

Evaluación de una dosis de Morfina vs. Morfina y clonidina por vía epidural en cirugía de abdomen bajo.

Dra. Silvia Campos Gallardo, Dr. José C. Álvarez Vega

Dra. Silvia Campos Gallardo. Residente de 3er. año. Hospital General de México. Dr. José C. Álvarez Vega. Profr. Titular del Curso Universitario de Anestesiología. Hospital General de México O.D. Servicio de Anestesiología en la Unidad de Oncología. Correspondencia: Dra. Silvia Campos Gallardo. Hospital General de México O.D. Dr. Balmis No. 148. Pabellón 111 Oncología.

RESUMEN	ABSTRACT
Objetivo: Evaluar el efecto analgésico, así como los efectos colaterales de la administración de una sola dosis de 2 mg de Morfina contra una sola dosis de 1 mg de Morfina + 150 mcg de Clonidina. Material y método: Se estudiaron 60 pacientes del sexo femenino, ASA I y II, las cuales se dividieron en 2 Grupos: A (30 pacientes) se les administró 1mg de Morfina + 150 mcg de Clonidina y al Grupo B (30 pacientes) se les administró 2 mg de Morfina, en ambos grupos los fármacos se les administraron durante el transoperatorio a través de un cateter epidural colocado previamente en T11-T12. Se determinaron las siguientes variables: dolor, náusea, vómito, prurito, frecuencia cardiaca, presión arterial, SpO2 y grado de sedación al llegar a recuperación a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h. Resultados: Observamos las siguientes variables en el Grupo A: dolor a los 0 y 30 minutos y a las 2, 4, 8, 12, y 24 h, así como la náusea a los 0 y 30 minutos y a las 1, 2, 4, y 8 h; vómito a los 0 y 30 minutos, prurito a las 8 h, la frecuencia cardiaca a los 30 y 60 minutos y la presión arterial a las 2 h. Con respecto al SpO2 fue menor en el Grupo B a los 30 minutos y a las 1, 2, 4, y 8 h. Finalmente el grado de sedación de los pacientes en el Grupo A fue 2 y los pacientes del Grupo B fue de 1. Discusión: En cirugía de abdomen bajo (histerectomía) la administración de una sola dosis epidural de 1 mg de Morfina + 150 mcg de Clonidina tiene el mismo efecto analgésico en el postoperatorio que 2 mg de Morfina por la misma vía pero con menos efectos colaterales. Palabras clave: Anestesia combinada, Analgesia, Morfina, Clonidina.	Objective: To evaluate the analgesic effect, as well as the colateral effects of the administration of single dose of 2 mg of morphine against a single dose of 1 mg morphine + 150 mcg clonidine. Material and methods: 60 patients of the feminine sex were studied, ASA I and II, which were divided in 2 groups: (30 patients) administered 1 mg morphine + 150 mcg clonidine and group B (30 patients) administered 2mg morphine; in both groups the drug was administered during the transoperative using a catheter epidural placed previously in T11-T12. The following variables were determined: pain, nausea, vomit, pruritus, heart frequency, arterial pressure, SpO2, and sedation degree when arriving to recovery room (time 0), at the 30', 60', 2, 4, 8, 12 and 24 hours. Results: The following variables were smaller in the group A: pain at 0', 30', 2, 4, 8, 12 and 24 hours, as well as nausea at the 0', 30', 60', 2, 4 and 8 hours; the vomit at 0' and 30'; the pruritus at the 8 hours; the heart frequency at 30' and 60'; the arterial pressure at 30', 60', 2, 4 and 8 hours. Finally the degree of the patients' sedation in the group A it was 2 and the patients of the group B it was 1. Discussion: In surgery of low abdomen (hysterectomy) the administration of a single dose of 1 mg morphine + 150 mcg clonidine has the same analgesic effect in the postoperative than 2 mg morphine, but with smaller colateral effects. Key words: Anesthesia, analgesia, morphine, clonidine.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos peridurales se han utilizado con el objeto de mejorar la calidad de la analgesia (intensidad y duración), y disminuir la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios o deletéreos. La técnica más frecuente es la combinación de opioides con anestésicos locales, sin embargo, la Clonidina es un fármaco coadyuvante del efecto analgésico de los

