



Utilidad de la clonidina por vía peridural en anestesiología

Yuliana Isabel Olivero Vásquez,* Juan Heberto Muñoz Cuevas,**
Joaquín Sánchez Vergara,** Paulina González Navarro*

RESUMEN

Los fármacos agonistas adrenérgicos alfa-2 se han utilizado en la práctica clínica desde hace varios años por sus propiedades simpaticolíticas benéficas en el tratamiento de la hipertensión principalmente. La clonidina, en específico, ha cumplido bien este cometido. Pero, además, se han identificado otras propiedades de la clonidina que la hacen útil para la práctica de la anestesiología. Esto es, la analgesia, la sedación, la ansiólisis y también la simpaticólisis. Estos efectos los consigue actuando básicamente sobre el subtipo alfa-2a. Los usos en la anestesiología abarcan los periodos pre, trans y posoperatorio; actuando como buenos medicamentos preanestésicos, disminuyendo requerimientos anestésicos de otros fármacos y, por lo tanto, facilitando la emergencia y recuperación de la anestesia. Además, su uso en el manejo del dolor posoperatorio ha cobrado una importancia significativa, observándose que la vía espinal es la que mayores ventajas y beneficios ofrece sobre las demás vías y rutas de administración, viéndose limitada únicamente por sus efectos colaterales como son hipotensión, bradicardia y sedación, pero que no producen inestabilidad hemodinámica que contraindique, *per se*, su uso.

Palabras clave: Agonistas alfa-2, clonidina, analgesia peridural.

ABSTRACT

Alpha-2 adrenergic agonists have been used in clinical practice since many years ago, because of their beneficent anti-sympathetic properties, especially in hypertension management. Specifically, clonidine has done well in this area. But also, other clonidine's properties have been identified that make it useful in anesthetic practice. These properties are analgesia, sedation, ansiolysis and its anti-sympathetic use. These effects are achieved acting basically over alpha-2a receptor subtype. Clinical uses in anesthesiology include the pre, trans and postoperative period, acting as a good preanesthetic drug, lowering other drugs anesthetic requirements and easing emergence and recovery from anesthesia. Also, its use in postoperative pain management has gained an important significance, appreciating that the spinal route of administration is the one that offers the most benefits and advantages, being restricted only by its collateral effects like hypotension, bradycardia and sedation, but they do not produce hemodynamic disorders that can alter its clinical indication.

Key words: Alpha-2 agonists, clonidine, peridural analgesia.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos analgésicos de los receptores adrenérgicos alfa-2 han sido explotados por más de 100 años. La cocaína fue el primer anestésico espinal utilizado; produce analgesia a este nivel por su acción anestésica local y por la inhibición de la recaptación de norepinefrina.¹ En los años 50, la epi-

nefrina mostró que producía analgesia espinal en animales; un efecto que actualmente se reconoce es secundario a la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2, aunque es más común encontrarla asociada a anestésicos locales.²

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.^{3,4} Posteriormente, se inició

* Unidad de Oncología. Hospital general de México (HGM), OD.

** Servicio de Anestesiología, HGM.

su empleo en anestesiología con las observaciones de Bradsky y Bravo, quienes advirtieron una crisis hipertensiva aguda en el periodo posoperatorio de pacientes a quienes se les discontinuó abruptamente la clonidina.⁵ Kaukinen y colaboradores la utilizaron continuamente en el periodo perioperatorio, observando que era capaz de prevenir las crisis hipertensivas y disminuir la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano en un 50%.⁶

Después 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.⁷ Posteriormente, Eisenach y asociados utilizaron la clonidina en el manejo del dolor posoperatorio y de origen oncológico.^{8,9} A partir de entonces, la clonidina se utilizó por mucho tiempo como coadyuvante en los procedimientos anestésicos, gracias a sus propiedades como ansiolítico, sedante, analgésico, antisialagogo y antiemético, contribuyendo de esta forma a la medicación preanestésica.¹⁰⁻¹⁷

