

ANALGESIA EPIDURAL POSTOPERATORIA ESTUDIO COMPARATIVO DOBLE CIEGO ENTRE CLONIDINA, MEPERIDINA Y CLONIDINA COMBINADA CON MEPERIDINA

* ALFONSO RAMÍREZ-GUERRERO
** JAIME BURCKLE
*** GUILLERMO DIEGO
**** RICARDO PLANCARTE
**** EMILIO MILLE
**** PIERRE CLEMENCEAU

RESUMEN

Con el objetivo de comparar la eficacia analgésica de la meperidina (MP), con la clonidina (C) y la combinación de ambos medicamentos (MP + C), se estudiaron a 30 pacientes ASA I y II sometidos a cirugía de abdomen o extremidades inferiores a quienes se les instaló un catéter epidural entre L1-2 o L2-3 antes de iniciar la cirugía. En la sala de recuperación cuando referían dolor fueron sorteados a los siguientes grupos: grupo 1: MP 50 mg, grupo 2: C 150 mcg y grupo 3 MP 50 mg + C 150 mcg, todos disueltos en 10 ml de solución salina. La escala visual análoga (EVA 0-10), el grado de sedación, los signos vitales y posibles efectos adversos fueron evaluados antes, a los 15, 30, 60 minutos, 2, 4, 6 y 8 horas. Después de aplicarse los medicamentos hubo un descenso significativo del dolor en los 3 grupos. La duración de la analgesia fue: grupo 1: 324 ± 198 minutos, grupo 2: 400 ± 260 minutos y grupo 3: 582 ± 347 minutos, con una diferencia significativa entre los grupos 1 y 3 ($p < 0.05$). La sedación fue un poco más prolongada en los grupos 2 y 3 pero sin haber diferencias significativas entre los 3 grupos. La presión arterial media descendió entre los 30 y 60 minutos en los 3 grupos y en 4 pacientes del grupo 3 hubo que infundir 500 ml de sol. salina para corregirla.

En conclusión, la C y la MP ofrecen una analgesia de calidad y duración muy similares. Al combinarse, la intensidad y la duración se prolongan pero también se incrementa la frecuencia de hipotensión arterial.

Palabras clave: Analgesia: epidural; analgésicos: meperidina, clonidina.

SUMMARY

30 patients classes I and II of the ASA physical status classification were studied. All of them were programmed either to abdominal or lower limbs surgery and in everyone an epidural catheter between L1-2 or L2-3 was placed preoperatively.

At the recovery room and as soon as they referred pain, patients were randomly allocated to the following groups, group 1: 50 mg meperidine (MP), group 2: 150 mcg clonidine (C) and group 3: 50 mg MP + 150 mcg C, all the drugs were diluted in 10 ml of saline.

Analogue visual scale (0-10), sedation, vital constants and adverse reactions were evaluated before and at 15, 30, 60 minutes, 2, 4, 6 and 8 hours. Duration of analgesia in each group was 324 ± 198 , 400 ± 260 , and 582 ± 347 minutes respectively, with a significant difference between groups 1 and 3 ($p < 0.05$). Sedation was longer in groups 2 and 3 but without significant difference. The medium arterial pressure fell in the 3 groups approximately 30 to 60 minutes after application, required 500 ml of saline in 4 patients in group 3 and was statistically significant in the group 3.

In conclusion, both epidural C and M have very similar analgesic properties in terms of quality and duration of action. The combination of MP + C provides a longer time without pain but has a higher potential of hypotension.

Key words: Epidural analgesia; analgesics: clonidine, meperidine.

*Médico de Base del Servicio de Anestesiología y Medicina Crítica, Instituto Nacional de la Nutrición.

**Pasante de Servicio Social, Instituto Nacional de la Nutrición.

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

****Servicio de Anestesiología, Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia: Dr. Alfonso Ramírez Guerrero, servicio de Anestesiología y Medicina Crítica del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Vaseo de Quiroga núm. 15, Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

Recibido: Agosto 13 de 1991. Aceptado para publicación: Septiembre 9 de 1991.

La inyección de clonidina en el espacio epidural ha demostrado que produce analgesia, tanto en animales¹⁻³ como en humanos,⁴⁻⁹ efecto muy parecido al que se obtiene con opioides. Esto ha dado lugar a su empleo como un agente analgésico en el control del dolor postoperatorio. Recientemente reportamos nuestra experiencia¹⁰ y encontramos que la analgesia fue muy satisfactoria.

