

ANALGESIA POSTOPERATORIA EPIDURAL CON CLONIDINA

****ALFONO RAMIREZ-GUERRERO**

***GUILLERMO DIEGO**

****EMILIO MILLE**

****PIERRE CLEMENCEAU**

****RICARDO PLANCARTE**

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es reportar el efecto analgésico de la clonidina inyectada por vía epidural. Se estudiaron a 10 pacientes ASA II y III sometidos a cirugía intrabdominal, a todos se solicitó su autorización para participar y el estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto. Antes de iniciar la cirugía a todos se les instaló un catéter entre L1-2 o L2-3. En la sala de recuperación cuando referían dolor se les aplicó 150 mcg de clonidina diluida en 10 ml de solución fisiológica. Después de aplicado el medicamento el tiempo de latencia fue de 15 minutos, el efecto analgésico máximo se obtuvo a las 2 horas y la duración del efecto analgésico fue de 413 ± 282 minutos. Todos tuvieron un grado de sedación leve, no hubo cambios en la frecuencia cardíaca ni en la respiratoria. La TAM descendió entre los 30 y 60 minutos y 2 pacientes necesitaron 500 ml de solución fisiológica para revertir la hipotensión.

Los resultados sugieren un efecto analgésico similar al obtenido con la meperidina.

Palabras clave: Analgesia postoperatoria: bloqueo peridural. Agonista alfa 2 adrenérgicos: clonidina.

SUMMARY

This paper describes the analgesic effect of 150 mcg of epidural clonidine in 10 patients undergoing abdominal or lower limbs' surgery. In everyone an epidural catheter between L1-2 or L2-3 was placed preoperatively.

After clonidine, latency was of 15 minutes and duration of analgesia was of 413 ± 282 minutes. There were no significant changes in heart rate, respiratory frequency and in all produced transient sedation. Mean arterial pressure decreased between 30 and 60 minutes after epidural administration and 2 patients required 500 ml of crystalloids.

The results suggest that clonidine provide analgesia on postoperative pain.

Key words: Postoperative analgesia: peridural blockade alpha 2 adrenergic agonists: clonidine.

L analgesia epidural (ED) postoperatoria con opioides ofrece beneficios terapéuticos como son menos sedación como resultado de un requerimiento menor de dosis y un mayor alivio del dolor cuando se compara con la aplicación de opioides por vía sistémica. Sin embargo, su aplicación por esta vía no está exenta

de complicaciones y sin duda la depresión respiratoria es la más grave.¹

A nivel espinal, además de los receptores opioides, existen otros mediadores que modulan la transmisión de los impulsos dolorosos, como son el sistema serotoninérgico y el noradrenérgico.²

*Residente de Anestesiología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

**Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Cancerología.

Recibido: 3 de junio de 1990. Aceptado: 30 de junio de 1990.

Sobretiros: Alfonso Ramírez Guerrero, Departamento de Anestesiología y Medicina Crítica del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga núm. 15, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F..

Esto ha estimulado la investigación de nuevos medicamentos que sean capaces de interactuar con dichos moduladores y que carezcan de efectos indeseables a nivel local y sistémico.

En este trabajo reportamos la experiencia obtenida con la aplicación ED de clonidina (C), droga agonista alfa 2 adrenérgica que ha demostrado efectos analgésicos cuando se aplica por vía ED e intratecal.^{3,4}

MATERIAL Y METODOS

Se formó un grupo de 10 pacientes ASA I y II que fueron sometidos a cirugía de abdomen o de extremidades inferiores. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto y a cada paciente se solicitó su consentimiento para participar.

Antes de iniciar la cirugía se les instaló un catéter ED entre los espacios L1-2 o L2-3. La técnica anestésica fue elegida por cada anestesiólogo. Al pasar a la sala de recuperación cuando el paciente refería dolor se le aplicaban 150 mcg de C disueltos en 10 ml de solución salina isotónica. Se valoró el grado de alivio del dolor con el método de la escala visual análoga (EVA) del 0 al 10. El grado de sedación se calificó del 0 al 3 (0 = despierto, 1 = somnoliento con respuesta al estímulo verbal, 2 = somnoliento con respuesta a la movilización y 3 = dormido con respuesta sólo al dolor), se tomaron signos vitales y se vigilaron posibles efectos adversos, todo esto antes, a los 15, 30, 60 minutos, 2, 4, 6 y 8 horas. El tiempo efectivo de analgesia fue el transcurrido desde el momento de la inyección ED hasta que solicitaba más analgésicos y en ese momento era excluido.