Los veterinarios han utilizado los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos (xylazine, detomidina, medetomidina) desde los años 70.¹⁸⁻²⁶ Sin embargo, fue hasta la década de los 80 que se hicieron estudios de neurotoxicidad en animales (ratas, perros, ovejas), inyectando una preparación parenteral de clonidina a nivel peridural, realizándose estudios de histopatología y de toxicología, los cuales concluyeron que la clonidina era segura para uso por vía espinal.²⁷⁻²⁹ El propósito de esta revisión es proporcionar una síntesis clínica útil del uso de la clonidina en el manejo del dolor perioperatorio y como coadyuvante de la anestesia regional. No se hará énfasis en sus otras vías de administración ni a sus otras aplicaciones en anestesiología, ya que hay estudios que demuestran que la clonidina es más potente después de la administración neuroaxial comparada con otras vías de administración, lo cual indica un sitio espinal de acción.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los adrenorreceptores alfa-2 se localizan en terminales aferentes primarias, a nivel periférico pre y postsináptica y en raíces nerviosas.³⁰ Existen dos clasificaciones de estos receptores. La primera de éstas es una clasificación farmacológica, que los agrupa de la siguiente manera:

Alfa-2A: Se encuentran difusamente distribuidos en el cerebro. Es el responsable de los efectos analgésicos, hipotensión y bradicardia.

Alfa-2B: Se encuentran distribuidos en el músculo liso vascular periférico. Juega un papel en la nocicepción y es el responsable de la vasoconstricción.

Alfa-2C: Se localiza en las células del ganglio de la raíz dorsal. Tiene una acción hipotérmica y modula la actividad dopaminérgica.³¹

Los adrenorreceptores alfa-2B y alfa-2C representan el 95% del total de adrenorreceptores alfa-2 en el ganglio de la raíz dorsal a nivel de la médula espinal. La distribución de estos adrenorreceptores en la médula espinal está limitada a la sustancia gris ventral más que a la dorsal en las láminas I, II, III, IV, V; VII y IX, en la columna celular intermedio-lateral torácica y lumbar, e intermedia sacra. En cuanto al predominio en distintos segmentos espinales, se encuentran distribuidos en el siguiente orden descendente: médula sacra, cervical, torácica y lumbar. Además, se encuentran distribuidos en núcleos dentro del sistema nervioso central (SNC) implicados en la analgesia, lo que soporta entonces una posibilidad analgésica a nivel periférico, espinal y encefálica.^{32,33}

La segunda de estas clasificaciones concuerda en que existen tres tipos de adrenorreceptores alfa-2, pero los agrupa según una clasificación biológico-molecular definida por la localización cromosómica del gen que sintetiza para dicho receptor, siendo entonces alfa-2C2, alfa-2C4 y alfa-2C10.

Todos los subtipos de receptores alfa-2 producen sus acciones celulares a través de las proteínas G.

Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilciclase, lo que da por resultado una disminución del monofosfato de adenilato ciclase (AMPC) que atenúa la estimulación de la proteína cinasa dependiente de AMPC y bloquea la fosforilación de proteínas reguladoras diana. Existen más de 20 especies de proteínas G que se caracterizan por diferencias en la secuencia de aminoácidos en una (alfa) de las tres subunidades. Estas pequeñas diferencias en la subunidad alfa es lo que origina las distintas respuestas de cada subtipo de receptor alfa-2. Por lo menos cuatro tipos diferentes de proteínas G se unen a los adrenorreceptores alfa-2, e incluyen a las Gi1-3 y G0. Sin embargo, en muchos casos, la disminución en la producción de AMPC no es suficiente para mediar los efectos del adrenorreceptor alfa-2.

Existe también una activación en el flujo de los canales iónicos de potasio que hiperpolariza a la membrana celular y suprimen los disparos neuronales. Además, la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2 suprimen la entrada de calcio hacia las terminales nerviosas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores.

Estos efectos moleculares son los que determinan los mecanismos por los cuales la clonidina produce analgesia, y son los siguientes:

1. 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. 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.

FARMACOCINÉTICA

La clonidina es un compuesto de naturaleza imidazólica, agonista alfa-2 adrenérgico selectivo, con un ratio de selectividad de 200:1 (alfa-2: alfa-1). En varios modelos de acción, la clonidina ha sido identificada como un agonista parcial.

Es liposoluble, con un alto volumen de distribución. Después de la administración peridural, la clonidina es rápidamente absorbida,³⁴ encontrándose concentraciones picos en sangre arterial a los 10 minutos y en sangre venosa de 30-45 minutos. Además, la administración de clonidina puede realizarse por vía transdérmica a través de parches; sin embargo, se necesitan dos días como mínimo para alcanzar concentraciones terapéuticas. La eliminación de la sangre es lenta comparado con la duración relativamente corta de la analgesia. Su vida media de eliminación es de 12

horas y aproximadamente el 50% de la droga es metabolizada en el hígado hacia metabolitos inactivos, mientras que el resto es excretado por el riñón sin cambios.

