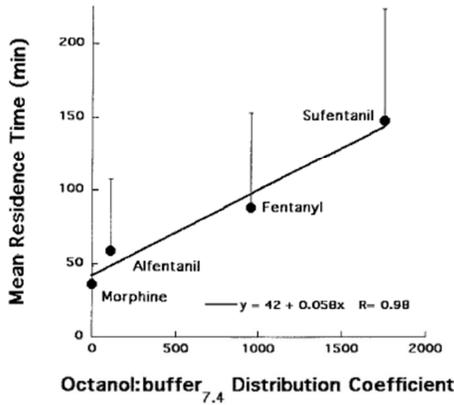


Fig. 2. Relationship between the octanol:buffer_{7.4} distribution coefficients of the opioids and their mean residence times in the extracellular fluid of the lumbar epidural space ($P < 0.0001$).

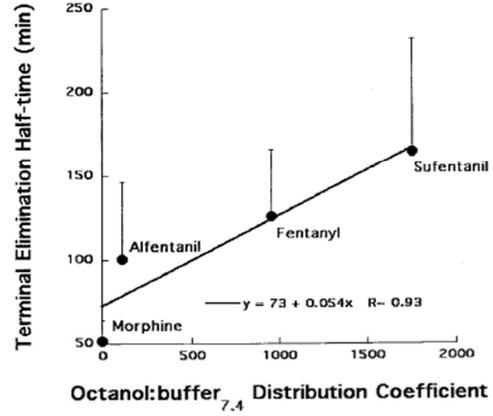


Fig. 3. Relationship between the octanol:buffer_{7.4} distribution coefficients of the opioids and their terminal elimination half-times in the extracellular fluid of the lumbar epidural space ($P < 0.0001$).

Una explicación probable para estos hallazgos es que los opioides hidrofóbicos son secuestrados en el ambiente lipídico que rodea el espacio peridural en mayor grado que los opioides hidrofílicos. La lenta liberación de los opioides secuestrados al fluido extracelular resultará en la prolongación de la vida media de eliminación del fármaco y su tiempo medio de estancia. Finalmente, Bernards refiere que existe una relación lineal entre los coeficientes de distribución octanol:buffer y el contenido residual de opioide en la grasa peridural. Fig 11.

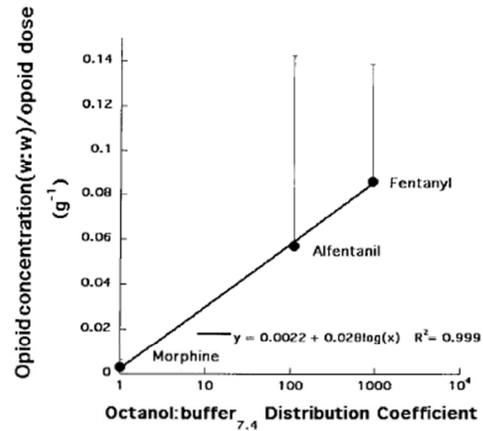
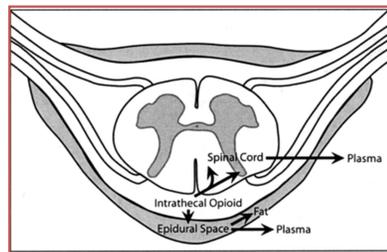


Fig. 11. Relationship between the octanol:buffer_{7.4} distribution coefficients of the opioids and their dose-normalized concentration (w:w) in fat taken from the lumbar epidural space at the conclusion of the experiment.

El mayor tiempo de estancia de los opioides hidrofóbicos en el espacio peridural concuerda con el hallazgos de estudios realizados en humanos donde se demostró la escasa o nula analgesia postoperatoria del alfentanil, sufentanil y fentanil vía mecanismos espinales. Estos opioides tienen poco acceso a la médula espinal debido a su secuestro y a su rápida recaptación vascular desde el espacio peridural. (16)



Distribución de opioides liposolubles en la Médula Espinal. Anesth Analg 2005; 101:S30-S40

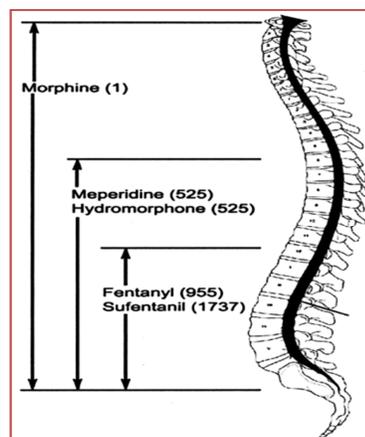
Es importante remarcar que no hay diferencia significativa entre la vida media de eliminación del alfentanil, fentanil y sufentanil entre el espacio peridural y el intratecal. Sin embargo, la morfina tiene una vida media de eliminación significativamente mayor en el intratecal, lo que sugiere que su lento aclaramiento en este espacio es la limitante que controla la concentración de la morfina en el LCR, pudiendo traducirse esto en una analgesia prolongada. Sorprendentemente, la diferencia analgésica entre estas dos vías de administración no es significativa, no así los efectos adversos, los cuales pueden presentarse con mayor frecuencia por vía intratecal. ⁽¹⁶⁾

La aracnoides es también una barrera metabólica; contiene múltiples sistemas enzimáticos que metabolizan fármacos (citocromo P450, glucoronil transferasa) y producen enzimas capaces de metabolizar neurotransmisores (epinefrina, NE, acetilcolina, neuropéptidos).

MORFINA EPIDURAL

Se considera el estándar de oro de este grupo de fármacos para administración epidural ya que es un opioide hidrofílico que penetra lentamente hasta la Médula Espinal, el flujo de líquido cerebroespinal (LCE) causa distribución del fármaco del espacio subaracnoideo al cerebro y persiste por periodos prolongados. En la siguiente tabla se muestra el volumen de distribución (Vd) de los opiodes en el espacio epidural. ⁽²¹⁾

Fármaco (ml)	Vd Líq.Cerebroespinal	Vd Médula Espinal	Vd Epigrasa
Morfina	3	7.9	45
Alfentanil	2	18	30
Fentanil	15	28	550
Sufentanil	48	101	200



La liposolubilidad de la morfina con respecto a otros opioides
Anesth Analg 2005; 101:S30-S43

	Pka	Peso Molecular	Solubilidad en lípidos
Morfina	7.9	285	1.42
Meperidina	8.5	247	38.8
Fentanil	8.4	336	813
Sufentanil	8.0		1778
Alfentanil			131
Hidromorfona			11.36

La morfina peridural aparece en el LCE a los 15 minutos, pero su concentración pico en LCE es 90-120 minutos, su vida media de eliminación es de 2-4 horas, el 50% de la morfina administrada desaparece de LCE a las 12 horas; su biodisponibilidad epidural es de 2-3.6%. La dosis de bolo es de 1-4 mg (20-50 mcg/kg) y de infusión de 25-50 mcg/ml a ritmo de 5-10 ml/hora. Ver la siguiente tabla de dosis de opiodes espinales, su tiempo de inicio y duración de la analgesia por vía peridural.

	Vía Peridural	Vía Intratecal	Tiempo Inicio	Dura Analgesia
Morfina	1-3mg	100-500mcg	60-90min	12-24horas
Meperidina	25-50mg	35-70mcg	15-20min	4-7horas
Alfentanil	0.5-1mg		5min	1hora
Fentanil	20,50,100mcg	10mcg	4-6min	2-3horas
Sufentanil	50mcg	2.5mcg	5min	4-6horas
Buprenorfina	150-300mcg		30-60min	4-10horas

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS OPIOIDES POR VIA PERIDURAL

Son bien conocidos los efectos secundarios clásicos de los opiodes peridurales, como son la tan temida depresión respiratoria, la retención urinaria, el prurito, náuseas, vómito y otros de tipo nervioso como crisis convulsivas y algunos casos extraordinarios de priapismo y nistagmo vertical. ^(26,27)

Dolin y cols examinaron la tolerancia de las técnicas analgésicas, después de cirugía mayor, indicada por la incidencia de náusea, vómito, sedación, prurito, retención urinaria. El prurito tuvo una incidencia de 14.7%, donde la analgesia vía intramuscular se asocio con menor grado de presencia de prurito. Náusea 25.2% (más alto con analgesia controlada por el paciente), vómito en un 20.2% (el cual fue más frecuente en pacientes femeninos 34.2%) independientemente de la técnica analgésica. La retención urinaria se presento en un 23.0% de los pacientes, la analgesia peridural fue asociada con la mayor incidencia de retención urinaria, sin embargo depende de la mezcla de técnicas y analgésicos utilizados. ⁽⁵⁾

Describiremos algunos de ellos.