Los resultados quedan expresados como promedios $\pm$ D.E. El análisis estadístico se hizo con la t de student y las diferencias en el alivio del dolor mediante ANOVA con el método de Kruskal-Wallis. Todo valor menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el cuadro I se muestran las cirugías practicadas, la edad y el sexo de los pacientes.

Los valores promedio del dolor en cada valoración se muestran en el cuadro II. Después de la inyección ED de C hubo un descenso significativo ($p < 0.05$) del dolor desde los 15 minutos. El efecto analgésico más intenso se observó entre 1 y 2 horas después de la aplicación y 7 de los 10 enfermos manifestaron cero de dolor en algún momento del estudio. Como observamos en el cuadro II el efecto analgésico empezó a desaparecer a partir de las 4 horas y el tiempo efectivo de analgesia fue en promedio 413 ± 282 minutos.

El grado de sedación fue mínimo (figura 1) y en ningún momento hubo casos que quedaran completamente dormidos (grado 3).

En el cuadro III se observan los cambios que ocurrieron en los signos vitales. No hubo cambios significa-

CUADRO I
CARACTERISTICAS GENERALES

Número	10
Edad (Prom. $\pm$ DE)	43 $\pm$ 14
Sexo: Masculino	2
Femenino	8
Cirugías:	
Histerectomía	4
Gastrectomía	2
Colecistectomía	1
Laparotomía	1
Pancreatectomía	1
Injerto óseo femoral	1

CUADRO II
ESCALA VISUAL ANALOGA Y NUMERO
DE PACIENTES EN CADA EVALUACION

Tiempo	E.V.A.	Número
Antes	8.6 $\pm$ 2	10
15 min.	3.6 $\pm$ 2	10
30 min.	2.6 $\pm$ 2.4	10
60 min.	1.1 $\pm$ 2	10
2 h.	0.8 $\pm$ 1	10
4 h.	3.3 $\pm$ 3.5	8
6 h.	2.5 $\pm$ 0.7	3
8 h.	2 $\pm$ 0	2

CUADRO III
REPERCUSION HEMODINAMICA

Tiempo	Frecuencia cardíaca	Frecuencia respiratoria	Tensión arterial media (mm Hg)
Antes	85 $\pm$ 11	18 $\pm$ 1	95 $\pm$ 13
15 min.	85 $\pm$ 15	18 $\pm$ 2	85 $\pm$ 14
30 min.	82 $\pm$ 14	17 $\pm$ 2	81 $\pm$ 10
60 min.	82 $\pm$ 13	18 $\pm$ 1	76 $\pm$ 6
2 h.	80 $\pm$ 12	17 $\pm$ 2	80 $\pm$ 6
4 h.	85 $\pm$ 12	19 $\pm$ 2	84 $\pm$ 7
6 h.	90 $\pm$ 8	20 $\pm$ 2	80 $\pm$ 14
8 h.	95 $\pm$ 5	20 $\pm$ 2	84 $\pm$ 6

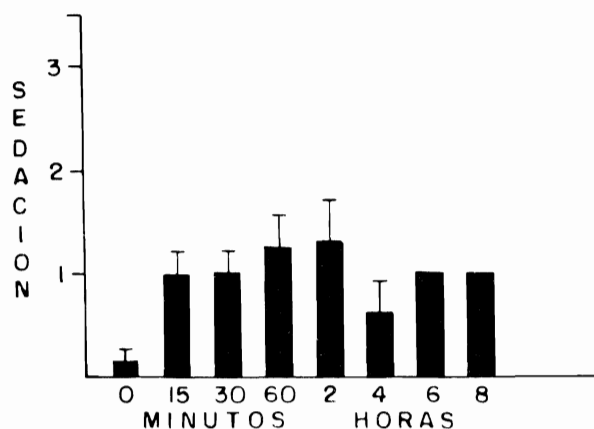


Figura 1. Grado de sedación después de la aplicación de 150 mcg de clonidina epidural.

tivos en la frecuencia cardíaca ni en la frecuencia respiratoria. Hubo descenso en las cifras de tensión arterial media (TAM) que fue más evidente a los 60 minutos pero sin haber diferencias significativas. En 2 de los 10 casos hubo que infundir 500 ml de solución salina para corregir la hipotensión y no hubo repercusión por este evento.

DUSCUSION

La analgesia espinal ha ganado una gran popularidad desde que se localizaron receptores opioides presinápticos y postsinápticos en la sustancia gelatinosa de las astas dorsales de la médula espinal.⁵ La comunicación preliminar de Behar⁶ dió lugar a un rápido crecimiento en el uso de esta técnica cuyos resultados se encuentran resumidos en excelentes revisiones sobre el tema.⁷⁻⁹ Los opioides espinales tienen muchas ventajas sobre otras técnicas analgésicas, como la inyección ED de anestésicos locales o con el uso de agonistas opioides por vía intravenosa o intramuscular como son: analgesia intensa y más duradera que con opioides sistémicos, el efecto es segmentario, no interfiere con otras modalidades sensoriales, no provoca bloqueo motor ni autonómico,⁹ hay mejoría en la función pulmonar en comparación con otras técnicas analgésicas¹⁰ y la dosis es mucho menor que la requerida por vía sistémica¹¹ para obtener los efectos deseados.

