medigraphic Artemisa en línea

Rev. Mex. Anest.
1994;17:165 -1169
© Soc. Mex. Anest., 1994

Aportación Clínica

Experiencia con el uso de Clonidina con o sin Meperidina por Vía Epidural para el Tratamiento del Dolor Postoperatorio

Alfonso Ramírez-Guerrero*, Jaime Burkle-Bonecchi, Eduardo Calix-Perato[§]**

RESUMEN

Se reporta la experiencia obtenida con el empleo epidural de clonidina (Cl) sola o asociada a meperidina (Mp) para el tratamiento del dolor después de una cirugía abdominal mayor. Se incluyeron 60 pacientes que recibieron durante 48 horas, después de cirugía abdominal mayor el siguiente tratamiento: Grupo 1 : Cl 150 µg cada 6 horas (30 pacientes), Grupo II: Cl 150 µg, más Mp 50 mg cada 8 horas (15 pacientes), Grupo 3: un bolo de 50 mg de Mp seguido de una infusión a 10 ml/hora de una solución de 250 ml con 450 µg de Cl y 150 mg de MP. Se evaluó el dolor por EVA, sedación, signos vitales y posibles efectos adversos a las 12, 24 y 48 horas. El nivel de analgesia fue estadísticamente superior en los grupo 2 y 3. El EVA promedio a las 12 hrs fue; 5, 3.5 y 1; a las 24 hrs: 3.8, 1.5 y 0.2; y a las 48 hrs: 2.8, 2 y 0.1, para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. Ningún paciente del grupo 3 requirió analgésico suplementario. El efecto indeseable más frecuente fue hipotensión arterial que ocurrió en el 36 % del grupo 1, 40 % del 2 y 6 % del grupo 3 ($p < 0.05$). En conclusión la analgesia epidural con la infusión de Cl más Mp es mucho más eficaz y con mínimos efectos secundarios.

Palabras clave: Analgesia, epidural, postoperatoria, clonidina, meperidina.

SUMMARY
EPIDURAL CLONIDINE ASSOCIATED OR NOT TO MEPERIDINE FOR THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN

We report our experience with the use of epidural clonidina (Cl) alone, or in combination with meperidine (Mp) in bolus or in infusion for postoperative pain relief after major abdominal surgery. Group 1 received: Cl 150 µg every 6 h, group 2 : Cl 150 µg with Mp 50 mg every 8 h, and group 3: Mp 50 in bolus and then an infusion of Cl 450 µg with Mp 150 mg in 250 cc of saline, at 10 ml/h. Pain and side effect were evaluated at 12, 24 and 48 h after operation. Pain scores were smaller in groups with the combination. VAS at 12 h: 5, 3.5 and 1; at 24 h: 3.8, 1.5 and 0.2; at 48 h: 2.8, 2 and 0.1 for groups 1, 2, and 3 respectively. Significant difference was observed in the frecuency of arterial hypotension: 36 %, 40 % and 6 % in groups 1, 2 and 3 ($p<0.05$). We conclude that Cl with Mp by epidural infusion is very effective for control of postperative pain after major abdominal surgery.

Key words: Analgesia, epidural, postoperative, clonidine, meperidine, infusion

La administración epidural (ED) o intratecal del agonista α2, clonidina (Cl) produce analgesia, efecto observado en animales[1,2] y posteriormente en humanos[3]. En nuestra experiencia,[4,5] observamos que una dosis de 150 µg de Cl era capaz de producir un efecto analgésico parecido al que se observa con la inyección ED de meperidina (Mp) a la dosis de 50 mg y que al combinarlas, se logró un incremento en la potencia y duración de la analgesia.

El objetivo de este trabajo es reportar nuestra experiencia con los pacientes tratados con Cl por vía ED, sola o combinada con Mp, para el control del dolor después de cirugía abdominal mayor.

*Médico de Base, **Ex-pasante de Servicio Social, [§]Ex-residente. División de Anestesiología y Medicina Crítica del Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán".Correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, MéxicoD.F. C.P. 14000.