PRURITO: El mecanismo exacto por el cual se produce el prurito después de la administración peridural de opioides no es completamente claro. Se pensaba que la liberación de histamina era la responsable del prurito producido por los opioides, sin embargo aquellos que no liberan histamina también lo producen. La morfina produce un aumento marcado de histamina plasmática, el prurito inducido por la morfina espinal está mediado por el receptor μ por lo que la naloxona lo revierte eficazmente. Podría ser que algunos opioides como la nalbufina y el butarfanol, con una eficacia entre media y baja sobre los receptores μ y κ , fueran útiles para tratar el prurito, ya que antagonizan de forma parcial los efectos del receptor μ , manteniendo intacto el efecto sobre el receptor κ y por tanto, conservando el efecto analgésico.

Los receptores de serotonina tipo 3 abundan en el asta dorsal de la médula espinal y en el tracto espinal del nervio trigémino. La morfina puede activar los receptores serotoninérgicos tipo 3 por un mecanismo independiente al de los receptores opioides. La estimulación directa de éstos receptores puede ser la responsable de la producción del prurito, razón por la cual la administración de ondansetrón (antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos tipo 3) puede disminuir considerablemente el prurito producido por morfina. ⁽²²⁾

El prurito facial podría no ser necesariamente un efecto directo de los opioides en el núcleo trigémino; así como podría constituir un reflejo de la transmisión neuronal desencadenada por los opioides en un sitio distante.

NAUSEA: La náusea se define como la sensación subjetiva del deseo de vomitar sin movimientos musculares expulsivos; con la clasificación siguiente:

- 1) No náusea
- 2) Náusea leve que no necesita tratamiento
- 3) Náusea moderada, puede solicitar tratamiento pero el paciente lo tolera,
- 4) Náusea severa donde el tratamiento es necesario
- 5) Náusea intratable el paciente reclama el tratamiento.

DEPRESIÓN RESPIRATORIA: Se presenta con una incidencia perioperatoria de 0.1 -1%, independientemente de la vía de administración. ^(5,6) Todos los opioides que estimulan el receptor μ , pueden provocar una depresión respiratoria dependiente de la dosis en humanos, sobre todo debido a un efecto en los centros respiratorios del tronco del encéfalo. ⁽¹⁹⁾ Se ha observado que reducen significativamente el efecto estimulador que ejerce el CO_2 en la ventilación, además de que el umbral de apnea y la PCO_2 teleespiratoria en reposo están aumentados. Así mismo reducen el impulso ventilatorio en respuesta a la hipoxia e incrementan la duración de la espiración durante el ciclo respiratorio. Todo esto se traduce en una disminución de la frecuencia respiratoria con la consecuente reducción del volumen corriente.

La máxima depresión respiratoria tras una dosis analgésica de morfina se alcanza más tarde que con el fentanil 30 ± 15 min. frente a 5 a 10 min. El tratamiento habitual de la depresión respiratoria inducida por los opioides peridurales es la naloxona de 1 a 4 mcg/kg/hr en perfusión por vía intravenosa.

CARDIOVASCULAR: A nivel cardiovascular, los opioides reducen el tono simpático y aumentan el tono vagal y parasimpático, ocasionan bradicardia secundaria a la estimulación del núcleo central del vago, aunque también puede influir el bloqueo de los efectos simpáticos. Así mismo se ha descrito el efecto directo de los opioides en las células marcapasos cardiacas. La morfina reduce el tránsito de Ca^{2+} , pero no la contracción cardiaca y aumenta la sensibilidad de los miofilamentos al Ca^{2+} a través de una acción mediada por el receptor δ , de los opioides que se expresa en el corazón. ⁽⁸⁾

Se ha demostrado que la estimulación del receptor opioide produce una disminución del tamaño del infarto similar a la que causa el pre-acondicionamiento isquémico. Se ha descrito que la estimulación del receptor $\delta 1$ de los opioides produce radicales libres de oxígeno a través de canales de K^+ sensibles al ATP mitocondrial, que logra la atenuación del estrés oxidativo y de la muerte celular en los miocitos cardiacos. También se ha sugerido un papel del receptor de la adenosina A1 y de la proteincinasa C en el efecto cardioprotector de los opioides. ⁽⁹⁾

RETENCIÓN URINARIA: Se define como la acumulación de más de 600 ml de orina en la vejiga urinaria asociado a la imposibilidad del vaciamiento de la misma.

La incidencia de retención urinaria postoperatoria (RUPO) es del 4.7% en hombres y del 2.9% en mujeres y se incrementa hasta 2.4 veces en pacientes mayores de 50 años de edad (esto en relación con la degeneración neuronal progresiva). Otras patologías tales como la hipertrofia prostática benigna incrementan también el riesgo.

La incidencia de RUPO en población de cirugía general es alrededor de 3.8%, en artroplastía es variada de 10.8% hasta 84%, posterior a la reparación de una hernia la incidencia es de 5.9% a 38%. En cirugía ginecológica los resultados son difíciles de valorar debido a que el 90% de las pacientes son cateterizadas (en vejiga) durante el procedimiento quirúrgico y llegan a la unidad de cuidados post anestésicos (UCPA) con vejiga vacía. Cirugía pélvica previa incrementa el riesgo de RUPO probablemente por daño directo a los nervios que inervan el tracto urinario bajo.

En cirugía de ano y recto, la incidencia reportada en la literatura es de rango muy amplio desde 1 a 52% independientemente de la técnica anestésica empleada (general o regional). Algunas teorías sobre retención urinaria en cirugía ano rectal proponen que el dolor postoperatorio así como la distensión rectal y

anal incrementan el tono simpático y estimulan el receptor alfa, lo cual incrementa la presión del cuello vesical produciendo consecuentemente RUPO.⁽²³⁾

Otra teoría posible es la difusión rostral de opioides en el fluido cerebro-espinal al centro de micción pontino como mecanismo de producción de RUPO.

La RUPO se asocia también a enfermedades neurológicas concurrentes como choque, poliomiélitis, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, lesiones espinales, neuropatía diabética y alcohólica, así como a diversos fármacos anticolinérgicos, β -bloqueadores y simpaticomiméticos. Los agonistas muscarínicos, $\alpha 2$ agonistas y antagonistas modifican la función vesical actuando en los receptores α del músculo liso en el tracto urinario bajo y alto. Los agonistas $\alpha 1$ disminuyen los movimientos peristálticos en el uréter, la amplitud de las contracciones del detrusor, la presión de apertura uretral y la frecuencia de la micción.

La resistencia del detrusor disminuye 5-15 min. después de la administración de 4 mg de morfina peridural, con un efecto máximo entre 30 y 120 min y puede durar hasta 10 a 15 hrs. Las respuestas autonómicas a la RUPO por sobredistensión de la vejiga, puede causar vómito, bradicardia, hipotensión, hipertensión, disrritmias cardíacas. Otra posible complicación es la infección, que se produce directamente por la inhabilidad de vaciar completamente la vejiga o indirectamente por el cateterismo vesical.

La naloxona ha demostrado que revierte los efectos urodinámicos asociados con opioides peridurales.

En cuanto a la relación que existe entre RUPO y el uso de anestésicos locales se ha demostrado que a nivel espinal la sensación de urgencia desaparece 30 a 60 segundos después de inyección intratecal de anestésico local. La contracción del detrusor es completamente abolido 2 a 5 minutos después de la aplicación de la anestesia y se recupera dependiendo de la duración de bloqueo sensitivo de S2 y S3. El tiempo en el que el bloqueo sensitivo regresa a S3 es de 7 a 8 hrs posteriores a la aplicación de bupivacaína isobárica (20 mg), y de bupivacaína hiperbárica (21.5 mg). La normalización del detrusor ocurre de 1 a 3.5 hrs después de iniciada la deambulación. La incidencia de RUPO en pacientes con anestesia espina lumbar es más baja con anestésicos locales, que cuando se administran opioides.⁽²³⁾ Para el tratamiento la estrategia más frecuente y rápida es el cateterismo vesical.

CLONIDINA

La clonidina fue sintetizada a principios de la década de los años 60 e inicialmente se utilizó como descongestivo nasal tópico, observándose entonces que causaba hipotensión, sedación y bradicardia, por lo que se inició su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace más de 30 años.

Posteriormente, luego de realizar estudios de neurotoxicidad en animales, Tomson y Gordh fueron los primeros en reportar el uso de la clonidina por vía peridural en dos pacientes con dolor de origen neuropático de difícil control. A partir de entonces, la clonidina se utilizó por mucho tiempo como coadyuvante en los procedimientos anestésicos.