Desafortunadamente su uso puede asociarse a algunas complicaciones como son la náusea, vómito, prurito, retención urinaria y sobre todo, depresión respiratoria¹ que puede presentarse sobre todo con el uso de morfina por ser más hidrosoluble y ascender por el líquido cefalorraquídeo a los centros respiratorios. En el caso de la meperidina solo hay casos aislados con dosis altas de 100 mg o bien en casos de punción accidental de la dura.¹

Este hecho y el conocimiento de otros sistemas moduladores del impulso doloroso a nivel espinal² han intensificado la búsqueda de otros medicamentos que carezcan de estos efectos indeseables.

Entre los medicamentos no opioides que se han estudiado están la ketamina y la C. Los primeros reportes dieron resultados promisorios con el uso de ketamina ED¹² pero en nuestra experiencia¹³ al igual que la reportada por otros autores han demostrado su pobre efecto analgésico.^{14, 15}

La C, agonista alfa 2 adrenérgico que inicialmente fue empleado como descongestionante nasal y posteriormente como antihipertensivo¹⁶ se ha usado con fines analgésicos con buenos resultados. El mecanismo me-

diante el cual actúa es a través de la activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos postnápticos que inhiben la transmisión nerviosa de las neuronas de las astas dorsales y los receptores presinápticos que inhiben la liberación de sustancia P.^{17, 18} Los primeros trabajos experimentales en animales²⁰ y en humanos¹⁹ no han mostrado lesiones histopatológicas, no altera el flujo sanguíneo espinal²⁰ ni tampoco origina trastornos en el comportamiento.²¹ Cuando la C se combina con anestésicos locales por vía intratecal^{4, 22} o ED^{23, 24} incrementa la duración del bloqueo sensitivo, acelera y potencializa el efecto analgésico de la nalbupina²⁵ y potencializa la intensidad analgésica de la morfina.²⁶

Como hemos visto la C aplicada por vía ED ofrece un efecto analgésico potente y duradero y que cuando se compara con la duración de la analgesia ED con meperidina es muy parecida.²² Esto es debido a que comparten características químicas y farmacocinéticas parecidas: el peso molecular de la C es de 230 daltons y el de la meperidina es de 247, y el coeficiente de liposolubilidad es de 114 y 39 respectivamente.^{27, 28} A los 15 minutos de haberse inyectado en el espacio ED ya hay analgesia con un efecto máximo entre 1 y 2 horas. Esto guarda relación con la concentración máxima observada en el LCR con ambos medicamentos que es aproximadamente entre 30 y 60 minutos.^{27, 28}

Recientemente²⁹ se ha demostrado que al aumentar la dosis hasta 900 mcg es posible obtener un efecto analgésico más prolongado.

Una ventaja de la C sobre los opioides es que no se ha observado depresión respiratoria^{3, 29-31} y esto es esperable pues es efecto farmacodinámico es diferente en relación con los opioides al ocupar diferentes receptores ya que el efecto analgésico de la C no es revertido por naloxona³² pero si por bloqueadores alfa adrenérgicos.

Otros reportes^{29, 31} han encontrado disminución de la FC, cambio no observado en nuestro trabajo, y de la TAM debido a bloqueo simpático. La hipotensión fue de corta duración, sin repercusión clínica y solo en 2 hubo necesidad de corregir con soluciones cristaloides. Este efecto al parecer es posible minimizar al aumentar la dosis ED por arriba de 750 mcg pues la absorción sistémica de la C hace que esta droga ejerza un efecto agonista directo sobre los receptores alfa periféricos y de esta manera se contrarresta la vasodilatación inducida por el bloqueo simpático a nivel medular.²⁹

En resumen, en base a nuestros resultados y lo reportado en la literatura, podemos concluir que la C a dosis de 150 mcg es una buena alternativa para el control del dolor postoperatorio.