El objetivo de este trabajo es comparar el efecto analgésico de una dosis epidural de clonidina (C), meperidina (MP) y de la asociación de clonidina + meperidina (C+MP), ya que este agonista opioide por sus características farmacológicas es el que más ventajas ofrece para su uso por esta vía.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a 30 pacientes ASA I y II que fueron sometidos a cirugía de abdomen o de extremidades inferiores. A todos se les solicitó su consentimiento para participar en el estudio. Antes de iniciar la cirugía se les instaló un catéter epidural entre los espacios L1-2 o L2-3. La técnica anestésica fue elegida por cada anestesiólogo. En recuperación el paciente fue sorteado a cualquiera de los 3 siguientes grupos:

Grupo I: MP 50 mg, grupo II: C 150 mcg y, grupo III: MP 50 mg + C 150 mcg, todos disueltos en un volumen de 10 ml de solución salina isotónica. Cuando el enfermo refería dolor el medicamento era inyectado y el efecto era evaluado en forma doble ciego. Se valoró el grado de alivio del dolor con escala visual análoga 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 hasta que el dolor era de nuevo > 50% en relación al basal, en ese momento era excluido.

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

RESULTADOS

Las cirugías practicadas, la edad y el sexo son muy similares en los 3 grupos (cuadro I).

Los valores promedio de EVA en cada valoración se muestran en el cuadro II. No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos antes de la inyección de los medicamentos. Después de la aplicación epidural hubo un descenso significativo del dolor en los 3 grupos y su máximo nivel analgésico se logró a los 60 minutos. La in-

CUADRO I
CARACTERISTICAS GENERALES

	Grupo I Meperidina 50 mg	Grupo II Clonidina 150 mcg	Grupo III Meperidina 50 mg Cloni- dina 150 mg
Número	10	10	10
Edad	42 ± 13	43 ± 14	43 ± 17
Sexo: masculino	1	2	2
femenino	9	8	8
Cirugías:			
Histerectomía	4	2	3
Gastrectomía	—	2	1
Vulvectomía	1	—	1
Hemipelvectomía	1	—	1
Excenteración pélvica	1	—	1
Resección			
abdominoperineal	1	1	1
Desarticulación			
coxo femoral	1	—	—
Dissección			
inguinopélvica	1	—	1
Colecistectomía	—	2	—
Injerto óseo femoral	—	1	—
Laparotomía	—	1	1
Pancreatectomía	—	1	—

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

Tiempo	Escala visual análoga		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III
	Meperidina (No.)	Clonidina (No.)	Meperidina (No.) Clonidina
Control	7.5 ± 2 (10)	8.1 ± 1.1 (10)	8.7 ± 1.8 (10)
15 minutos	3.3 ± 2.2 (10)	3.4 ± 2.1 (10)	2 ± 2.8 (10)
30 minutos	1.9 ± 1.8 (10)	2.1 ± 2.2 (10)	0.6 ± 1 (10)
60 minutos	1.2 ± 1.3 (10)	1.3 ± 1.8 (10)	0.2 ± 0.6 (10)
2 horas	3.3 ± 3 (8)	1 ± 0.6 (10)	0.5 ± 0.8 (10)
4 horas	1.6 ± 2.2 (6)	3.1 ± 3.3 (8)	1.8 ± 2 (10)
6 horas	3.2 ± 2.5 (4)	2.2 ± 0.5 (3)	2.8 ± 4 (8)
8 horas	3 ± 4.3 (2)	2.2 ± 0.4 (2)	1.8 ± 2.4 (7)

CUADRO III
NUMERO DE PACIENTES EXCLUIDOS
POR PERDIDA DEL EFECTO ANALGESICO

Grupo	T I E M P O							
	0	15	30	60	2	4	6	8
		min.	min.	min.	hr.	hr.	hr.	hr.
Meperidina	—	—	—	—	2	4	6	8
Clonidina	—	—	—	—	—	2	7	8
Meperidina + Clonidina	—	—	—	—	—	—	2	3

tensidad de la analgésica fue mayor en el grupo de enfermos que recibieron MP+C, aunque la diferencia no fue significativa entre los 3 grupos. Hubo 3 pacientes del grupo I, 7 del grupo II y 8 del grupo III que manifestaron cero de EVA en algún momento de la evaluación. Entre las 2 y 4 horas hubo un aumento en la intensidad del dolor sobre todo en los grupos I y II lo que motivó que tuvieran que ser excluidos.