Rev. Mex. Anest.
1994;17:165 -169

MATERIAL Y METODOS

Un total de 60 pacientes recibieron Cl con o sin Mp. Todos fueron sometidos a cirugía abdominal mayor. Antes de iniciar la cirugía se les instaló un cateter ED entre los espacios L1-2 o L2-3. La técnica anestésica fue dejada a la elección de cada anestesiólogo. Al pasar a la sala de recuperación y presentar dolor recibieron los medicamentos en la siguiente forma por 48 horas: grupo 1: Cl 150 μg disueltos en 10 ml de solución salina cada 6 horas; grupo 2: Cl 150 μg más Mp 50 mg, ambos disueltos en 10 ml de solución salina cada 8 horas y grupo 3: una dosis inicial de 50 mg de Mp seguido de Cl 450 μg más Mp 150 mg diluidos en 250 ml de solución salina, en infusión continua a 10 ml por hora. Se evaluó el dolor con escala visual análoga (EVA) de 0 al 10, los signos vitales, el grado de sedación de 0 al 3 (0 = despierto, 1 = somnoliento con respuesta a la orden verbal, 2 = somnoliento con respuesta a la movilización y, 3 = dormido con respuesta sólo al dolor). También se evaluó la aparición de efectos adversos. El análisis estadístico se realizó con ANOVA por el método de Kruskall-Wallis y con χ^2. Todo valor menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el Cuadro I se observan las características generales de los pacientes así como el tipo de cirugías practicadas. En los 3 grupos el dolor fue muy parecido antes de iniciar el tratamiento (figura 1). El grupo 1 estuvo formado por 30 pacientes que inicialmente tenían indicado la aplicación del Cl cada 6 horas, sin embargo, en 10 de ellos hubo que adelantar la dosis a cada 4 horas para conservar una buena analgesia y así se continuó por 48 horas. A pesar de ésto, hubo que aplicar otro tipo de analgésico (antinflamatorios no esteroideos del tipo de la dipirona o clonixilato de lisina) en 5, durante el primer día y en 2 durante el segundo día (Cuadro II). El grado de sedación fue mínimo (figura 2) y el único efecto indeseable observado fue hipotensión arterial que se presentó en 11 casos (Cuadro III).

Cuadro I
Características Generales

	Grupo 1 (n = 30)	Grupo 2 (n = 15)	Grupo 3 (n = 15)
Edad (años)	47 ± 16 (16 - 78)	50 ± 10 (34 - 72)	41 ± 14 (23 - 65)
Sexo (M/F)	16/14	10/5	9/6
Tipo de Cirugía			
Histerectomía Abdominal	9	3	3
Colecistectomía	2	4	3
Colectomía	3	4	-
Nefrectomía	5	-	3
Derivación Biliodigestiva	1	1	3
Laparotomía Exploradora	2	2	-
Otras	8	1	3

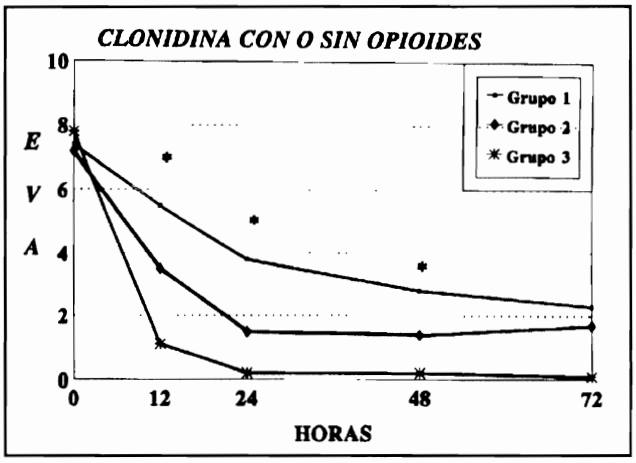

Figura 1. El nivel de analgesia que se observó fue superior en los grupos 2 y 3 que recibieron clonidina con meperidina. Con astetisco se muestran las diferencias significativas ($p < 0.05$) que se obtuvieron entre el grupo 1 (clonidina en bolos) y los grupos 2 (clonidina más meperidina en bolos) y grupo 3 (clonidina más meperidina en infusión). No hubo diferencias significativas entre los grupos 2 y 3.