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.

Dosis peridural: 1-5 mg/kg.

Dosis vía oral (VO): 5 mg/kg.

FARMACODINAMIA

Sistema cardiovascular: Los efectos hemodinámicos son debidos en parte por la acción de la clonidina en el sistema nervioso central y en la periferia.³⁵⁻³⁹

La hipotensión es producida por la activación de adrenorreceptores alfa-2 pos-sinápticos⁴⁰ en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico, incluyendo la actividad vagal, y el *locus coeruleus* que es un núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Otros núcleos implicados en estas acciones son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral, reduciendo, por consiguiente, la actividad simpática. Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos. A nivel periférico la activación de adrenorreceptores alfa-2 presinápticos en terminales sinápticas disminuye la liberación de norepinefrina por las terminales nerviosas simpáticas, causando vasodilatación y reduciendo el cronotropismo, con la consiguiente disminución en la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la poscarga.

Inhibe además 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 (es más pronunciada la hipotensión a nivel torácico).

La clonidina reduce la frecuencia cardíaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario, manifestado por una prolongación del segmento PR, por depresión de la conducción

a nivel del nodo auriculo-ventricular.⁴¹ 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.

Sistema Nervioso Central: Produce sedación. Este efecto se debe a la acción de la clonidina sobre el *locus coeruleus*. Otro efecto característico es la ansiolisis y supresión de las crisis de pánico, aunque a grandes dosis pueden tener efectos ansiogénicos. Estudios experimentales sugieren que la clonidina puede tener efectos neuroprotectores en modelos de isquemia cerebral, aunque estos efectos parecen ser mediados por la activación del receptor imidazólico, sea por agonistas o antagonistas del mismo, más que por la clonidina como tal. El efecto más atractivo de la clonidina sobre el sistema nervioso central es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos, cualidad que se abordara con mayor detalle en las siguientes secciones de esta revisión.

Sistema respiratorio: No tiene efectos depresores de la respiración a menos que se administren dosis masivas. Se reporta también que la clonidina tiene un efecto hipóxico en modelos animales, al parecer debido a un efecto agregante plaquetario. La clonidina nebulizada atenúa la broncoconstricción de pacientes asmáticos.

Sistema endocrino: Hay estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento e inhibición de la esteroidogénesis, al parecer sin consecuencias clínicas aparentes. Además, estos agentes disminuyen el flujo simpático-adrenal con la consiguiente supresión de la respuesta hormonal al estrés durante y después de la estimulación quirúrgica. Asimismo, inhiben la liberación de insulina de las células beta del páncreas, también sin implicaciones clínicas negativas.

Sistema gastrointestinal: Disminuye la secreción salival, modula la secreción ácida estomacal y previene la secreción de agua y electrolitos del intestino grueso.

Sistema renal: Induce la diuresis por inhibición de la hormona antidiurética (ADH).

Sistema hematológico: Inducción de la agregación plaquetaria.

Organos de los sentidos: Disminución de la presión intraocular, al parecer por reducción de la producción en el humor acuoso.

USOS

1. Dolor crónico: Dolor mantenido simpáticamente, de origen neuropático.⁴²

Dolor de origen oncológico y no oncológico.^{43,44} Estados de tolerancia a los opiáceos en dosis de 150 mg por vía peridural.

2. Perioperatorio: En el periodo preoperatorio se utiliza como medicación preanestésica, por sus propiedades ansiolíticas, antisialagogos y de sedación, a dosis de 5 mg/kg por VO.

Durante la inducción de la anestesia: Para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia e intubación endotraqueal.

Intraoperatorio: En diferentes estudios se ha comprobado que la clonidina peridural disminuye los requerimientos de los opioides⁴⁵ hasta en un 50%, potencia las propiedades analgésicas de los opioides, presentando un efecto supraaditivo y provee analgesia posoperatoria por cuatro horas; además disminuye los requerimientos de los anestésicos inhalatorios en el transoperatorio.

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. Además disminuye la absorción de estos fármacos de la misma forma que la epinefrina.

A nivel intratecal, prolonga el bloqueo sensorial y motor de los anestésicos locales, en dosis de 75 a 225 mg.