En el cuadro III se encuentra el número de casos excluidos en cada momento de la evaluación y como vemos, el patrón es muy similar en los grupos I y II, y pasadas 8 horas, solo 2 enfermos de cada uno de estos grupos continuaban con una analgesia satisfactoria. En contraste, 7 enfermos del grupo III mantenían un grado satisfactorio de analgesia a las 8 horas. El tiempo efectivo de analgesia fue de 324 ± 198 minutos para el grupo I, 400 ± 260 min. para el grupo II y 582 ± 347 para el grupo III (figura 1) con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 3 ($p < 0.05$).

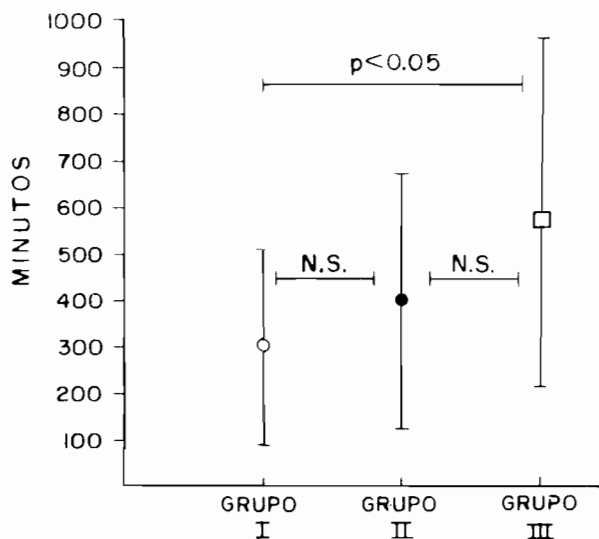


Figura 1. Duración promedio (\pm D.E.) del efecto analgésico de una dosis epidural de meperidina 50 mg (grupo I), clonidina 150 mcg (grupo II) y meperidina 50 mg con clonidina 150 mcg (grupo III).

El grado de sedación también fue muy similar y no hubo diferencias entre los 3 grupos (figura 2) aunque fue un poco más prolongada en los grupos que recibieron C. En ningún momento hubo casos que quedaran completamente dormidos (grado 3). No hubo cambios en la frecuencia respiratoria (figura 3) ni en la frecuencia cardíaca (figura 4). La tensión arterial media (TAM) descendió entre los 30 y 60 minutos en los 3 grupos y se recuperó más rápidamente en el grupo I (figura 5). El descenso fue más importante en los grupos II y III y alcanzó valores estadísticamente significativos en el grupo III a los 60 minutos. Como vemos en el cuadro

IV, 2 pacientes del grupo II y 4 del grupo III necesitaron de la infusión de 500 ml de soluciones cristaloides para corregir la TAM. Uno de estos 3 pacientes no respondió con los 500 ml de cristaloides y requirió de un bolo de 5 mg de efedrina para normalizar su TAM. En ningún caso hubo repercusión por el descenso de la TAM. Otros efectos adversos se ven en el cuadro IV y no fue posible valorar la retención urinaria pues de los 30 casos, en 23 se dejó una sonda vesical las primeras 24 hrs del postoperatorio.

DISCUSION

En 1984 Tamsen⁴ fue el primero que reportó el uso de C para manejo del dolor en 2 pacientes con cáncer. La C a 150 mcg fue tan efectiva como 5 mg de morfina y el beneficio analgésico fue superior cuando administró ambas drogas. La C es un medicamento que ha demostrado ser seguro cuando se usa por vía epidural ya que los primeros trabajos experimentales en animales^{1,3} y en humanos⁴⁻⁹ no han mostrado lesiones histopatológicas, tampoco altera el flujo sanguíneo espinal¹¹ ni origina trastornos en el comportamiento¹² y gracias a estos estudios, su empleo en la clínica se ha incrementado por lo que han aparecido varios trabajos sobre su aplicación en el control del dolor postoperatorio.^{6-10, 13-17}

Actualmente se conoce el mecanismo de acción, que es a través de la activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos presinápticos que inhiben la liberación de sustancia P y los receptores postsinápticos que inhiben la transmisión nerviosa de las astas dorsales.^{18, 19}