El grupo 2 se constituyó por 15 pacientes que recibieron 150 μg de Cl con Mp 50 mg cada 8 horas. En todos hubo un buen efecto analgésico (figura 1), sólo 2 necesitaron de analgésicos suplementarios durante el primer día y ninguno los necesitó posteriormente (Cuadro II), la sedación fue mínima (figura 2) y el único efecto indeseable que se presentó fue hipotensión arterial que ocurrió en 6 casos (Cuadro III).

El grupo 3, que incluyó a 15 pacientes, recibieron la mezcla de Cl y Mp en forma de infusión continua. Este fue el grupo que mejor analgesia obtuvo, con un EVA promedio de 1, a las 12 horas de inicio del tratamiento. En ningún caso hubo que aplicar suplementos intravenosos, el grado de sedación fue mínimo y solo un paciente presentó hipotensión arterial.

Cuadro II

Uso de Analgésicos Suplementarios (número de casos)

	0 - 24 hrs	24 - 48 hrs
Grupo 1 (30)	16.6% (5)	6.6% (2)
Grupo 2 (15)	13.3% (2)	0
Grupo 3 (15)	0	0

grupo 1 vs grupo 2 = NS, grupo 1 vs grupo 3 = $p < 0.05$, grupo 2 vs grupo 3 $p < 0.05$

DISCUSION

El conocimiento sobre la participación a nivel espinal de diferentes neurotransmisores, neuromoduladores y receptores en la transmisión del estímulo nociceptivo, ha permitido ampliar las posibilidades terapeúticas[6] a otros grupos de medicamentos diferentes a los opioides.

La ketamina, que teóricamente es un bloqueador de los receptors N - metil - D - aspartato[7], ha sido empleada por esta vía y los primeros reportes fueron muy alentadores[8], pero estudios subsecuentes han demostrado que su efecto analgésico es mucho menor que el obtenido con opiodes[9,10]. El midazolam, al actuar sobre receptores GABA tiene también efectos analgésicos[11-13]. Sin embargo, la duración y la potencia que se obtienen es menor que con la Mp[14]. El uso de calcitonina[15] y de somatostatina[16], ha sido criticado pues en algunos trabajos se ha reportado neurotoxicidad con su uso intratecal[17,18]. De los fármacos no opiodes para uso espinal, sin duda, la Cl ha sido la más estudiada.

Basados en estudios experimentales realizados por Yaksh[19], que demostró que la aplicación espinal de agonistas α producía analgesia. Tamsen[3] fue el primero en aplicar Cl por vía ED en 2 pacientes con cáncer terminal y demostró que la combinación, en ese caso de Cl con morfina, fue superior a cada uno por separado. La Cl ha demostrado su seguridad cuando se aplica por vía espinal, ya que trabajos en animales[1,2] y en humanos con cáncer terminal[20], han revelado que no es neurotóxica, no altera el flujo sanguíneo espinal[21] y no origina transtornos en el comportamiento[19]. Esto ha permitido que su uso clínico se haya incrementado y que los reportes en la literatura sean cada vez más.

La dosis que empleamos se basaron en la experiencia reportada previamente[4,5] en donde observamos que con 150 µg de Cl se obtuvo una analgesia que en promedio duró 400 minutos y al combinarse la Cl con 50 mg de Mp la duración se extendía a 582 minutos. Estudios sobre farmacocinética y farmacodinamia espinal de la Cl demuestran que esta dosis es más conveniente que dosis mayores, pues se asocia a menor intensidad de sedación y la analgesia solo se incrementa un poco en cuanto a potencia y duración con dosis más altas. La concentración analgésica de Cl en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es de 76 ng/ml[22].