opioides,¹ es un alfa 2 antagonista parcial selectivo, la administración peridural e intratecal son las de mayor potencia. Tiene una $V_{1/2}$ beta de 9-12 h, 50% se metaboliza en hígado y se excreta de forma inalterada por riñón, su acción se debe a su absorción sistémica y a la redistribución periférica; existe correlación entre la concentración sanguínea y del LCR con la analgesia después de la administración epidural, vía en la cual se absorbe rápidamente difundiendo por LCR,² alcanzando una concentración pico a los 30-60 min. con una DE_{95} de 130 mg/ml. Su mecanismo de acción es multifactorial, por lo que se ha postulado que: A) incrementa la concentración de acetilcolina en LCR y en el asta dorsal no así en el asta ventral de la médula espinal.³ B) bloquea la conducción nerviosa de las fibras C y A delta e incrementa la conductancia del K^+ e intensifica el bloqueo de la conductancia de los anestésicos locales. C) quizá causa vasoconstricción local. La Clonidina mejora el efecto analgésico de los opioides intraespinales reduciendo hasta un 60% las dosis.⁴

Se ha visto que en el hombre tiene efecto aditivo,⁴ esta analgesia se ve incrementada con la administración epidural del inhibidor de la colinesterasa, neostigmina.⁵ Sea cual fuere la vía de administración de la Clonidina; ésta produce pre o transoperatoriamente: sedación, ansiólisis, analgesia y además disminuye intra y postoperatoriamente los requerimientos de opioides, la incidencia de náusea y vómito, cuando es utilizada para analgesia postoperatoria prolonga la duración y la intensidad, de los analgésicos.

Y proporciona analgesia supraespinal y espinal.⁶

Por otra parte la Morfina es el narcótico que ha sido más utilizado, por lo cual ha sido estudiado exhaustivamente, considerándose el arquetipo de los opioides, de acuerdo a sus características farmaco-cinéticas en el espacio epidural, lo convierte en uno de los opioides; óptimos para el manejo del dolor postoperatorio. Sin embargo, éste no tiene una acción directa sobre las fibras beta, por lo que se debe reforzar su acción analgésica, ya sea intensificándola y/o cubriendo de manera más adecuada las fibras beta involucradas en el manejo de vísceras relacionadas en la fisiopatología del cáncer cérvico uterino. Las fibras corresponden a otros plexos nerviosos, por lo que no sólo se hace necesario el manejo del dolor de acuerdo a las estructuras internas involucradas, sino a las metámeras que corresponden al campo quirúrgico, de esta manera se brinda los beneficios del bloqueo de la entrada de los impulsos dolorosos en la región de la médula espinal.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio longitudinal, comparativo, prospectivo, doble ciego. Se reclutaron 80 pacientes sometidas a histerectomía, divididas en 2 grupos: al Grupo I se les administró la solución A: 1mg de Morfina + 150 mcg de Clonidina y al Grupo II se le administró la solución B: 2 mg de Morfina por vía peridural. Su asignación se realizó en sobres cerrados registrándose numéricamente y con nombre en formato especial, por el investigador número 1, el cual no evaluó a las pacientes en el periodo postoperatorio, dicha tarea fue llevada a cabo por el investigador número 2. Fueron incluidas: pacientes programadas para histerectomía, ASA I y II, edad 20-50 años, con valoración preanestésica (valores normales de los estudios de laboratorio, sin indicación de analgesia previa), y hoja de consentimiento previamente firmada de acuerdo a la convención de Helsinki y Nuremberg.