Como observamos, el grupo que recibió C obtuvo un grado satisfactorio de analgesia desde los 15 minutos de su aplicación, el efecto fue máximo a la hora y empezó a desaparecer a las 4 horas, resultados muy similares a los que habíamos reportado previamente.¹⁰ Este patrón guarda relación con las concentraciones que alcanza en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudios de farmacocinética en ovejas²⁰ han demostrado que después de la inyección epidural de 300 mcg (el doble que la aquí usada) se obtienen concentraciones analgésicas en el LCR desde los 30 minutos, estas concentraciones corresponden a más de 200 ng/ml. En humanos²¹ después de inyectarse 150 mcg se alcanzan concentraciones pico de 250 ng/ml en el LCR y en otro estudio se demostró que cuando la concentración de C en el LCR se mantuvo por arriba de 200 ng/ml casi ningún paciente necesitó suplementos analgésicos de opioides sistémicos.⁸

Como hemos visto el poder y la duración analgésica de la C es muy similar al de la MP y 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 MP es de 247, y el coeficiente de liposolubilidad es de 114 y 39 respectivamente.^{20, 22} Con la MP el efecto analgésico también inició a los 15 minutos y fue máximo a la hora, lo que también se relaciona con

los niveles analgésicos alcanzados en el LCR que deben permanecer por arriba de 200 ng/ml.²²

Con la intención de potencializar el efecto analgésico usamos ambas drogas en un grupo, algo que ha sido realizado ya en forma experimental y clínica.^{2, 9, 16, 23, 24} Drasner²⁵ usó C y morfina intratecal en ratas y logró un efecto antinociceptivo más prolongado que con cada una por separado. Los mismos resultados reportó Yang²⁴ con C intratecal y fenopiridina subcutánea o intratecal. Wang² aplicó media dosis epidural en ratas de C más MP y el efecto fue similar que con dosis completas de cada una y sin observar hipotensión arterial.

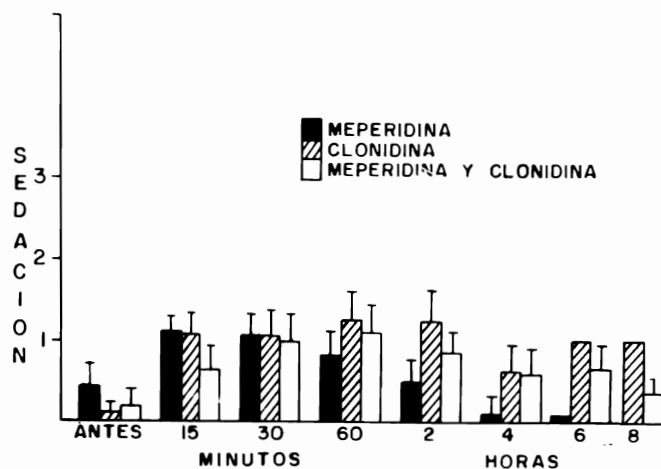


Figura 2. Grado de sedación observado después de la inyección epidural. Esta fue más prolongada aunque de grado superficial en los 2 grupos que recibieron clonidina.

En estudios clínicos, la asociación epidural de C con nalbufina¹⁶ logró un mejor efecto que con cada una. En nuestro medio el uso de nalbufina epidural ha demostrado que ocasiona dolor y por esta razón ha caído en desuso.²⁵ Motsch⁹ usó C 450 mcg más morfina en infusión continua y el grado de analgesia fue mucho mejor que con morfina sola, así mismo, el consumo de opioides suplementarios fue menor y las alteraciones en las pruebas de función respiratoria fue menor en el grupo que fue tratado con la combinación. Nuestros resultados confirman toda la información antes señalada ya que la potencia y la duración de la analgesia fue muy superior cuando se combinaron ambos medicamentos. Más pacientes del grupo III (MP + C) tuvieron en algún momento de la evaluación cero de EVA y en el cuadro III vemos cómo más pacientes de este grupo lograron tener una buena analgesia a las 8 horas. La diferencia fue significativa entre el grupo III (MP + C) y el grupo I (MP). Aunque la diferencia no fue significativa entre los grupos III y el grupo II (C), esto tal vez se debió a que el número de casos no fue suficiente, sin embargo,

desde un punto de vista clínico fue notable la diferencia promedio entre estos grupos (182 minutos más prolongado el efecto analgésico entre el grupo III y el II).