Los mecanismos mediante los que la clonidina produce analgesia son los siguientes:

1. Por acción en la activación de vías descendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y adenosinérgicas.
2. Inhibición de la liberación de noradrenalina, serotonina, dopamina y sustancia P.
3. Disminución de la liberación de neurotransmisores.
4. Activación de neuronas colinérgicas espinales y estimulación de receptores muscarínicos (M1 y probablemente M3) en el asta dorsal de la médula espinal, incrementando las concentraciones de acetilcolina en LCR; la cual tiene una función inhibitoria en la transmisión nociceptiva.
5. Bloquea la conducción de fibras C y A delta e incrementa la conductancia al K⁺.
6. Posee un efecto estabilizador de membrana en el axón similar al de los anestésicos locales.
7. Deprime la actividad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR) en el asta dorsal de la médula espinal. ^(10, 28)

Después de su administración peridural, la clonidina es rápidamente absorbida, encontrándose concentraciones picos en sangre arterial a los 10 minutos y en sangre venosa de 30-45 minutos. La clonidina es rápida y extensivamente absorbida dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) con concentraciones pico a los 30-60 minutos, encontrándose una correlación entre la concentración de clonidina en el LCR y la analgesia; con una concentración efectiva máxima (EC 95%) de 130 ng/mL. Su vida media en LCR es de 1-2 horas, por lo que se requiere una infusión continua para un efecto sostenido.

A nivel cardiovascular produce hipotensión por la activación de adrenorreceptores α -2 postsinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico, incluyendo la actividad vagal, y el locus cereleus que es un núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Además inhibe directamente las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal;

por lo cual el grado de hipotensión inducido por la clonidina está relacionado con el nivel de inyección peridural (siendo más pronunciada a nivel torácico).

Reduce la frecuencia cardiaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario. Estos efectos cardiovasculares se observan dentro de 30 minutos después de la aplicación peridural, con un máximo de 1-2 horas y permanecen aproximadamente por espacio de 6-8 horas después de una sola inyección, son dosis dependientes y se correlaciona este efecto con concentraciones séricas menores de 2 ng/mL

A nivel del Sistema Nervioso Central produce sedación debido a su acción sobre el locus coeruleus. Otro efecto característico es la ansiólisis y supresión de las crisis de pánico

Otros efectos que la vuelven atractiva son que no produce depresión respiratoria, estimula la diuresis por inhibición de la ADH, disminuye la secreción salival, modula la secreción ácida estomacal y previene la secreción de agua y electrolitos del intestino grueso.

En diferentes estudios se ha comprobado que la clonidina peridural disminuye los requerimientos de los opioides hasta en un 50%, potencia las propiedades analgésicas de los opioides, presentando un efecto supraaditivo y provee analgesia posoperatoria por cuatro horas; además potencia o prolonga los efectos del bloqueo neural de los anestésicos locales por una vasoconstricción local, manteniendo de esta forma una concentración alta del anestésico local cerca del tejido neural.

En el postoperatorio produce claramente analgesia y disminuye los requerimientos de otros agentes analgésicos, para mantener el efecto analgésico es necesario permanecer con infusión continua. Además, también disminuye la incidencia de temblor hasta en un 40%.

La clonidina en combinación con fármacos opiáceos y anestésicos locales, mejora la calidad de la analgesia, disminuye la dosis de estos fármacos en un 50% y, por lo tanto, la incidencia de sus efectos secundarios.⁽²⁸⁾ Las dosis recomendadas son 1-2 mcg/kg en bolo inicial, continuando con una perfusión continua de 10-25 mcg/hr según la extensión del trauma quirúrgico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura actual se reporta la incidencia de efectos secundarios de la anestesia regional por vía peridural con el uso de anestésicos locales y opiodes; sin embargo en los procedimientos de cirugía anorectal estos efectos secundarios pueden incrementarse de acuerdo a la presencia de otros factores como duración de la cirugía, edad, sexo y cantidad de líquidos administrados por vía intravenosa.

En el Hospital General de México se realizó un estudio retrospectivo comparativo en el año 2008 donde se registraron 136 pacientes sometidos a cirugía anorectal; Grupo "B" de 55 pacientes manejados con analgesia postoperatoria con anestésico local solo y Grupo "A" de 81 pacientes que se les administro anestésico local + 1 mg de morfina peridural en el cual los resultados fueron los siguientes: en cuanto a la analgesia postoperatoria se encontró que fue mejor controlada en el grupo de morfina ya que el 66.66% (54 de 81 pacientes) tuvieron buen control del dolor con EVA de 0-3 y 33.33% (27 de 81 pacientes) tuvieron control del dolor de regular a pésimo con EVA de 4-10 probablemente por dosis insuficiente de morfina; y en el grupo de anestésico local solo 83.6% (46 de 55 pacientes) tuvieron control del dolor de regular a pésimo y solo 16.36% (9 de 55 pacientes) tuvieron control satisfactorio del dolor; obteniendo una $p=0.05$ con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Sin embargo a pesar de que la analgesia fue mejor para el grupo de morfina, en un porcentaje considerable no fue confortable, o bien satisfactoria, probablemente debido a dosis insuficiente de morfina. En cuanto a los efectos secundarios el prurito (5%), náusea (19.75%) y vómito fueron más frecuentes en el grupo de morfina y la retención urinaria se presento en ambos grupos de manera similar, para el grupo de morfina en 38 (46.9%) pacientes y para el grupo sin morfina en 24 (43.63%) con una $p=0.7$ sin diferencia significativa por lo que este último efecto secundario es más factible que se pueda relacionar a la manipulación quirúrgica que al uso de morfina; finalmente ambos grupos requirieron de sondeo vesical 79.1% con morfina y 73.6% sin morfina. Se concluyó que la morfina a dosis de 1mg ayuda a controlar el dolor en la mayoría de los pacientes; sin embargo, es posible mejorar la calidad de la analgesia así como disminuir el riesgo de efectos secundarios si utilizamos en este tipo de procedimientos quirúrgicos otros fármacos adyuvantes como la clonidina además del anestésico local por vía peridural.

Existen algunos estudios que reportan baja incidencia de efectos secundarios y un buen efecto analgésico con el uso de clonidina a nivel peridural.

En base lo anterior, en éste estudio prospectivo comparamos la eficacia y seguridad de la analgesia postoperatoria por vía peridural en cirugía anorectal entre la combinación de anestésico local + morfina y anestésico local + clonidina para brindarle a este grupo de pacientes una analgesia confortable con lo menos posible de efectos que puedan retrasar su recuperación o bien someterlos a terapias invasivas que nos conduzcan a otras complicaciones.

JUSTIFICACIÓN

En el Servicio de Infectología del Hospital General de México se ha incrementado el número de pacientes sometidos a cirugía de ano y recto ya que en año 2008 se reportaron por lo menos 136 pacientes y en el año 2009 se reportaron 286 procedimientos, los cuales requieren administración de analgesia postoperatoria que le brinde un confort adecuado al paciente con la menor incidencia de efectos secundarios que pudieran influir en su recuperación o que prolonguen su estancia intrahospitalaria.

Por lo tanto con éste estudio comparativo pretendimos saber cuál de las dos combinaciones de fármacos por vía epidural es la mejor opción para controlar el dolor postoperatorio en el paciente sometido a cirugía proctológica con menos efectos secundarios; además que se nos permitió evaluar el riesgo beneficio de ambas técnicas de analgésicas y de igual manera mejorarlas.

HIPOTESIS

Los anestésicos locales pueden controlar el dolor agudo postoperatorio con mayor eficacia cuando se asocian a coadyuvantes de la analgesia como es la clonidina y la morfina.

Por lo tanto nuestra hipótesis es demostrar que la administración de anestésicos local + clonidina por vía peridural es la mejor opción para controlar el dolor agudo postoperatorio en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía ano-rectal ya que tiene la misma eficacia que la administración de anestésico local + morfina pero con menor riesgo de producir efectos secundarios.

OBJETIVOS

Generales

Evaluar cual de los esquemas analgésicos por vía peridural es mejor para el control del dolor agudo postoperatorio con menos efectos secundarios en pacientes sometidos a cirugía proctológica, dentro de las primeras 24 hrs. en la Unidad de Infectología del Hospital General de México O.D.

Específicos:

1. Determinar la calidad de la analgesia con la escala visual análoga para el dolor en los 2 grupos.
2. Registrar los efectos secundarios que se presentan durante las primeras 24 horas en ambos grupos de pacientes.
3. Registrar si la presencia de efectos secundarios atribuibles a los fármacos administrados produce algún efecto adverso importante que prolongue la estancia hospitalaria y recuperación del paciente.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio: Es un estudio experimental, prospectivo, aleatorio ciego, transversal y comparativo.