Los criterios de exclusión incluyeron: pacientes con contraindicación para BPD; no aceptar el BPD, infección en el sitio a bloquear, alteraciones anatómicas de la columna vertebral importantes que impidan el BPD, cirugía previa de columna, alteraciones neurológicas, insuficiencia hepática, tratamiento previo con morfínicos, tratamiento con anticoagulantes orales y/o sub-cutáneos. Los criterios de eliminación fueron: punción roja, punción advertida de duramadre, antagonismo del opioide con naloxona, BPD fallido.

Se excluyeron 20 pacientes: 7 no aceptaron el bloqueo peridural (BPD) como parte de la técnica anestésica, 5 por problemas de columna vertebral que impidieron el abordaje peridural, 1 con tiempos de coagulación alargados, 3 con punción roja y 1 con punción incidental advertida de duramadre por lo que la población estudiada fue de 60 pacientes (n=30/gpo).

MÉTODO: se procedió a canular vena con cateter periférico número 18, administración de carga hídrica con solución hartmann a 10 ml/kg y medicación preanestésica con midazolam 30 mcg/kg. En la sala de quirófano se realizó monitoreo tipo I (ECG, PA, FC, SpO_2) y colocación de cateter vesical.

La técnica anestésica empleada fue combinada, la cual consistió en la realización de BPD en T11-T12, localización del espacio intervertebral con técnica de Pitkin (pérdida de la resistencia), colocación de cateter epidural cefálico y administración de lidocaína al 2% con epinefrina 1 ml/metámera, previa prueba de Moore (administración de 3 cc de lidocaína al 2% con epinefrina para la verificación de no estar en vaso sanguíneo). Posteriormente se inició anestesia general: inducción, fentanil 3 mcg/kg, tiopental 5 mg/kg, succinilcolina 0.5 mg/kg. Mantenimiento, enflorano a

concentraciones variables de acuerdo a estímulo quirúrgico y signos vitales, ventilación mecánica, FiO2 al 100 %, circuito semicerrado. Tras 15 minutos de la inducción se administró epiduralmente las diluciones a las pacientes según el contenido del sobre obtenido (las diluciones fueron aforadas a 5 cc con solución salina al 0.9 %).7,8 La analgesia durante el periodo transanestésico se llevó a cabo mediante la administración de bupivacaína al 0.25 %, 12.5 mg dosis única. Una vez finalizada la cirugía se emergió al paciente de la anestesia, se retiró catéter peridural y se trasladó a la sala de recuperación, donde se determinaron los siguientes tiempos durante el postoperatorio inmediato (a la llegada a recuperación, tiempo 0), a los 30', 60', 120', y posteriormente a la 4ª, 8ª, 12ª, 24ª hora en hospitalización; estos datos fueron recolectados por el investigador número 2, el cual tenía previamente conocimiento de la definición de cada una de las variables; v.gr.:

A) Náusea. Sensación que indica la proximidad del vómito.

B) Vómito. Expulsión violenta por la boca de material gastro-biliar. Este último será interrogado directamente al paciente y la náusea será valorada a través de la EVA.9 Cuando el paciente reporte una EVA > 6 para náusea, se administrará por vía parenteral antiemético, registrándose hora, tipo, y dosis.

C. Prurito: sensación que incita a rascarse; será valorado mediante la pregunta directa al paciente, ¿tiene prurito? Sí o No.

D. Sedación: estado de somnolencia que permite la respuesta a estímulos verbales y físicos, valorándose mediante la escala de grados de sedación de Ramsay. 10

E. Hipotensión arterial: definida como una PAM igual o mayor a 60 mmHg, para cuyo tratamiento se empleará una dosis de efedrina de 5 mg IV, repitiéndose dosis si se requiere.