El mecanismo de acción del efecto combinado ha tratado de ser explicado por una acción sobre diferentes receptores, pero Ossipov¹ ha propuesto la teoría de que los opioides activan a sus receptores específicos y, estos a su vez activan a los receptores alfa 2 adrenérgicos. Este autor propone este mecanismo mediante el cual el receptor alfa 2 adrenérgico actúa distal al receptor opioide pues en su estudio experimental, encontró que el efecto analgésico de la morfina era atenuado por la yohimbina (alfa 2 antagonista), mientras que la naloxona (antagonista opioide) no alteraba la analgesia producida por la C.

Una desventaja del uso de opioides epidurales es la depresión respiratoria. Esto ocurre con más frecuencia con la morfina por ascender a través del LCR hasta el centro respiratorio.²⁶ La meperidina por ser más liposoluble no ha provocado esta complicación, excepto cuando la dosis total es mayor de 100 mg o bien se ha inyectado en el espacio subaracnoideo por una perforación de la duramadre.²⁶ En este trabajo al igual que en otros ya reportados^{27, 29} no observamos esta complicación con la meperidina epidural.

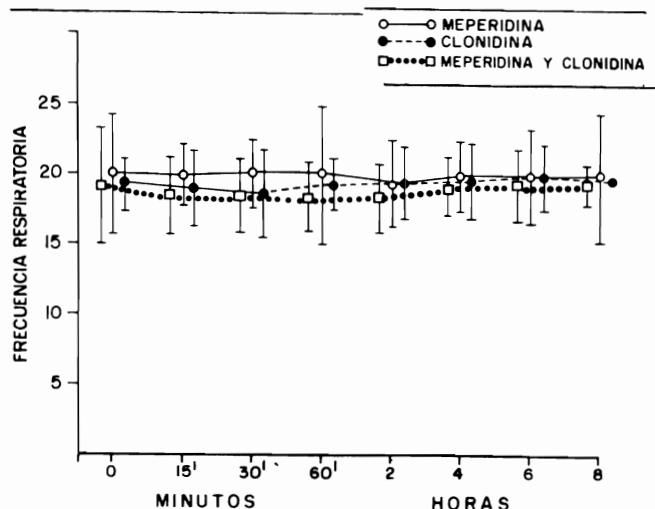


Figura 3. Frecuencia respiratoria después de la inyección epidural. No hubo prácticamente cambios y en ningún caso observamos una frecuencia menor de 14 por minuto.

Inicialmente se consideró que la C no era capaz de causar depresión respiratoria pero esto ha sido puesto en duda recientemente. Penon³⁰ inyectó 300 mcg de C epidural, no hubo cambios en la saturación de la hemoglobina, en la frecuencia respiratoria, en el volumen minuto ni en la tensión de CO₂ al final de la espira-

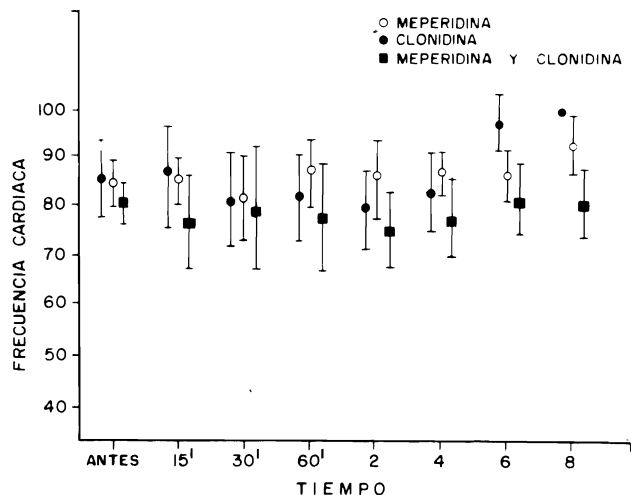


Figura 4. La frecuencia cardíaca tuvo un descenso discretamente mayor en el grupo 3, sin haber diferencias significativas.

ción, sin embargo, la respuesta ventilatoria al CO₂ disminuyó desde los 15 minutos. Este autor sugiere que la leve depresión respiratoria puede haber sido secundaria a la sedación ya que todos los pacientes estudiados quedaron dormidos después de la inyección epidural. En nuestros pacientes manejados con C el grado de sedación fue mínimo y esto probablemente se debe a que la dosis usada fue menor (150 mcg).