Eisenach[22] administró 700 µg y mantuvo una concentración analgésica en el LCR por 4 horas. Sin embargo, esto da lugar a que a nivel sistémico se obtengan concentraciones de 2 a 3.8 ng/ml, lo que da por resultado una sedación profunda e hipotensión arterial. En cambio, con la inyección ED de 150 µg, Glynn[23] obtuvo una concentración plasmática que no produjo sedación ni hipotensión arterial. Todo lo anterior demuestra que incrementar la dosis ofrecerá una mínima ventaja en cuanto a la duración y la potencia de la analgesia y, en cambio, se asociará a más efectos secundarios.

La analgesia que se logró en el grupo 1 que recibió sólo Cl no fue del todo satisfactoria, ya que en 10 pacientes hubo que adelantar la aplicación de la dosis a cada 4 horas y aun así se tuvieron que emplear otros analgésicos. (Cua-

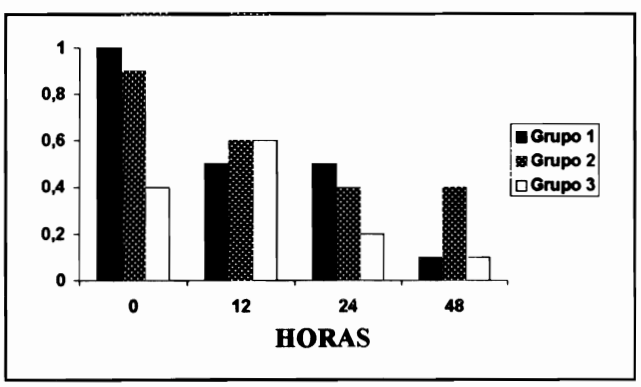

Figura 2. El nivel de sedación fue mínimo y no hubo diferencias entre los tres grupos.

Cuadro III

Efectos Indeseables (número de caso)

	Grupo 1 (n = 30)	Grupo 2 (n = 15)	Grupo 3 (n = 15)
Náusea y Vómito	3.3 % (1)	-	-
Depresión Respiratoria	-	-	-
Hipotensión Arterial	36% (11)	40% (6)	6.6% (1)

grupo 1 vs grupo 2 = NS, grupo 1 vs grupo 3 = $p < 0.05$, grupo 2 vs grupo 3 $p < 0.05$

dro II). Aunque la sedación fue mínima, en 11 de 30 se presentó hipotención arterial. Otros autores coinciden en la potencia moderada de la Cl empleada en bolos, ya que ha sido capaz de controlar el dolor en cirugía ortopédica, perineal[24], de abdomen y extremidades[4] pero no en toracotomías[25].

En el grupo 2, que recibió la combinación de Cl y Mp en bolos se obtuvo un muy buen efecto analgésico. En nuestra experiencia hemos observado que la aplicación exclusiva de 50 mg de Mp ofrece un efecto por un promedio de 6 horas, por lo que la combinación nos permite reducir un 25 % la dosis total en 24 horas del opioide y de 25 % de la Cl. Sin embargo, también se presentó hipotensión arterial en 6 de 15 enfermos y es que además del efecto hemodinámico de la Cl, se suma la acción de la Mp a nivel espinal, que disminuye la actividad simpática que ocurre en presencia de dolor[26]. Los pacientes con mejores resultados fueron aquellos que recibieron la combinación de Cl y Mp en forma de infusión continua por vía ED: ninguno necesitó suplementos, la sedación fue mínima y solo presentó hipotensión arterial lo que fue una diferencia notable clínicamente y estadís-ticamente significativa (Cuadro III).