F. Bradicardia: definida como 45 pulsaciones por minuto, cuyo tratamiento será con atropina a dosis de 100 mcg/kg.

G. Depresión ventilatoria: valorada a través de la monitorización de las siguientes variables: 1. SpO2 periférico mediante pulso-oxímetro, con un valor normal de 90%; si este valor es menor se consideró como hipoxia moderada. 2. Frecuencia respiratoria: la que se consideró como bradipnea con una frecuencia menor o igual a 10 respiraciones por minuto. 3. Periodo de apnea: se definió como un periodo mayor o igual a 15 seg y con un VC de 100 ml.11 Éstas fueron notificadas al investigador número 2 para su tratamiento inmediato.

H. Dolor: definido como una sensación desagradable y fue valorado mediante la escala visual análoga (EVA) y escala numérica superpuesta, consistiendo en una línea recta de 10 cm y en sus extremos existen 2 polos o anclas, que definen los límites extremos de la sensación o respuesta a medir. 0 10

Sin dolor Peor dolor posible 9, 12

El analgésico aplicado fue ketorolaco y butilioscina IV, su administración dependió de: características del dolor, de la EVA (igual o mayor a 5).

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante las siguientes pruebas: para variables paramétricas: media, desviación estandar (ST), error estandar (ES), y prueba de "T" de student (TS). Para variables ordinales no paramétricas: Chi 2, corrección de Yates, prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Las variables demográficas consideradas en ambos grupos fueron:

La edad y superficie corporal, no existió diferencia estadística entre ambos grupos (**Tabla I**).

Estado físico: para el Grupo A fue: A.S.A I 30%, 9/30 II 70% .21/30 Y para el Grupo B fue A.S.A I 6.66%,2/30 II 93.33 %,28/30 sin encontrarse significancia estadística.

Tabla I			
GRUPO	EDAD		SC.
A	Med.	41.5	1.67
	ST	9.10	0.25
B	Med.	44.5	1.59
	ST	0.04	0.23

NAUSEA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el Grupo A, siendo menor con respecto al Grupo B en los siguientes tiempos 0, 30', 60', 120', 4ª y 8ª hora ($p < 0.05$). **(Figura1 y Tabla VIII)**. En lo que respecta a los requerimientos de antiemético fue en promedio de 240+ -90', posterior a este intervalo ambos grupos se comportaron de manera similar, cabe hacer mención de las dosis requeridas para el Grupo B fueron: 1 dosis 23.3%, 7/30 2 dosis 13.3% .4/30 En relación con el 6.6% ,2/30 para una sola dosis del Grupo A, para el cual ya no fue necesario la administración de una segunda dosis.

VOMITO, se encontró diferencia estadísticamente significativa, siendo menor en el Grupo A, al tiempo 0' el 86% de los pacientes no presentaron vómito 26/30 y a los 30' el 96% 29/30 versus 60% 18/30 y 66% 20/30 respectivamente del Grupo B (**Figura 2**).

PRURITO. Sólo se encontró significancia estadística a la 8ª hora ($p=0.057$), siendo menor en el Grupo A con respecto al Grupo B (**Tabla II**). La incidencia fue de 3.3% 1/30 versus 23.3% 7/30 del Grupo B.

PRESIÓN ARTERIAL, la diferencia estadística registrada fue menor sólo a los 120' (P=0.032) en el Grupo A con respecto al Grupo B (**Tabla III**). Tres pacientes del Grupo A presentaron hipotensión arterial en la sala de recuperación, 2 de ellas registraron hipotensión arterial moderada, y una con hipotensión arterial severa por sangrado (técnica quirúrgica), los cuadros fueron resueltos de manera absoluta con vasopresor (efedrina) con un promedio de 2 dosis (10 mg).