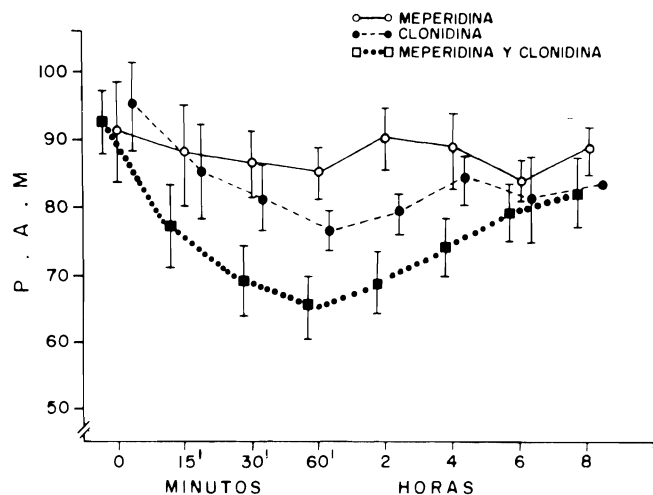


Figura 5. Cambios observados en la presión arterial media mm Hg (promedio \pm D.E.). El descenso más notable ocurrió en el grupo III (meperidina + clonidina) y fue estadísticamente significativo a los 60 minutos.

En otro estudio³¹ se compararon los efectos respiratorios de la C con el de la morfina y la combinación de ambos. Al igual que el trabajo antes comentado, no hubo descensos en la saturación de la hemoglobina, pero al hacer determinaciones más sensibles, la presión de oclusión y la respuesta ventilatoria al CO₂ fueron disminuidos en forma estadísticamente significativa en los grupos que recibieron morfina o morfina con C, y el cambio en estas variables fue mínimo en los que recibieron solo C.

Es evidente que la depresión respiratoria por opioides es mayor que la que provoca la C, la cual es mínima y tal vez ocasionada por su efecto sedante y que se presenta con dosis mayores a la que nosotros empleamos.

Desafortunadamente, así como la analgesia se potencializó, lo mismo sucedió con la frecuencia de hipotensión arterial, aunque sin haber repercusión clínica en ninguno de los casos (cuadro IV). Esto es debido a la in-

CUADRO IV
EFECTOS COLATERALES

	Grupo I Meperidina 50 mg	Grupo II Clonidina 150 mcg	Grupo III Meperidina 50 mg + Clonidina 150 mcg
Náusea	2	—	2
Hipotensión arterial	—	2	4

hibición de los nervios simpáticos preganglionares³² así como a la inhibición de la actividad simpática del tallo.³³ Aunque no lo analizamos, esto se ha observado en casos con historia de hipertensión o en presencia de hipovolemia postoperatoria.

Basados en nuestros resultados y por los descritos en la literatura, concluimos que la inyección de clonidina epidural es tan efectiva como la meperidina con la ventaja de no causar los efectos indeseables que se observan con los opioides como prurito, retención urinaria ni depresión respiratoria importante. Además, la hipotensión es de corta duración y fácil de corregir. El efecto analgésico se potencializa al combinar ambos medicamentos pero lo mismo sucede con la hipotensión arterial por lo que es recomendable vigilar en forma estrecha a los pacientes que reciban esta combinación.