Población: Se estudiaron 76 pacientes sometidos a cirugía anorectal, divididos en 2 grupos, manejados con analgesia peridural postoperatoria en el quirófano de la unidad de Infectología del Hospital General de México. Se evaluó la calidad de la analgesia postoperatoria y se registraron los efectos secundarios reportados por el paciente durante las primeras 24 horas del postoperatorio en el área de hospitalización.

Tamaño de la muestra: Se realizaron 286 procedimientos quirúrgicos anorectales durante el año 2009, los pacientes fueron operados de fistulotomía, hemorroidectomía y condilomas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes de ambos sexos
- 2) Pacientes con edad de 15 a 75 años.
- 3) Pacientes valorados con ASA I - III.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes que tengan factores de riesgo predisponentes para efectos secundarios de anestésicos locales, morfina o clonidina peridural como EPOC, vejiga neurogénica, hiperplasia prostática y alteraciones del ritmo cardíaco (bradicardia sinusal, Bloqueos AV).
- 2) Pacientes con adicción a drogas.
- 3) Pacientes que retiren su consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1) Pacientes con punción advertida de duramadre
- 2) Bloqueo Peridural fallido o analgesia insuficiente

TIPO DE VARIABLES A EVALUAR

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable Independiente	Definición Teórica	Definición operacional	Tipo de Variable	Medición
Edad	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento	Se obtendrá por interrogatorio directo.	Cuantitativa continua	Años
Sexo o Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Se realizara por interrogatorio directo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino
Peso y talla		Se realizará por interrogatorio directo	Cuantitativa continua	Kilogramos y metros
ASA	La clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de anestesiología (American Society of Anesthesiologists) es un instrumento utilizado mundialmente por anestesiólogos para categorizar la condición física de los pacientes previos a cirugía.	Se obtendrá por interrogatorio directo, exploración física y exámenes de laboratorio del sujeto.	Cualitativa ordinal	I: Sano con patología quirúrgica II: Con enfermedad sistémica controlada III: Con enfermedad sistémica descontrolada IV: Con enfermedad sistémica descompensada V: En mal estado general que no se espera sobreviva en las proximas 24 hrs VI: Paciente con muerte cerebral

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable Dependiente	Definición Teórica	Definición operacional	Tipo de Variable	Medición
Anestésico local	Fármaco que producen reversiblemente bloqueo de conducción del impulso nervioso, reduciendo la permeabilidad de la membrana nerviosa a la entrada de los iones de sodio.	Se obtendrá de la hoja de anestesia.	Variable Cualitativa Nominal	Bupivacaína Lidocaína Ropivacaína
Dosis	Cantidad de una droga o sustancia necesaria para obtener el efecto deseado.	Se obtendrá de la hoja de anestesia.	Variable Cuantitativa Discontinua	Miligramos
Adyuvante	Fármaco utilizados en anestesia regional para aumentar el efecto de los anestésicos locales, disminuir su latencia, entre estos se encuentran el fentanilo, sufentanilo, morfina, clonidina, entre otros.	Se obtendrá de la hoja de anestesia.	Variable Cualitativa Nominal	Fentanilo Morfina Clonidina
Nivel de bloqueo	Espacio intervertebral en donde se realiza la colocación del catéter peridural.	Espacio a nivel de la columna vertebral en donde por medio de una aguja Tuohy 17 G, se coloca un catéter a nivel del espacio peridural.	Variable Cualitativa Nominal	De L3-L4
Dolor	Es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño.	Se entrevistara al paciente y se evaluará el dolor post operatorio a las 24 horas, por medio de la escala visual análoga (EVA), la cual consiste en una línea recta, de 10 cm de longitud, con las leyendas "SIN DOLOR" y "DOLOR MAXIMO" en cada extremo. El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual.	Variable Cualitativa Ordinal	Ordinal de puntaje 0: Sin dolor 1-3: Dolor leve 4-6: Dolor moderado 7-10: Dolor severo

Variable independiente	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de variable	Medición
Náusea	Sensación subjetiva del deseo de vomitar sin movimientos musculares expulsivos.	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa
Vómito	Esfuerzo seguido de expulsión de contenido gástrico.	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable cualitativa nominal	Presente o ausente
Prurito	Sensación cutánea desagradable y de intensidad muy variable que provoca una necesidad de rascarse para obtener alivio.	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable cualitativa nominal	Presente o ausente
Retención Urinaria	Imposibilidad del vaciamiento del contenido urinario vesical.	Se obtendrá por interrogatorio directo	Variable cualitativa nominal	Presente o ausente
Tensión arterial	Estado de disminución transitoria o permanente del 20% de los valores normales de presión arterial.	Se obtendrá por toma directa con monitor de signos vitales.	Variable cuantitativa continua	Milímetros de mercurio (mmHg)
Frecuencia cardiaca	Estado de disminución transitoria o permanente del 20% de los valores normales de frecuencia cardiaca. (60-90 latidos por minuto).	Se obtendrá por toma directa con monitor de signos vitales.	Variable cuantitativa continua	Latidos por minuto
Sedación	Inducción farmacológica de un estado de disminución de la consciencia sin que se produzca una pérdida de la misma, pudiéndose despertar al paciente con una llamada o con un leve estímulo doloroso.	Se obtendrá mediante la escala de Ramsay	Variable cualitativa ordinal	Escala de Ramsay: 1. Paciente agitado, ansioso o inquieto. 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo. 3. Dormido con respuesta a órdenes 4. Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido 5. Dormido con respuesta sólo al dolor 6. Sin respuesta

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Edad media, mediana, moda.
- La variable cualitativas (Retención urinaria) se analiza con χ^2 .
- La variable cuantitativas (EVA) se analiza con "T" de Student.
- Test de Mann-Whitney.

Se compararon las proporciones de pacientes con EVA de 0 - 3 en los dos grupos. El cálculo de tamaño de muestra se hizo utilizando la fórmula:

$$n_c = n_e = \frac{\left[Z_\alpha * \sqrt{2 * P * Q} + Z_\beta * \sqrt{P_c * Q_c + P_e * Q_e} \right]^2}{(P_e - P_c)^2},$$

Donde P es la proporción media de la proporción de eventos de interés del grupo control (c) y en grupo en tratamiento (e), $Q = 1 - P$, P_c es la proporción de eventos de interés en el grupo control, $Q_c = 1 - P_c$, P_e es la proporción de eventos de interés en el grupo expuesto o en tratamiento, $Q_e = 1 - P_e$, y $(P_e - P_c)$ es la diferencia de las proporciones entre el grupo control y la proporción del grupo de expuestos.

Se esperan obtener proporciones de $p_c = 0.6$ y $p_e = 0.4$ para morfina y clonidina respectivamente.

El error tipo uno se consideró de 5% ($\alpha = 95\%$) y el error tipo 2 de 20% ($\beta = 80\%$). El resultado fue de 38 pacientes por grupo.

También se comparará el número de efectos secundarios para cada grupo utilizando una prueba no paramétrica (Mann-Whitney) para lo cual se utilizó la fórmula para comparación de medias (t de student) y se incrementó en 15% el resultado obtenido. Se utilizó la siguiente fórmula:

$$n_c = n_e = \frac{2 * S^2}{D^2} * (Z_{\alpha/2} * Z_\beta)^2$$

Donde n_c es el tamaño de muestra para el grupo de referencia y n_e es el tamaño de muestra para el grupo con una intervención alternativa, $D = (M_c - M_e)$ y M_c es la media del primer grupo y M_e es la media del segundo, S^2 es la

varianza de ambas distribuciones, las cuales se asumen iguales, Z_{β} es el valor del eje de las abscisas de la función normal estándar en donde se acumula la probabilidad de $(1-\beta)$. Esta fórmula para estimar $n_c = n_e$ se emplea cuando se trata de un contraste de hipótesis bilateral, cuando se trate de un contraste unilateral, se sustituirá $Z_{\alpha/2}$ por Z_{α} .

Tomando en consideración una media esperada de 2 para el grupo morfina y 1 para el grupo clonidina (diferencia de 1) y una desviación estándar de 1.5 se obtuvo un tamaño de muestra de $28 + 15\% = 33$ pacientes por grupo. Para este cálculo también se consideró un $\alpha=0.95$ y $\beta=0.80$.

Debido a que cuando se hacen diferentes pruebas estadísticas con diferentes variables, se saca el tamaño de muestra para ambas y se toma la más grande, de manera que se tomaran 38 pacientes por grupo como tamaño de muestra.

PROCEDIMIENTO

Previo consentimiento informado y aprobación del comité de ética e investigación se estudiaron 76 pacientes divididos en 2 grupos de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Grupo "A" anestésico local + morfina y Grupo "B" anestésico local + clonidina.