Posoperatorio: La clonidina peridural en este periodo produce claramente analgesia y disminuye los requerimientos de otros agentes analgésicos,⁴⁶ se recomienda que para mantener el efecto analgésico es necesario permanecer con infusión continua a dosis de 25-50 mg/hora. Además, también disminuye la incidencia de temblor hasta en un 40% a dosis de 1-1.5 mg/kg.

Obstetricia: Los estudios en animales han demostrado que la clonidina no afecta el flujo sanguíneo uterino en ovejas embarazadas. A dosis mayores de 100 mg peridural hay sedación transitoria maternal y bradicardia, por lo que se sugiere que la dosis apropiada para analgesia obstétrica en combinación con la bupivacaína sea de 75 mg en un solo bolo.⁴⁷ Es conocido que la transferencia placentaria es extensa después de la administración peridural,⁴⁸ disminuyendo la frecuencia cardíaca del feto aunque no se ha observado una alteración significativa en la calificación de Apgar.

Para operación cesárea se recomienda la misma

dosis que para cualquier procedimiento quirúrgico abdominal, pero tomando en cuenta todos los cambios fisiológicos que se presentan durante el emba-razo.

Pediatría: La clonidina epidural a dosis de 1-5 mg/kg mejora el efecto de la bupivacaína en la analgesia caudal en el periodo posoperatorio en niños.

3. Bloqueo de nervios periféricos: La clonidina ha sido combinada con anestésicos locales tipo bupivacaína para bloqueo de plexo braquial a dosis variables que oscilan entre 30-90 mg, de tal modo se disminuye la latencia, se mejora la calidad de la analgesia y extensión del bloqueo sensitivo. Para bloqueo de nervios intercostales la clonidina se emplea a dosis de 2 mg/kg disminuyendo el dolor posoperatorio y los requerimientos de analgésicos en dicho periodo. En el bloqueo peribulbar se logra excelente calidad de la analgesia, a dosis de 100-150 mg, a esta dosis se prolonga la akinesia, se requiere menos dosis subsecuentes y reduce también la dosis de anestésico local.

Otros: La administración intraarticular prolonga la duración de los anestésicos locales, mejorando la calidad de la analgesia en el posoperatorio de cirugía ortopédica, a dosis de 1 mg/kg a 150 mg en dosis única.

Igualmente se han descrito sus usos en el tratamiento del síndrome de abstinencia por opiáceos, alcohol y benzodiacepinas.⁴⁹

EFFECTOS SECUNDARIOS

Hipotensión.
Sedación.
Bradicardia.
Sequedad de boca.

Usar con precaución en enfermedades cerebrovasculares, daño renal, disfunción del nodo sinusal.

CONCLUSIONES

La clonidina ha sido utilizada por más de 15 años en humanos, inicialmente se usó como antihipertensivo y ha tenido infinidad de indicaciones, retomándose su utilidad en anestesia regional por vía peridural desde finales de 1996 y actualmente forma parte del armamentario terapéutico del anestesiólogo por sus propiedades analgésicas y sedantes, ofreciendo su máximo beneficio en el control del dolor en el periodo intraoperatorio y posoperatorio. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Misra AL, Pontani RB, Vadlamani NL. Stereospecific potentiation of opiate analgesia by cocaine: Predominant role of noradrenaline. *Pain* 1987; 28: 129-138.
2. Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homma E, Suzukiwa M. Spinally administered epinephrine suppresses noxious evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1984; 60: 269-275.
3. Barnett AJ et al. Observations on the hypotensive action of Catapress (St 155) in man. *Med J Aust* 1969; 1: 87-91.
4. Mathias CJ, Witkinson A et al. Clonidine lowers blood pressure independently of renin suppression in patients with unilateral renal artery stenosis. *Chest* 1983; 83 (suppl): 357-359.
5. Brodsky JB, Bravo JJ. Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* 1976; 44: 519-520.
6. Kaukinen S, Kaukinen L et al. Postoperative use of clonidine with neuroleptanaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23: 113-120.
7. Tamsen A et al. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; 2: 231-232.
8. Eisenach et al. Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase 1. *Anesthesiology* 1989; 71: 640-646.
9. Eisenach et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase 1. *Anesthesiology* 1989; 71: 647-652.
10. Wright PMC et al. Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 628-632.
11. Carabine UA et al. Preanesthetic medication with clonidine. A dose-response study. *Br J Anaesth* 1991; 67: 79-83.
12. Bernard JM et al. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991; 75: 577-582.
13. Ghignone et al. Anesthesia and hypertension. The effects of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.
14. Ghignone et al. Anaesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthesia requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-716.
15. Toivonen J, Kaukinen S. Clonidine premedication: A useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 653-657.
16. Ghignone et al. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
17. Kerr DD et al. Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. *Am J Vet Res* 1972; 33: 777-784.
18. Burns SJ et al. Clinical application of Bay Va 1470 in the horse. *Vet Med* 1971; 67: 77-79.
19. Clarck KW et al. Xylazine a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969; 85: 512-517.
20. DeMoore A, Desmit P. Effect of Rompun on acid-base equilibrium and arterial O₂ pressure in cattle. *Vet Med Rev* 1971; 66: 1016-1021.
21. Hoffman PE. Clinical evaluation of xylazine as a chemical restraining agent, sedative, and analgesic in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1974; 164: 42-45.