REFERENCIAS

1. SANDLER A N. *Opioid-induced respiratory depression in the post-operative period*. Anesthesiology Clinics of North America 1989; 7:193-210.
2. SORKIN L S. *Pain pathways and spinal modulation*. Anesthesiology Clinics of North America 1989; 7:17-32.
3. TAMSEN A, GORDH T. *Epidural clonidine produces analgesia*. Lan-

- cet II; 1984; 231-232.
4. RACLE J P, BENKHADRA A M, POY J Y, ET AL. *Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly.* Anesth Analg 1987; 66:442-446.
 5. ATWEH S F, KUKAR M J. *Autoradiographic localization of opiate receptor in rat brain.* Spinal cord and lower medulla. Brain Res 1977; 124:53.
 6. BEAHR M, OLSHWANG D, MAGORA F., ET AL. *Epidural morphine in treatment of pain.* Lancet 1979; 1:527-529.
 7. COUSINS M J, MATHER L E. *Intrathecal and epidural administration of opioids.* Anesthesiology 1984; 61:276-310.
 8. GREGG R. *Spinal analgesia.* Anesthesiology Clinics of North America 1989; 7:79-100.
 9. MORGAN M. *The rational use of intrathecal and extradural opioids.* Br J Anaesth 1989; 63:165-188.
 10. SHULMAN M, SANDLER A, BRADLEY J W, ET AL. *Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine.* Anesthesiology 1984; 61:569-575.
 11. RAWAL N, SJOSTRAND U, CHRISTOFFERSON E, ET AL. *Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: influence on postoperative ambulation and pulmonary function.* Anesth Analg 1984; 63:583-592.
 12. MANKOWITZ E, BROCK-UTNE J G, COSNETT J E, ET AL. *Epidural ketamine. A preliminary report.* S Afr Med J 1982; 61:441-442.
 13. RAMIREZ-GUERRERO A, PLANCARTE R, CLEMENCEAU P, ET AL. *Estudio comparativo entre ketamina y meperidina epidural para analgesia postoperatoria.* Rev Mex Anest 1990; 13:62-65.
 14. KAWANA Y, SATO H, SHIMADA, ET AL. *Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: a double-blind study and comparison with epidural morphine.* Anesth Analg 1987; 66:735-738.
 15. RAVAT F, DORNE F, BEACHLE J P, ET AL. *Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia.* Anesthesiology 1987; 66: 819-822.
 16. HOUSTON M C. *Clonidine hydrochloride: review of pharmacologic and clinical aspects.* Prog in Cardiovasc Dis 1981; 23:337-350.
 17. KURIAISHI Y, HIROTA N, SATO Y, ET AL. *Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn.* Brain Res 1985; 359:177-182.
 18. FLEETWOOD-WALKER S M, MITCHELL R, HOPE P J, ET AL. *An alpha-2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurones.* Brain Res 1985; 334:243-254.
 19. COOMBS D W, SAUNDERS R L, FRATKIN J D, ET AL. *Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain.* J Neurosurg 1986; 64:890-894.
 20. GORH T E, FEUK U, NORLEN K. *Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow, and regional and central hemodynamics in pig.* Anesth Analg 1986; 65:1312-1318.
 21. YAKSH T L, REDDY S V R. *Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonists and baclofen.* Anesthesiology 1981; 54:451-467.
 22. BONNET F, BRUN-BUISSON V, SAADA M, ET AL. *Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans.* Anesth Analg 1989; 68:619-622.
 23. VIELLETE Y, BENHAMOU D, LABAILLE T. *Addition of clonidine and/or epinephrine to epidural lidocaine: clinical effects.* Anesthesiology 1989; 71: A 645.
 24. TZENG J I, WANG J J, MOK M S, ET AL. *Clonidine potentiates lidocaine induced epidural anesthesia.* Anesth Analg 1989; 68: S 289.
 25. MOK M S, WANG J J, CHAN J H, ET AL. *Analgesic effect of epidural clonidine and nalbuphine in combined use.* Anesthesiology 1988; 69: A398.
 26. PETIT J, OKSENHENDLER G, COLAS G, ET AL. *Comparison of the effects of morphine, clonidine and a combination of morphine and clonidine administered epidurally for postoperative analgesia.* Anesthesiology 1989; 71: A 647.
 27. JOSTROM S, HARVIG P, PERSSON P, ET AL. *Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans.* Anesthesiology 1987; 67:877-888.
 28. CASTRO M I, EISENACH J C. *Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep.* Anesthesiology 1989; 71:418-425.
 29. EISENACH J C, LYSACK S Z, VISMI C M. *Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I.* Anesthesiology 1989; 71:640-646.
 30. GORDH T, POST C. *Epidural clonidine for postoperative pain treatment following thoracic surgery.* Acta Anesthesiologica Scandinavica 1988; 32:702-709.
 31. LUND C, QVITZAU S, GREULICH A, ET AL. *Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain, stress responses, cardiopulmonary function and motor and sensory block.* Br J Anaesth 1989; 63:516-519.
 32. REDDY S V, KAKSH T L. *Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception.* Brain Res 1980; 189:391.