Se recibieron en sala de quirófano a los pacientes previamente canalizados en vena periférica con catéter venoso # 18, monitorizaron con presión arterial no invasiva (PANI), EKG, saturación periférica de oxígeno (SPO2) y se tomaron signos vitales basales. A todos los pacientes se administró medicación preanestésica a base de midazolam (20 mcg/kg) para disminuir la ansiedad, fentanil (2 mcg/kg) para proveer analgesia previa a la punción lumbar y Ketorolaco (1 mg/kg) para proveer analgesia posterior a la punción lumbar.

Se colocó al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo, previa asepsia y antisepsia de la región lumbar se localizó el espacio intervertebral L3-L4 y se infiltró piel con 60 mg de lidocaína simple al 2%, posteriormente se abordó el espacio peridural con técnica de pérdida de resistencia, se administró por aguja de Tuohy de 10 a 15 ml de lidocaína con epinefrina al 2%, se insertó catéter epidural en dirección cefálica y se corroboró la ausencia de punción advertida de duramadre.

Se colocó al paciente en posición proctológica; de acuerdo a cada paciente se complementó la dosis de anestésico local con 5 ml más a través del catéter epidural y se administró al azar siguiendo el orden de la tabla de números aleatorios (Anexo 1) un bolo de morfina de 20 mcg/kg de peso ideal o un bolo de clonidina de 1 mcg/kg de peso ideal; en caso de que el paciente no requiera más de 10 ml de lidocaína los bolos de morfina o clonidina se administraron diluidos en 5 ml de solución fisiológica.

Al término del procedimiento quirúrgico se retiró el catéter epidural y en caso de usar clonidina se dejó bomba elastomérica de infusión continua a dosis de 10 mcg/hr. Se mantuvieron en la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos hasta recuperar la actividad motora.

El paciente fue evaluado en el área de hospitalización a las 24 hrs del postoperatorio y se recopiló la información en la hoja de recolección de datos. (Anexos 2 y 3 respectivamente).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Presentación del proyecto en Abril 2011 e inicio en Mayo, término de los casos y análisis estadístico en Junio para darle formato de tesis en Julio 2011.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Mediante la ejecución del presente trabajo de investigación se pretende aportar información a los anestesiólogos adscritos al servicio de anestesiología del Hospital General de México; así como a cualquier interesado en los datos estadísticos resultantes. Y si los resultados fueran favorables poder usar con mayor seguridad esta técnica de analgesia en cirugía proctológica. Además de publicar los resultados en una revista de Anestesia.

RECURSOS DISPONIBLES

Humanos: Médico Residente de Anestesia.

Médico Anestesiólogo de la Unidad 405 del Hospital General de México

Materiales: Fármacos con los que cuenta la institución.

Bomba de infusión elastomérica Marca Baxter o Hump Pump.

Monitor de EKG, PANI y Oximetría de pulso Marca Datex, Modelo Satellite Plus.

Cánulas nasales de Oxígeno para adulto.

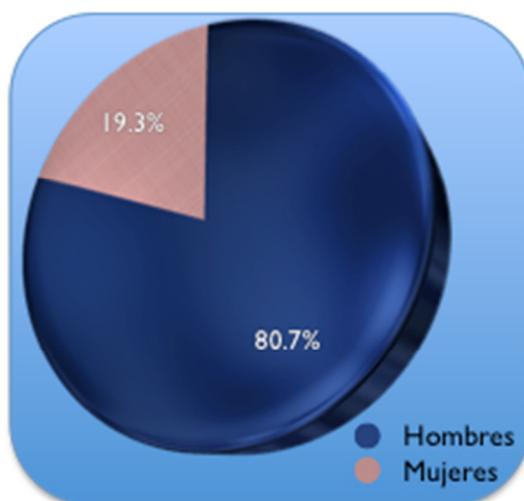
Instalaciones del Quirófano de Infectología del Hospital General de México.

Resultados

Descripción de los grupos

La muestra fue integrada por 71 pacientes que fueron divididos en dos grupos, un grupo de 38 pacientes manejados Clonidina peridural y otro grupo de 33 pacientes manejados con morfina peridural.

En ambos grupos la distribución de acuerdo al sexo fue predominante la participación de hombres pues encontramos que 59 eran varones y (83.1%) y 12 eran mujeres (19.9%).



Grafica No.1. Distribución por sexo de los pacientes investigados.

Respecto al tipo de cirugía realizada, la cirugía más frecuente fue la fístula anal con un 60.6%, seguida de las hemorroides con un 26.8% y los condilomas con un 7%.

Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Fístula anal	43	60.6
Hemorroides	19	26.8
Condilomas	5	7
Absceso anal	3	4.2
Seno anal	1	1.4
Total	71	100

Cuadro No.1. Frecuencia del tipo de Cirugía en el grupo de los pacientes investigados.

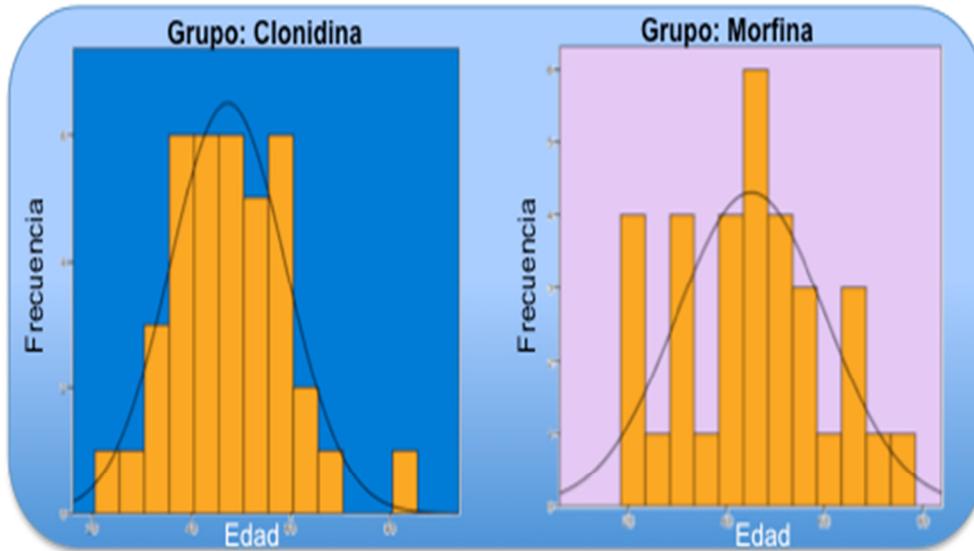
Para determinar la distribución del tipo de cirugía en ambos grupos, la fistula anal fue la intervención más frecuente sin embargo, podemos observar que el grupo de Morfina presentó una mayor proporción de casos (22.7%). Así mismo la hemorroides fue la segunda causa de cirugía en el grupo de Clonidina pero en el grupo de Morfina fue la tercera causa, de la misma forma observamos que la segunda causa del grupo de Morfina presentaba una diferencia del 42.1% en el grupo de Clonidina versus el 12.1% de la segunda causa grupo de Morfina como podemos observarlo en el cuadro No.2.

Grupo con Clonidina			Grupo con Morfina		
Cirugía	Frecuencia	Porcentaje	Cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Fístula	19	50	Fístula	24	72.7
Hemorroides	16	42.1	Condiloma	4	12.1
Condilomas	1	2.6	Hemorroides	3	9.1
Absceso anal	1	2.6	Absceso anal	2	6.1
Seno anal	1	2.6			
Total	38	100	Total	33	100

Cuadro No.2. Frecuencia del tipo de Cirugía de acuerdo al grupo de los pacientes investigados.

La edad de los pacientes que participaron en el estudio fue en promedio de 46.28 ± 13.4 años, siendo la edad del paciente más joven de 21 años y la del paciente con más edad de 82 años.

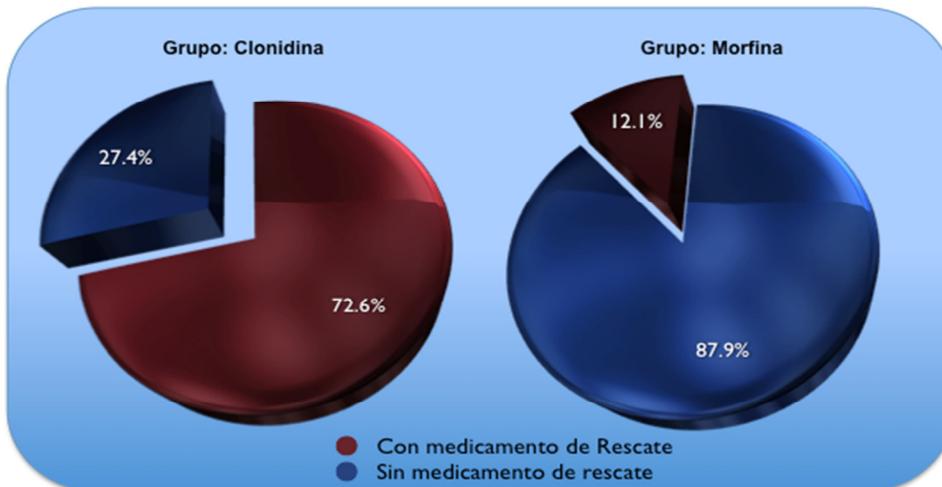
En cuanto a la distribución de las edades de los pacientes del grupo de Clonidina, esta fue en promedio de 47.32 ± 11.66 años, siendo la edad del paciente más joven de 23 años y el paciente de mayor edad fue de 82 años. Para el grupo de Morfina la edad promedio fue de 45 ± 12.2 años, teniendo 21 años el paciente más joven y 77 años el paciente mayor.