Tabla III. Presi ón arterial									
TIEMPO									
GRUPO	0'		30'	60'	120'	4H	8H	12H	24H
A	Med.	73	76.13	76.20	75.97	78.87	80.77	80.57	81.67
	ST.	6.83	10.90	9.99	9.04	9.93	11.18	8.66	9.53
	ES.	---	1.99	1.82	1.65	1.81	2.04	1.58	1.74

B	Med.	73	78.56	80.07	82.80	82.43	83.50	83.60	81.57
	ST.	11.8	10.17	13.21	14.43	13.77	13.21	11.40	9.19
	ES.	---	1.86	2.41	2.63	2.51	2.41	2.08	1.68
*T	-1.824		-0.882	-1.279	-2.198	-1.151	-0.865	-1.160	0.041
**P	0.073		0.38	0.206	0.032	0.255	0.390	0.251	0.967
Med. Media ST. Desviación estándar ES. Error estándar *T Prueba "T" *P. Valor de "P"									

FRECUENCIA CARDIACA, se registró una diferencia al tiempo 30', 60' y a las 4 horas ($p=0.05$), siendo menor para el Grupo A con respecto al Grupo B, para los tiempos posteriores ambos grupos se comportaron de manera similar, cabe mencionar la incidencia de bradicardia en una de las pacientes del Grupo A en la sala de recuperación al minuto 120, con frecuencia cardiaca de 42 pulsaciones por minuto, situación que se resolvió adecuadamente con la administración de atropina (100 mcg/kg) (**Tabla IV**).

Tabla IV. Frecuencia cardiaca									
TIEMPO									
GRUPO	O'		30'	60'	120'	4H	8H	2H	24H
A	Med.	74.37	71.57	71.60	73.37	76.03	80.63	81.70	78.13
	ST.	10.39	9.70	10.84	8.21	9.18	10.41	8.01	5.76
	ES.	1.90	1.77	1.98	1.50	1.68	1.90	1.46	1.05
B	Med.	76.13	76.73	77.77	77.73	77.93	79.00	80.03	79.80
	ST.	10.97	11.07	13.62	11.62	12.19	10.63	10.28	7.01
	ES.	2.0	2.02	2.49	2.12	2.23	1.94	1.46	1.28
*T	-0.641		-1.923	-1.941	-1.681	-0.682	0.601	0.700	-1.006
**P	0.524		0.059	0.057	0.098	0.0498	0.550	0.487	0.319
Med. Media ST. Desviación estándar ES. Error estándar *T Prueba "T" *P. Valor de "P"									

DEPRESION VENTILATORIA, se valoró a través de:

- frecuencia respiratoria, no se encontró diferencia estadística entre los grupos,
- la saturación de oxígeno periférico (SpO_2) se observó una diferencia menor en los tiempos 60', 120', 4ª y 8ª hora con una $p<0.05$ en el Grupo B (**Tabla V**),
- sedación, el comportamiento de ambos grupos fue similar, ya que se mantuvieron despiertos, tranquilos, cooperadores en las primeras 24 horas (grado de sedación 2); sin embargo, la excepción fue para el Grupo B a las 24 horas, tiempo en el que los pacientes pasaron de un grado de sedación 2 al 1 (despiertos, ansiosos, agitados e intranquilos) y en el Grupo A un sólo paciente presentó un grado de sedación 6 (dormido no responde a estímulos), recuperándose a los 30' siguientes a un grado de sedación 3 (responde a órdenes), para finalmente pasar al grado 2 en los siguientes 30' (**Tabla VI**).

Tabla V. SpO_2									
TIEMPO									
GRUPO	O'		30'	60'	120'	4H	8H	12H	24H
A	Med.	97.70	95.30	97.67	97.07	96.33	96.17	96.10	95.70
	ST.	2.29	1.51	1.60	1.28	0.80	0.83	0.76	0.61
	ES.								