Aunque el consumo de analgésicos suplementarios no fue estadísticamente significativo entre los 3 grupos, (Cuadro II) ésto posiblemente se deba al tamaño de la muestra. Los beneficios observados son los esperados, ya que ambos actuan a través de mecanismos diferentes, uno sobre receptores opiodes μ y el otro a través de inhibir la liberación la sustancia P[27], por liberación de acetilcolina[28] y al mimetizar la acción de la norepinefrina sobre los receptores α 2, disminuyen la descarga de las neuronas de las astas dorsales[29]. Su uso en infusión continua es muy probable que haya evitado la aparición de "picos" en la concentración plasmática y del LCR que es lo que da lugar a la aparición de hipotensión por inhibición de los nervios simpáticos preganglionares[30] así como por inhibición de la actividad simpática a nivel de tallo.

La interacción entre la Cl con opioides ha sido estudiada en animales[31,32] en donde se ha corroborado su efecto sinergista. Posteriormente en humanos ha sido probada en forma de bolos, con nalbufina[33], fentanyl[34] y meperidina[5]. En esta forma es capaz de incrementar el tiempo de analgesia. No se han reportado episodios tan frecuentes de hipotensión arterial tal vez porque en todos esos trabajos se estudio el efecto de una sola dosis.

En infusión continua se ha usado con fentanyl[35] y con morfina[36]. Después de 48 horas, la dosis de fentanyl se logró reducir de 1,969 μg a 1,168 μg en el grupo que recibió Cl, a una dosis de 0.3 μg /kg/hora (promedio de 20 μg / hr)[35]. En el trabajo con morfina[36] en pacientes sometidos a cirugía abdominal los requerimientos de opioides por vía intravenosa fueron mucho menores en quienes recibieron la infusión de Cl (450 μg/24 hrs) más morfina. Además, su asociación no incrementa la depresión respiratoria que puede ocurrir con los opiodes[37,38].

Podemos concluir que la asociación de Cl 450 μg más Mp 150 mg en infusión continua para 24 horas, ofrece una analgesia potente que, probablemente por evitar la aparición de "picos" en sus concentraciones en el plasma y en el LCR, se asocia a mínimos efectos secundarios.

REFERENCIAS

1. **Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM.** Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension in sheep. *Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.
2. **Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, Rose JC**. Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology* 1989; 70: 51-56.
3. **Tamsen A, Gordh T**. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 11: 231-232.
4. **Ramirez-Guerrero A, Diego G, Mille E, Clemenceau P, Plancarte R**. Analgesia postoperatoria epidural con clonidina. **Rev Mex Anest** 1991; 14: 15-18.
5. **Ramírez-Guerrero A, Burckle J, Diego G, Plancarte R, Mille E, Clemenceau P**. Analgesia epidural postoperatoria. Estudio comparativo doble ciego entre clonidina, meperidina y clonidina combinada con meperidina. **Rev Mex Anest** 1991, 14: 173-178.
6. **Sosnowski M, Yaksh T**. Spinal administration of receptor selective drugs as analgesics. New horizons. *J Pain Symptom Management* 1990; 5: 204.
7. **Sosnowski M, Lebrun P, Fodderie L.** Receptors, neuropathways and mechanisms. *Anesthesiology Clinics of North America* 1992; 10: 211-228.
8. **Mankowitz E, Brock-Utne JG, Cosnett JE**. Epidural ketamine. A preliminary report. *S Afr Med J* 1982; 61· 441-442
9. **Ramírez-Guerrero A, Plancarte R, Clemenceau P.** Estudio comparativo entre ketamina y meperidina epidural para analgesia postoperatoria. **Rev Mex Anest** 1990; 13· 62-65.
10. **Kawana Y, Sato H.** Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations a double blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 735-738.
11. **Serrao JM, Goodchild S.** Intrathecal midazolam in the rat. Evidence for spinal mediated analgesia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 125 P
12. **Cripps TP, Goodchild S**. Intrathecal midazolam and the stress response to abdominal surgery. Adrenocortical, glucaemic and analgesic effects. *Clin J Pain* 1988; 4: 125-128.
13. **Ramírez -Guerrero A, Salado M, Plancarte R, Clemenceau P, Mille E**. Efecto analgésico del midazolam epidural **Rev Mex Anest** 1992; 15: 156-159.
14. **Ramírez-Guerrero A, Salado M, Plancarte R.** Analgesia

epidural postoperatoria. Estudio comparativo doble ciego entre midazolam y meperidina. **Rev Mex Anest** 1994; 17: 31-34.