Gráfica No.2. Distribución de las edades de acuerdo a los grupos investigados.

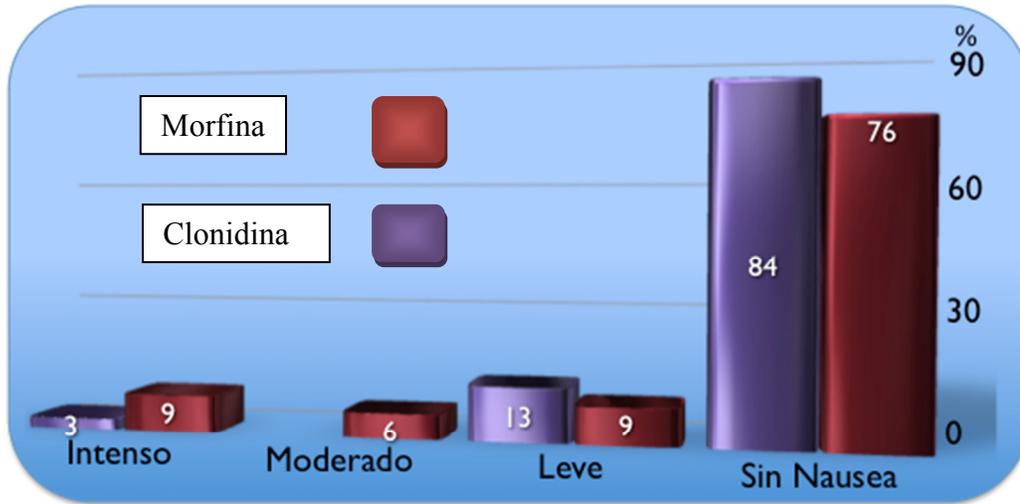
Respecto del uso de los medicamentos de rescate para los pacientes se presentó en 32 de los casos, sin embargo los pacientes que presentaron un mayor porcentaje de rescates fueron los pacientes del grupo de la Clonidina ya que aquí el porcentaje de pacientes que fueron rescatados el 72.7% de los pacientes, en este grupo el medicamento de rescate utilizados siempre fue Ketocorolaco (30mg) en algunos casos de forma única o acompañado de metamizol o tramadol, solo en uno de los casos fue utilizado el Parexicob (40 mg).

En el caso de los pacientes del grupo de Morfina, aquí solo el 12.1% requirieron medicamento de rescate, el cual principalmente la Metoclopramida (10 mg) y uno de los casos se uso Ketocorolaco (30 mg) como se puede observar en la grafica No.3.



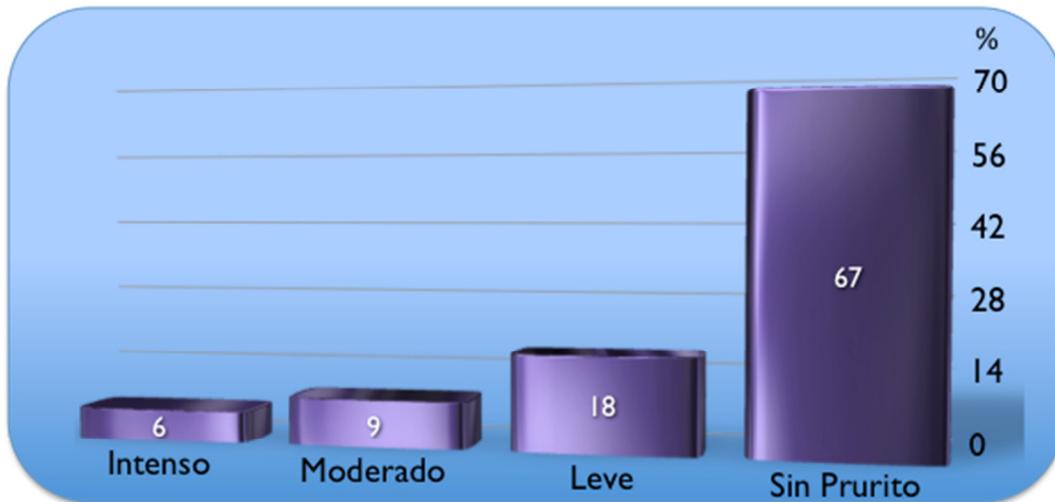
Gráfica No.3. Distribución del uso de medicamentos de rescate de acuerdo a los grupos investigados.

La náusea se presentó en ambos grupos, siendo más intenso en el grupo de la morfina; sin embargo el grupo de la Clonidina fue el que menos casos de náusea presentó y no se encontró ningún caso de náusea moderada. (Gráfica No.4)



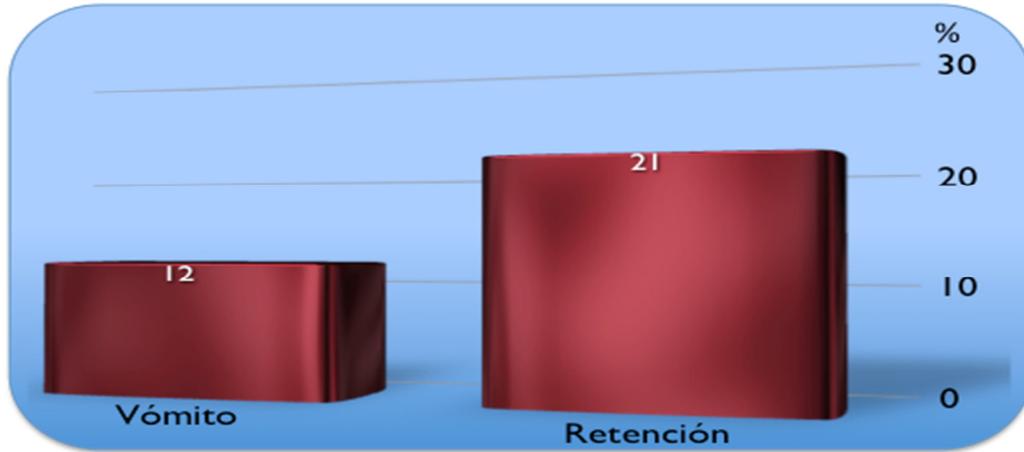
Gráfica No.3. Distribución de los casos de náusea de acuerdo a la severidad presentada

Para el caso del prurito, este solo se presentó en el grupo de Morfina, siendo la forma leve más frecuente. (18%).



Gráfica No.4. Distribución de los casos de prurito de acuerdo a la severidad presentada

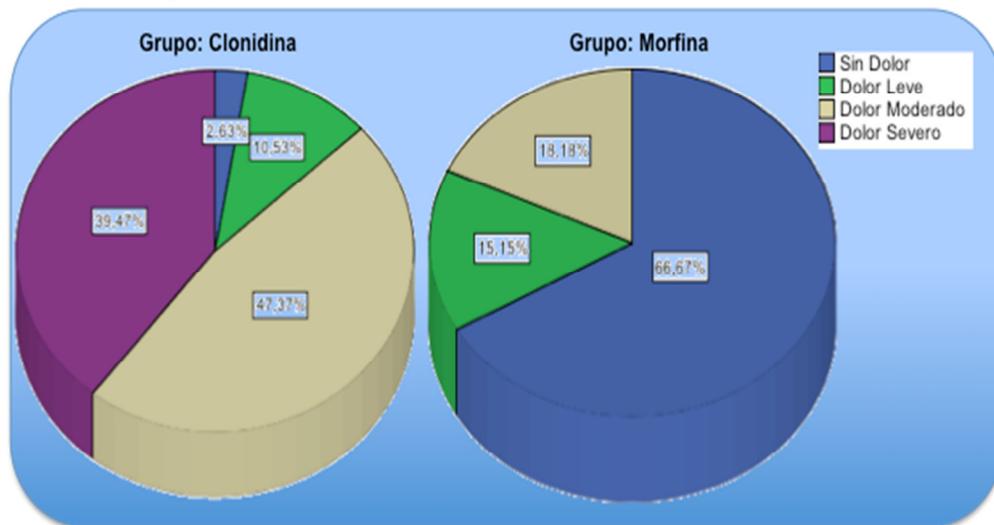
Misma situación sucedió para el caso de la retención urinaria, pues esta solo se presentó en el grupo de Morfina (21.2%), y en el caso del vomito, se presentó en un 12.1% (Grafico No.5).