22. Garner HE et al. Effects of Bay Va 1470 on cardiovascular parameters of ponies. *Vet Med* 1971; 66: 1016-1021.
23. McCashin FB et al. Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1421-1429.
24. Hsu WH. Xylazine induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 188-192.
25. Clough DP et al. Hypotensive and sedative effects of alpha adrenoreceptor agonists: Relationship to alpha-1 and alpha-2 adrenoreceptor potency. *Br J Pharmacol* 1981; 73: 595-604.
26. Tamsen A, Gordh T. Clonidine is not neurotoxic. *Lancet* 1984; II: 876.
27. Eisenach CJ, Dewan MD, Rose JC, Angelo MJ. Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987; 66: 496-501.
28. Gordh T Jr, Post C, Olsson Y. Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and a substance P-antagonist on rat spinal cord and nerve roots: Light and electron microscopic observations after chronic intrathecal administration. *Anesth Analg* 1986; 65: 1303-11.
29. Eisenach CJ, De Kock M, Klimscha W. Alfa-2 adrenergic agonist for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
30. Hayashi Y et al. Alpha-2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71 (1): 234-38.
31. Butterworth JF, Strichartz GR. The alfa-2 adrenergic agonist clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 1993; 76: 295-301.
32. Hood DD, Eisenach JC, Mallak K, Tuttle R. The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans (Abstract). *Anesthesiology* 1995; 83: A793.
33. Glynn CJ, Jamoos MA, Teddy PJ. Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain* 1992; 49: 361-367.
34. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-287.
35. Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi M, Mayer N, Weinstabl C, Schneider B, Zimpfer M. Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322-327.
36. Rockemann GM, Seeling W, Brikmann A, Goertz WA, Hauber N, Junge J, Georgieff M. Analgesic and hemodynamic effects of epidural clonidine, clonidine/morphine, and morphine after pancreatic surgery- Adouble - study. *Anesth Analg* 1995; 80: 869-874.
37. De Kock M. Site of hemodynamic effects of alfa-2 adrenergic agonist. *Anesthesiology* 1991; 75: 7715-6.
38. Reid JL, Barber ND, Davies DS. The clinical pharmacology of clonidine: Relationship between plasma concentration and pharmacological effect in animals and man. *Archives Internationale de Pharmacodynamie et de therapie* 1988; 44: 11-16.
39. Kobinger W. Central blood pressure regulation: Involvement of presynaptic and postsynaptic alpha-1 or alpha-2 adrenoreceptors. *Chest* 1983; 83: 296-299.
40. Mroczek WJ et al. Intravenous clonidine in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 847-851.
41. Glynn C, O'Sullivan K. A double-blind randomised comparison of the effects of epidural clonidine, lignocaine and the combination of clonidine and lignocaine in patients with chronic pain. *Pain* 1995; 64: 337-343.
42. Eisenach JC, Du pen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61: 391-399.
43. Glynn C, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 1988; 34: 123-128.
44. De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 525-531.
45. O'Meara ME, Gin T. Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651-656.
46. Cigarini I, Kaba A, Bonnet F, Brohon E, Dutz F, Damas F, Hans P. Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor: effects on mother and neonate. *Reg Anesth* 1995; 20: 113-120.
47. Eisenach JC et al. Alpha-2 adrenergic agonists for regional anaesthesia. A clinical review of clonidine (1989-1995) *Anesthesiology* 1996; 85: 655-674.
48. Kamibayashi T et al. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-1349.

Dirección para correspondencia:

Dra. Yuliana Isabel Olivero Vásquez
 Santa Bárbara 146 Interior 3
 Col. Planetario Lindavista
 07330 México, D.F.
 Fax: 55 79 44 08