REFERENCIAS

1. OSSIPOV MH, SUÁREZ LJ, SPAULDING CT. *Antinociceptive interactions between alpha2-adrenergic and opiate agonist at the spinal level in rodents*. Anesth Analg 1988; 68:194-200.
2. WANG BC, HILLER JM, SIMON EJ, ET AL.: *Low dose epidural clonidine enhances morphine analgesia without hypotension in rabbits*. Anesthesiology 1990; 73: A 806.
3. EISENACH JC, DEWAN DM, ROSE JC, ET AL.: *Epidural clonidine produces antinociception but not hypotension in sheep*. Anesthesiology 1987; 66:496-501.
4. TAMSEN A, GORDH T. *Epidural clonidine produces analgesia*. Lancet 1984; 11:231-232.
5. 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.
6. EISENACH JC, LYSACK SZ, VISMÍ CM. *Epidural clonidine analgesia following surgery: phase I*. Anesthesiology 1989; 71:640-646.
7. LUND C, QVITZAU S, GREULICH A, ET AL.: *Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain, stress response and cardiopulmonary function and motor and sensory block*. Br J Anaesth 1989; 63:516-519.
8. MÉNDEZ R, EISENACH J, KASHTAN K. *Epidural clonidine analgesia after cesarean section*. Anesthesiology 1990; 73:848-852.
9. MOTSCH J, GRABER E, LUDWIG K.: *Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double blind study*. Anesthesiology 1990; 73:1067-1073.
10. RAMÍREZ-GUERRERO A, DIEGO G, MILLE E, Y COLS.: *Analgesia postoperatoria epidural con clonidina*. Rev Mex Anest 1991; 14:15-18.
11. GORH TE, 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.
12. YAKSH TL, REDDY SV.: *Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonist and baclofen*. Anesthesiology 1981; 54:451-467.
13. BONNET F, BOICO O, ROSTAING S, ET AL.: *Clonidine for postoperative analgesia: epidural versus IM study*. Anesthesiology 1988; 69: A 395.
14. BOICO O, BONNET F, ROSTAING S, ET AL.: *Epidural clonidine produces postoperative analgesia*. Anesthesiology 1988; 69: A 388.
15. NISHIKAWA T, DOHL S. *Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia*. Anesthesiology 1990; 73:853-859.
16. MOK MS, WANG JJ, CHAN JH, ET AL.: *Analgesic effect of epidural clonidine and nalbuphine in combined use*. Anesthesiology 1988; 69: A 398.
17. GORDH T. *Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo controlled study*. Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32:702-709.
18. KURIAAISHI 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.
19. FLEETWOOD-WALKER SM, MITCHELL R, HOPE PJ, ET AL.: *An alpha-2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive responses of identified dorsal horn neurons*. Brain Res 1985; 334:243-254.
20. CASTRO MI, EISENACH JC.: *Pharmacokinetics and dynamics on intravenous, intrathecal and epidural clonidine in sheep*. Anesthesiology 1989; 71:418-425.
21. TEDDY PJ, GLYNN GJ, JAMOUS MA. *Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine*. Pain 1990; S:105.
22. JOSTROM S, HARVIG P, PEERSON P, ET AL.: *Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans*. Anesthesiology 1987; 67:877-888.
23. DRASNER K, FIELDS HL.: *Sinergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat*. Pain 1988; 32:309-312.
24. YANG JP, JIANG H, WU J.: *Synergic antinociceptive effects of clonidine and phenoperidine*. Pain 1990; S 112.
25. JARAMILLO JJ.: *Estudio doble ciego sobre la eficacia de la nalbuphina peridural en el alivio del dolor postoperatorio*. Rev Mex Anest 1986; 9:73-80.
26. SANDLER AN.: *Opioid-induced respiratory depression in the postoperative period*. Anesthesiology Clinics of North America 1989; 7:193-210.
27. RAMÍREZ-GUERRERO A, PLANCARTE R, CLEMENCEAU P Y COLS. *Estudio comparativo doble ciego entre ketamina y meperidina epidural para analgesia postoperatoria*. Rev Mex Anest 1990; 13:62-65.
28. RAMÍREZ-GUERRERO A, GÓMEZ M, PLANCARTE R. *Analgesia después de cirugía cardíaca. Comparación entre nalbuphina IV y meperidina peridural lumbar*. Rev Mex Anest 1990; 13:58-61.
29. RAMÍREZ-GUERRERO A. *Analgesia epidural postoperatoria con meperidina más droperidol*. Rev Mex Anest 1991; 14:19-22.
30. PENON C, ECOFFEY C, COHEN S.: *Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection*. Anesth Analg 1991; 72: 761-764.
31. BAILEY P, SPERRY R, JOHNSON K, ET AL.: *Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans*. Anesthesiology 1991; 74:43-48.
32. GUYENET PG, CABOT JB.: *Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an alpha-adrenergic receptor*. J Neurosci 1981; 1:908-917.
33. JARROT B, CONWAY EL, MACCARRONE C, ET AL. *Clonidine: understanding its disposition, sites and mechanism of action*. Clin Exp Pharmacol Physiol 1987; 14:471-479.