	ES.	0.42	0.28	0.29	0.23	0.15	0.15	0.14	0.11
B	Med.	96.87	96.07	95.03	95.90	95.53	95.60	95.73	95.70
	ST.	3.03	2.10	4.42	1.84	9.50	1.16	1.05	0.95
	ES.	0.55	0.38	0.81	0.34	0.31	0.21	0.12	0.17
*T	1.203	-0.254	3.066	2.842	2.335	2.169	1.552	0.970	
**P	0.234	0.800	0.003	0.006	0.023	0.034	0.126	0.336	
Med. Media ST. Desviación estándar ES. Error estándar *T Prueba "T" *P. Valor de "P"									

DOLOR, se encontró diferencia estadística a los tiempos 0', 30', 120', 4^a, 8^a, 12^a, y 24 horas ($P < 0.05$), siendo menor en el Grupo A con respecto al Grupo B (**Figura 3 y Tabla VII**). Se utilizaron dosis de rescate de AINES (ketorolaco 30 mg/IV) y en otros casos butilioscina (10 mg/IV), según fueron reportadas las características del dolor presentado por las pacientes, por lo que las dosis administradas en 24 horas para el Grupo A fueron: una dosis 26%, 8/30 en relación con el 40% 2/30 del Grupo B, para otras paciente de este mismo grupo requirieron de 2 dosis el 24% 12/30 y para más de 2 dosis fueron el 6.6% 2/30.

El tiempo de analgesia (tiempo en el cual requirieron de analgésico) fue de 90+30' para ambos grupos; sin embargo, requirieron menos dosis de rescate con analgésicos las pacientes del Grupo A.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestra investigación fue demostrar la disminución de los efectos indeseables de la Morfina vía peridural con la adición de Clonidina. Estos efectos indeseables son causados por su presencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en donde alcanzan concentraciones altas.

En lo referente a náusea y vómito la literatura reporta una incidencia de hasta 30% asociado al uso de Morfina peridural. La diferencia fue menor durante las primeras 4 h para el Grupo A con respecto del Grupo B, esta diferencia estadística es explicable por la vida media beta de la Clonidina, ya que la hora de administración de la mezcla (Morfina + Clonidina), coincidió con la menor incidencia de náusea durante las primeras 4 horas.

Se registró una incidencia menor de vómito en el periodo postoperatorio mediato, situación que supera lo reportado en los estudios de Hernández RM¹³ y Chaney MA,¹⁴ en los cuales reportan hasta el 30% de incidencia.

En relación con el purito, la incidencia fue menor con la adición de Clonidina, demostrando una reducción importante, en comparación con los datos que reporta la literatura hasta del 100% 4 y del 8.5% reportado por Ballantyne.¹⁵ Merece especial atención la presentación clínica, las pacientes refirieron presentarlo en cara lateral de ambos muslos y en el sitio de colocación del cateter peridural (T11- T12).

Por otro lado, aún cuando se esperaban presiones arteriales medias (PAM) bajas para el Grupo A por el mecanismo de acción de la Clonidina; el resultado obtenido fue debido a que la administración se realizó de manera transoperatoria presentándose hipotensión moderada a los 30' de la administración de la misma, la cual fue resuelta con la administración de vasopresor (efedrina). Sin embargo, es importante continuar con la monitorización de la presión arterial durante las siguientes 12 horas como mínimo, ya que el efecto de la Clonidina se mantiene 6 a 8 h de administrada.⁴

Considerando la frecuencia cardiaca, el hecho de haberse administrado la Clonidina transoperatoriamente permitió que los efectos colaterales fueran manejados en dicho momento, aun así la bradicardia se presentó en una sola paciente, siendo manejada con atropina, resolviéndose de manera absoluta. Cabría haber esperado una incidencia más alta de la disritmia por la adición de los diferentes efectos de los fármacos anestésicos utilizados durante la técnica anestésica y no fue así, quizá ello se debe al mecanismo específico que posee la Clonidina sobre la conducción del nodo auriculoventricular al cual inhibe.¹⁸

En relación a la frecuencia respiratoria, para su análisis deben tomarse en cuenta 3 variables:

A) Saturación de oxígeno periférico (SpO₂).