15. **Miralles F, López-Soriano F, Pérez D, López-Rodríguez F**. Postoperative analgesia induced by subarachnoid lidocaine plus calcitonin. *Anesth Analg* 1987; 66: 615-618.
16. **Desborough JP, Edlin SA, Burrin JM, Bloo SR, Morgan M, Hall GM.** Hormonal and metabolic responses to cholecystectomy: comparison of extradural somatostatin and diamorphine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 508-515.
17. **Eisenach JC.** Demonstrating safety of subarachnoid calcitonin: patients or animals. *Anesth Analg* 1988; 67: 296-299.
18. **Gaumann DM, Yaksh TL**. Intrathecal somatostatin in rats: antinociception only in the presence of toxic effects. *Anesthesiology* 1988; 68: 733-742.
19. **Yaksh TL, Reddy SVR.** Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonist and baclofen. *Anesthesiology* 1981; 54: 451-467.
20. **Coombs DW, Saunders RL, Fratkin JD, Jensen LE, Murphy CA.** Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 1986; 64: 890-894.
21. **Gordh T, Post C, Olsson Y.** Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and a substance P-antagonist on rat spinal cord and nerve roots. *Anesth Analg* 1986; 65: 1303-1311.
22. **Eisenach J, Detweiler D, Hood D.** Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administred clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-287.
23. **Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ.** Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain* 1992; 49: 361-367.
24. **Bonnet F, Boico S, Rostaing S, Saada M, Loriferne F, Touboul C, Abhay K, Ghignone M.** Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989; 63: 465-469.
25. **Gordh T.** Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 702-709.
26. **Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM**. Effects of intrathecal morphine, clonidine, and midazolam on the somato-sympathoadrenal reflex response in halothane-anesthetized cats. *Anesthesiology* 1990; 73: 425-432.
27. **Kuraishi Y, Hirota N, SatoY, Kaneko S, Satoh M.** Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985; 359· 177-182.
28. **Gordh T, Janson I, Hartvig P, Gilberg PG, Post C.** Interactions between noradrenergic and cholinerg mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989; 33: 39-47.
29. **Carstens E, Gilly H, Schreiber H, Zimmermann M.** Effects of midbrain stimulation and iontophoretic application of serotonin, noradrenaline, morphine and gaba on electric thresholds of afferent c- an a- fibre terminals in cat spinal cord. *Neuroscience* 1987; 21: 395-406.
30. **Guyenet PG, Cabot JB.** Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamins and clonide: mediation by an alfa-adrenergic receptor. *J Neurosci* 1981; 1. 908-917
31. **Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding TC** Antinociceptive interactions between alpha2-andrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1989; 68: 194-200.
32. **Wang BC, Hiller JM, Simon EJ, Li D, Rosenberg C, Turndorf H**. Low dose epidural clonidine enhances morphine analgesia without causing hypotension in rabbits. *Anesthesiology* 1990; 73: A 806.
33. **Mok MS, Wang JJ, Chan JH, Liu SE, Lippmann M** Analgesic effect of epidural clonidine and nalbuphine in combined use. *Anesthesiology* 1988; 69· A 398.
34. **Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M.** Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991, 75: 420-425.
35. **Delaunay L, Leppert C, Dechaubry V, Baubillier E, Bonnet F.** Epidural clonidine reduces epidural fentanyl requirements and side effects in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991, 75: A 1086.
36. **Motsch J, Graber E, Ludwing K.** Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double -blind study. *Anesthesiology* 1990; 73. 1067-1073
37. **Bailey PL, Sperry RRJ, Johnson GK, Eldredge SJ, East KA, Pace NL, Stanley TH.** Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 43-48.
38. **Jarvis DA, Duncan SR, Segal IS, Maze M.** Ventilatory effects of clonidine alone and in the presence of alfentanil, in humans volunteers. *Anesthesiology* 1992; 76: 899-905.