Grafica No.5. Distribución signos y síntomas en los pacientes del grupo de Morfina.

Finalmente la evaluación del dolor en ambos grupos fue en promedio de 3.52 con una desviación estándar de 3, siendo el máximo valor encontrado de 10 y el mínimo de cero sin embargo la media obtenida para el grupo de Clonidina fue de 5.66 ± 2.14 mientras que para el grupo de Morfina el promedio fue de 1.06 ± 1.7 .

De acuerdo al valor de la Escala Visual Análoga el grupo Clonidina presentó casos de dolor severo y el grupo donde se encontró la mayor proporción de casos sin dolor fue en el grupo de Morfina. (Gráfica No. 6)



Gráfica No. 6. Escala visual análoga en ambos grupos

Análisis bivariado

Para determinar si la distribución de la edad en los grupos podía presentar diferencias se realizó una prueba de hipótesis encontrando una p de 0.511.

Variable	Prueba	P
Edad	U de Mann- Whitney	0.511

Cuadro No.3. Prueba de hipótesis de la variable edad entre los grupos de estudio..

Respecto a la analgesia de rescate observamos que los pacientes del grupo de la Clonidina presentaron un mayor porcentaje de casos rescatados los cuales fueron estadísticamente significativos, como podemos observar en el cuadro No. 4

Variable	Prueba	P
Rescate	Chi cuadrada de Pearson	0.001

Cuadro No.4. Prueba de hipótesis de la variable rescate entre los grupos de estudio..

La variable náusea no permitió determinar diferencias entre el porcentaje de presentación en ambos grupos ya que el valor de p fue menor de 0.05. (cuadro No.5)

Variable	Prueba	P
Nausea	Chi cuadrada de Pearson	0.291

Cuadro No.5. Prueba de hipótesis de la variable náusea entre los grupos de estudio..

En cuanto a la variable de dolor reportada por los pacientes esta fue significativamente menor en los pacientes del grupo de Morfina cuando fue analizada como grupo de dolor Leve, Moderado o Severo o el caso de no presentar dolor, pues el valor de la prueba de hipótesis nos dio valores de p menores de 0.05.

Variable	Prueba	P
EVA grupo	Chi cuadrada de Pearson	0.001

Cuadro No.6. Prueba de hipótesis de la variable EVA de grupo entre los grupos de estudio..

Cuando la variable de dolor es analizada con valores medios, también presenta una menor puntuación en los pacientes del grupo de morfina, esta situación resulta estadísticamente significativa, por lo que podemos decir que no es debida al azar.

Variable	Prueba	P
Eva general	man witney	0.001

Cuadro No.7. Prueba de hipótesis de la variable EVA entre los grupos de estudio..

Respecto a la prolongación de la estancia hospitalaria, aquí encontramos que el uso de Clonidina es un factor protector para la estancia hospitalaria prolongada en las del 90% con valores, evento que no es al azar pues los valores de p, fueron menores de 0.05.

Variable	OR	IC 95%		P
		Inf	Sup	
Estancia prolongada (uso de Clonidina)	0.048	0.0023	0.89	0.003

Cuadro No.8. Determinación del riesgo de presentar estancia hospitalaria prolongada entre los grupos de estudio.

Discusión

La muestra tiene una carga importante respecto al sexo masculino, lo cual nos permite pensar que posibles reacciones adversas como la retención urinaria por el uso de la morfina por ejemplo pueden tener algunas implicaciones inherentes al sexo de paciente.

En lo respectivo al tipo de cirugía a la que fueron sometidos los pacientes, hay que mencionar que el grupo al que se le administró morfina presentó una importante diferencia en el porcentaje de pacientes intervenidos por fistula y es evidente que en éste tipo de procedimiento fue eficaz la morfina, misma situación sucede para el caso de la intervención de hemorroides con clonidina, pues lo cruento del tipo de cirugía puede estar relacionado con el dolor que los pacientes presentan en el postoperatorio.

La edad de los pacientes en ambos grupos fue prácticamente la misma, lo cual fue confirmado por medio de la prueba de hipótesis pues sus valores fueron superiores a una p de 0.05.

El uso de medicamentos de rescate fue un importante parámetro de medición ya que el grupo al que se le administró la Clonidina tuvieron que ser rescatados en tres cuartas partes de los casos, lo cual fue estadísticamente significativo por lo que podemos pensar que el uso de medicamentos de rescate cuando se aplica la Clonidina es más frecuente que cuando se usa la Morfina, pues los valores de p obtenidos son menores de 0.05.

Para el caso de la náusea esta no presentó diferencias entre los grupos (valor de p superior a 0.05).

No fue posible comparar el prurito y el vómito, ya que éstos solo se encontraron en los pacientes del grupo que se les administró Morfina.

En lo que respecta al dolor referido por los pacientes, el EVA promedio presentado por los pacientes del grupo al que se le administró Clonidina fue superior al que se le administró Morfina con valores de p significativos. Misma situación se presentó cuando se analizó la escala de dolor en ambos grupos, con valores de p menores de 0.05.

Finalmente para valorar la prolongación de la estancia hospitalaria fue utilizado el criterio de retención urinaria, aquí encontramos un importante efecto de la Clonidina, ya que los pacientes a los que se les administró tuvieron más del 90% de protección de egreso hospitalario prolongado con valores de p significativos.

Conclusiones

En éste estudio los resultados no fueron los esperados de acuerdo a la hipótesis planteada, concluyendo lo siguiente:

El dolor agudo postoperatorio es mejor controlado utilizando como adyuvante de la analgesia la Morfina con dosis de 20 mcg/kg de peso ideal, con EVA promedio a las 24 hrs del postoperatorio de 1.06 ± 1.7 , aunque los efectos secundarios fueron todos predominantes en éste grupo, con valores de 33% para prurito, 12.2% para vómito y 21.2% para retención urinaria de los cuales 85% requirieron sondeo vesical sin complicaciones.

El uso de Clonidina con dosis de bolo de 1 mcg/kg de peso ideal seguido por una infusión de 10 mcg/hr fue insuficiente para controlar el dolor agudo postoperatorio con EVA promedio a las 24 hrs de 5.66 ± 2.14 con efectos cardiovasculares clínicamente significativos como bradicardia e hipotensión, la única ventaja que se encontró sobre el grupo de morfina fue que disminuye la prolongación de estancia hospitalaria.

Cabría la posibilidad de que la sinergia de ambos fármacos nos ofrezca mejor confort con menor proporción de efectos secundarios de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller R. Miller Anestesia, sexta edición, 2005 España.
2. Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Physiology and clinical pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 33-45.
3. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, et al: Sex differences in morphine analgesia: An experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93:1245-1254.
4. Mazoit JX, Butscher K, Samii K. Morphine in Postoperative Patients: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg* 2007;105:70-8.
5. Dolin SJ, Cashman JN; Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, prurits and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-91.
6. Ramírez-Guerrero JA, Gutiérrez-Sougarret B. Analgesia epidural postoperatoria Estudio comparativo doble ciego entre fentanyl/bupivacaína vs morfina/ bupivacaína. *Rev Mex Anest* 2006; 29 (1) :15-19.
7. Peat SJ, et al. Morphine 6 glucuronide : effects on ventilation in normal volunteers. *Pain* 1991; 45: 101-104.
8. Nakae Y, Fujita S, Namiki A. Morphine enhances myofilament Ca (2+) sensitivity in intact guinea pig beating hearts. *Anesth Analg* 2001; 92: 602-608.
9. McPherson BC, Yao Z. Signal transduction of opioide-induced cardioprotection in ischemia- reperfusion. *Anesthesiology* 2001; 94: 1082-1088.
10. Comparación entre Nubain sp vs Nubain sp con clonidina en analgesia postoperatoria para pacientes sometidos a cirugía perianal. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46(2): 55-58.
11. Faas CL, Acosta FJ, Campbell MD, et al. The effects of spinal anesthesia versus epidural anesthesia on 3 potential postoperative complications: Pain, urinary retention and morbidity following inguinal herniorrhaphy. *J Aana* 2002; 70: 441-7.
12. Rawal N, Arner S, Gustafsson LL, et al. Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. A nation wide follow-up survey. *Br J Anaesth* 1987; 59: 791-9.
13. Armero P, Muriel C, Santos J, et al. Bases genéticas del dolor. *Rev Soc Esp. Dolor* 2004; 11: 444- 451.
14. Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anesthesiology* 2004; 21 (4): 329-30.
15. Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opoid selection. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004; 17: 441-7.
16. Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anaesthesiology* 2003; 99: 455-65.

17. Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 2): effect of epinephrine. *Anaesthesiology* 2003; 99: 466-75.
18. Gaudette KE, Weaver SJ. Intraspinal use of morphine. *Ann Pharmacoter* 2003; 37: 1132-5.
19. Aragón MC, Calderón E, Pernia A, et al. Analgesia perioperatoria en cesárea: eficacia y seguridad del fentanilo intratecal. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 68-73.
20. Tamariz-Cruz O. Control del dolor agudo postoperatorio. Lineamientos generales. *Manual de Anestesiología. México; El Manual Moderno. 2001: 663-675.*
21. M.A. Vidal. M.C. Aragón, L.M. Torres. Opioides como coadyuvantes de la analgesia epidural en pediatría. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 348-356
22. Yavuz Gürkan, Kamil Toker. Prophylactic Ondansetron Reduces the Incidence of Intrathecal Fentanyl-Induced Pruritus. *Anesth Analg* 2002; 95: 1763-1766.
23. David S. Warner, M.D., and Mark A. Warner, M.D. Postoperative urinary retention. *Anesthesiology* 2009; 110:1139–57
24. F. Muñoz-Blanco, J. Salmerón, J. Santiago y C. Marcote. Complicaciones del dolor postoperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor*; 8: 194-211, 2001.
25. Eugene R. Viscusi, MD. Emerging Techniques in the Management of Acute Pain: Epidural Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: S23-S29
26. Xiulu Ruan, MD, J. Patrick Couch, MD, Rinoo V. Shah, MD, HaiNan Liu, MS, Frank Wang, MD and Srinivas Chiravuri, MD. Priapism — A Rare Complication Following Continuous Epidural Morphine and Bupivacaine Infusion. *Pain Physician* 2007; 10:707-711.
27. R. Gordo-Mañas a, A. Villarejo-Galende, C. Domínguez-González, L. Ballesteros-Plaza, G. Ruiz-López del Prado. Nistagmo vertical secundario a la administración de morfina epidural. *REV NEUROL* 2007; 44
28. Yuliana Isabel Olivero Vásquez, Juan Heberto Muñoz Cuevas, Joaquín Sánchez Vergara, Paulina González Navarro. Utilidad de la clonidina por vía peridural en anestesiología. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2000: 63(4); 261-266
29. James P. Rathmell M.D., Lair Timothy R. Lair M.D. et al. The Role intrathecal Drugs in the Treatment of Acute pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S30-S43
30. Wolfgang C. Ummenhofer, M.D.; et al. Comparative Spinal Distribution and Clearance Kinetics of intrathecally Administered Morphine, Fentanyl, Alfentanil and Sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739=753

ANEXO 1

TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

Paciente	Grupo	Paciente	Grupo	Paciente	Grupo	Paciente	Grupo
1	1	20	1	39	1	58	2
2	2	21	2	40	1	59	1
3	1	22	1	41	1	60	2
4	2	23	2	42	2	61	2
5	1	24	1	43	1	62	1
6	2	25	1	44	2	63	1
7	1	26	1	45	2	64	1
8	2	27	2	46	1	65	1
9	2	28	2	47	2	66	1
10	2	29	2	48	2	67	2
11	2	30	2	49	2	68	1
12	2	31	2	50	2	69	2
13	1	32	1	51	2	70	2
14	1	33	1	52	1	71	1
15	1	34	1	53	2	72	1
16	2	35	2	54	2	73	1
17	2	36	1	55	1	74	2
18	1	37	2	56	1	75	2
19	2	38	1	57	1	76	1

ANEXO 2**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha: _____
 Nombre: _____ Expediente: _____
 Sexo: _____ Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____
 Diagnóstico: _____
 Cirugía realizada: _____ Pabellón _____

ASA I II III IV V VI

Medicación Preanestésica:

Midazolam _____ mg; Fentanilo _____ mcg; Ketorolaco _____ mg.

Nivel de bloqueo: _____

Tiempo anestésico-quirúrgico en minutos: _____

Duración del bloqueo motor en minutos: _____

Medicamentos utilizados vía peridural: GRUPO 1 _____ GRUPO 2 _____

SIGNOS VITALES	BASALES	A LAS 24 HORAS
FRECUENCIA CARDIACA		
TENSIÓN ARTERIAL		
Frecuencia Respiratoria		

OTROS	SI	NO
PRURITO		
RETENCIÓN URINARIA		
REQUIRIÓ SONDEO VESICAL		
VÓMITO		

NÁUSEAS:

1. NO _____ 2. LEVE _____ 3. MODERADA _____ SEVERA _____

Escala Visual Análoga (EVA)

Sin dolor

Máximo Dolor



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0: Sin dolor (MÁXIMO BIENESTAR)

1-3: Dolor leve (CONTROL BUENO)

4-6: Dolor moderado (CONTROL REGULAR)

7-10: Dolor severo (PÉSIMO CONTROL)

Medicación Analgésica de rescate:

ANEXO 3

“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA CON EL USO DE ANESTESICO LOCAL+ MORFINA VS. ANESTESICO LOCAL+ CLONIDINA PERIDURAL EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA PROCTOLÓGICA”

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. El presente proyecto corresponde a una investigación de mínimo riesgo.
2. Objetivos de la investigación:
 - I.- El objetivo de esta investigación es evaluar un tipo de analgesia con el fin de aliviar el dolor después de su cirugía con la administración de un medicamento llamado morfina o clonidina a través de una inyección en su espalda y colocación de un catéter (Bloqueo Epidural).
 - II.- Las ventajas de la morfina y clonidina es que son medicamentos potentes y eficaces para aliviar el dolor después de que lo operen; sus efectos duran de 12 a 24 horas, y por esta vía de administración la dosis es 10 veces menor que si se la administraran por su vena, usted podrá mover sus piernas y caminar sin problema.
 - III.- Aunque es poca la dosis administrada tiene riesgo de producir comezón, náusea, vómito, dificultad para orinar y aunque es mínimo existe el riesgo de que este medicamento disminuya levemente la cantidad de oxígeno que transporta su sangre principalmente en los primeros 60 minutos después de que se le administre el medicamento, motivo por el cual usted permanecerá con Oxígeno por su nariz en el área de recuperación durante ese tiempo y se mantendrá en vigilancia con la ayuda de un aparato llamado oxímetro que nos indicará como esta su respirando.
 - IV.- Otros riesgos muy raros pueden ser aracnoiditis, radiculopatía, infección del sitio de punción, reacción alérgica a medicamentos.
 - V.- En el caso de que se le administre morfina solo será una dosis y en caso de clonidina se le administrara de manera constante a través de una bomba de infusión durante las primeras 24 horas después de la cirugía y posteriormente se le retirará.
 - VI.- Le realizaremos una serie de preguntas que nos ayudaran a evaluar el control del dolor a las 24 horas después de la administración del medicamento. Se le mostrará una línea marcada del 0 al 10, donde 0 significa “sin dolor “y 10 dolor máximo que hay experimentado en su vida, usted nos indicará en esta escala el nivel de dolor que considere tenga en ese momento.
 - VII.- Usted tiene la garantía de recibir respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca del procedimiento, riesgos, beneficios y otros relacionados con la investigación.
 - VIII.- Tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que esto afecte su tratamiento o estancia en el hospital.

IX.- Se le garantiza confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

X.- Si usted lo desea se le proporcionara información de los resultados del estudio.

XI.- El estudio no le causara gastos extras ya que el hospital cuenta con los recursos.

XII.- En caso de que se presente algún efecto secundario relacionado a la administración de morfina o clonidina en el hospital se le dará el tratamiento correspondiente el tiempo necesario.

XIII. No requiere indemnización por parte de esta institución ya que el estudio es de mínimo riesgo.

Declaro haber leído y comprendido la información presentada en este consentimiento informado y acepto participar en este estudio de manera voluntaria

Nombre, firma o huella de la paciente o representante legal

Nombre, firma, dirección, teléfono y parentesco con la paciente del Testigo 1

Nombre, firma, dirección, teléfono y parentesco con la paciente del Testigo 2

Nombre y firma del investigador responsable

XV.- Para cualquier aclaración en relación a sus derechos como sujeto de investigación puede dirigirse con la Dra. Hilda Hidalgo Loperena, presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México O.D. al teléfono 27892000 Ext. 1164 y 1638, o bien con el investigador responsable de este proyecto Dra. Paulina González Navarro, Médico de Anestesia del Hospital General de México al teléfono 27892000 Ext. 1440 y 1154.

Lugar y Fecha _____