Los estudios de Jarvis et. al. y Ooi et. al. 19,20 recomiendan la monitorización del paciente desde 30' hasta 2 h en la sala de recuperación. En esta investigación se monitorizó hasta las 24 horas debido a la vida media beta de la Clonidina (9-12 h), encontrándose que no existe potencialización del efecto depresivo de la Morfina, ya que como se aprecia las medias en el Grupo A son más altas que en el Grupo B.4

Por lo que se refiere a sedación, aún cuando se esperaba un grado mayor en el Grupo A, debido al efecto colateral de la Clonidina, su comportamiento fue similar a los pacientes del Grupo B; sin embargo, después de 24 horas los pacientes del Grupo B pasaron del grado 2 al 1.

El uso de la Clonidina mejoró la calidad de la analgesia de la Morfina, ello se vio reflejado en el comportamiento de los pacientes del Grupo A, ya que a la llegada a la sala de recuperación la incidencia fue menor con respecto al Grupo B manteniéndose de esta manera durante las primeras 24 horas, así como el menor empleo de dosis de rescate de AINES, el cual permitió manejar el dolor.

REFERENCIAS

1. Petit J, Oksenhendler G, Colas G, Leroy A, Winckler C: Comparison of the effects of morphine, clonidine and a combination of morphine and clonidine administered epidurally for postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1989;71(3. A):A647.
2. Castro MI, Eisenach JC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal, epidural and intravenous clonidine in sheep. *Anesthesiology*. 1989;71:418-425.
3. Klimscha W, Tong C, Tommas E, Eisenach JC: Intrathecal clonidine and dexmedetomidine stimulate acetylcholine release from spinal cord dorsal horn in sheep: An in vivo microdialysis study. *Anesthesiology*. 1995;83:A793.
4. Eisenach JC, De Kock M, Klimsecha W: Alpha 2 adrenergic agonists for regional anaesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*. 1996;85:655-74.
5. Hood DD, Eisenach JC, Malla K, Tuttle R: The analgesic interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in humans. *Anesthesiology*. 1995;A883.
6. Sandler AN: The role of clonidine and alpha 2 agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 1996;43(12):191-4.
7. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B: Pharmacokinetic aspects of intrathecal Morphine analgesia. *Anesthesiology*. 1984;60:448-454.
8. Pennon C, Ecoffey C, Cohen SE: Ventilatory effects of epidural clonidine. *Anesthesiology*. 1989;71(3):A649.
9. Dolor y fármacos. Analgésicos No Opioides. Módulo: Importancia del Dolor en Medicina Medida y Valoración del Dolor ". Escala del dolor Verbal. Ed. Depto. Farmacología. Unidad de Farmacología Clínica. Fac. Med. UNAM. México. 1997. PP:34, 37-38.
10. Ramsay M.A.E., Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R: controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br J Med*. 1974;2:656-9.
11. Jary C. et al: Postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*. 1993;78(4):666-76.
12. Bonica JJ, The management of pain. 2ª ed. Ed. Lea Fobiger. Philadelphia. 1990.
13. Hernández RM: Control del dolor postoperatorio en cirugía abdominal oncológica con Morfina peridural. Estudio comparativo. Tesis. México. 1998. PP:8.
14. Chaney MA: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*. 1995;42(10):891-903.
15. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB: Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*. 1988;33:149-60.
16. Fogarty DJ, Carabine UA, Milligan KR: Comparison of the analgesic effects of intrathecal clonidine and intrathecal morphine after spinal anaesthesia in patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth*. 1993;71:661-4.
17. Niemi L: Effects of intrathecal clonidine on duration of bupivacaine spinal anaesthesia, haemodynamics

and postoperative analgesia in patients undergoing knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:724-8.

18. Ferder L, Inserra F, Medina F: Safety aspects of long-term antihypertensive therapy (10 years) with clonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (suppl 12). 1987;S:104-8.

19. Ooi R, Pattison J, Feldman SA: The effects of intravenous clonidine on ventilation. *Anaesthesia*. 1991;46:632-3.

20. Bailey PL, et al: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans. *Anesthesiology*. 1991;74:43-8.