

ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 29. No. 4 Octubre-Diciembre 2006
pp 226-230

Morfina y clonidina epidural para el dolor postoperatorio en pacientes con cáncer de próstata

Dr. Carlos de la Paz-Estrada*

* Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor de Farmacología. Jefe de Servicio de la Unidad Quirúrgica.

Hospital General Docente "Guillermo Luis Fernández- Hernández-Baquero"
Moa, Holguín, Cuba.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos de la Paz-Estrada
Edificio 14 Apto. 14 Rpto. Rolo Monterrey
Moa Holguín Cuba, 83330
E-mail: carlosdelapaz36@yahoo.es

Recibido para publicación: 03-07-05

Aceptado para publicación: 06-02-06

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto analgésico de la morfina comparado con clonidina epidural en el postoperatorio de pacientes con cáncer de próstata programados para cirugía electiva. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo con 48 pacientes seleccionados al azar, ingresados en el Hospital "Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero", Moa, Holguín, Cuba, desde septiembre 2003 hasta enero 2004, que fueron intervenidos de forma electiva para cirugía de próstata. Presentaron estado físico II, según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), y cuyas edades oscilaron entre 65 y 76 años; se monitorizó electrocardiograma continuo, presión arterial y pulsioximetría. Fueron premedicados con midazolam 40 µg/kg IM en el preoperatorio inmediato; aplicamos anestesia epidural lumbar, donde al Grupo I (n = 24) se le administró lidocaína 2% 7 mg/kg con epinefrina y sulfato de morfina 2 mg y al Grupo II (n = 24) se le administró lidocaína 2% 7 mg/kg con epinefrina más clonidina 2.5 µg/kg. Evaluamos el tiempo de analgesia según escala visual analoga, presión arterial media y frecuencia cardíaca. El análisis estadístico descriptivo con la prueba χ^2 y t de Student para valorar la significancia estadística. **Resultados:** El tiempo de analgesia fue más prolongado en el Grupo I con $1,019.2 \pm 1.6$ minutos ($p < 0.05$), encontrando 13% de prurito y vómitos 17.4%; en el Grupo II resultó sedación 19.3%, hipotensión postural 11.6% y bradicardia 21.6%. **Conclusiones:** La analgesia de la morfina en comparación con la clonidina es significativamente mayor en tiempo con mínimos efectos secundarios.

Palabras clave: Analgesia postoperatoria, analgesia, agonistas α_2 adrenérgicos.

SUMMARY

Objective: To assess the postoperative analgesic effect of epidural morphine compared to epidural clonidine in patients with prostate cancer undergoing elective surgery. **Materials and methods:** A prospective study was carried out in 48 randomly selected patients admitted to the "Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero" Hospital, Moa, Holguín, Cuba, from September 2003 through January 2004, undergoing elective surgery for prostate cancer. Ages ranged from 65 to 76 years old. Patients were classified as ASA II, according to the American Society of Anesthesiologists. Blood pressure, electrocardiogram, and pulse oximetry were continuously monitored. Patients were given 40 µg/kg IM midazolam in the immediate preoperative period. Epidural lumbar anesthesia was applied as follows: Group I (n = 24) was given 7 mg/kg 2% lidocaine with epinephrine plus 2 mg morphine sulfate; Group II (n = 24) was also given 7 mg/kg 2% lidocaine with epinephrine, but received 2.5 µg/kg clonidine instead. Blood pressure and heart rate were monitored, and the duration of analgesia was assessed on the same visual scale in both groups. A descriptive statistical

analysis was performed with the χ^2 and Student's t-test to evaluate statistical significance. **Results:** The duration of analgesia was longer in Group I, with 1019.2 ± 1.6 minutes ($p < 0.05$). Adverse events in Group I were emesis in 17.4% and pruritus in 13%, whereas in Group II, adverse events were bradycardia in 21.6%, sedation in 19.3%, and hypotension in 11.6%. **Conclusions:** Duration of analgesia with morphine is significantly longer compared to clonidine, with minimal side effects.

Key words: Analgesia, α_2 -adrenoceptor agonists, postoperative analgesia.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una de las experiencias humanas más apremiantes, se trata de una sensación desagradable que sólo puede ser valorada por el propio individuo que la sufre, quien es incapaz de formular una definición objetiva y satisfactoria.

Existe un largo registro de tratamientos inadecuados para el dolor por cáncer. Más del 70% de los pacientes con cáncer presentarán dolor como parte de su proceso primario o secundario a sus tratamientos. Quienes lo padecen se quejarán de dolor moderado a severo. En las etapas finales de la vida, estos pacientes a menudo han aceptado su mortalidad y el dolor es la consecuencia más temida. Esfuerzos para aliviar ese sufrimiento demanda nuestra más completa atención^(1,2).

La base neurofarmacológica para la terapéutica tanto narcótica como de los alfa (α_2) agonistas intrarraquídea selectiva se apoya en estudios clínicos que demuestran la eficacia de la morfina y clonidina en pacientes con dolor por cáncer⁽¹⁾.

La aplicación de un fármaco por vía epidural para la analgesia postoperatoria fue informada por primera vez en 1949 con el uso de anestésicos locales. Los receptores opiáceos medulares fueron descubiertos a fines de 1970, lo que dio auge a esta técnica ya que empezó a utilizarse la morfina por vía epidural, produciendo una analgesia igual a los anestésicos locales. Los opioides por esta vía tienen la capacidad de estimular a los receptores de las encefalinas (receptores sigma), éstos se encuentran en las terminaciones nociceptivas y tienen la característica de que al ser estimulados inhiben la liberación de la sustancia P, que es un neurotransmisor excitatorio, responsable de la transmisión postsináptica de impulsos dolorosos^(3,4).

La liposolubilidad es determinante en el tiempo de instalación del efecto, la distribución del opioide y la duración de la analgesia, por lo tanto, entre menos liposoluble sea el opioide tiene menor tiempo de latencia, una mayor diseminación por dermatomas y un mayor tiempo de duración, la morfina es la menos liposoluble pero causa una depresión más tardía^(5,6).

La investigación con agonistas α_2 llevó al descubrimiento de su eficacia en el control del dolor, la clonidina es el primer agente de esa clase introducido clínicamente y es un

fármaco muy atractivo a nuestro armamento analgésico. Pertenece a una clase de fármacos cuyos efectos son más comprendidos que los agentes anestésicos; su eficacia o falta de ella en el control del dolor debe ser fácilmente visible⁽⁷⁻⁹⁾.

La clonidina fue sintetizada a principio de la década de los 60, e inicialmente se empleó como descongestionante nasal tópico pero se observó que causaba hipotensión, sedación y bradicardia. En base a esto se comenzó a utilizar como antihipertensivo de acción central estimulando receptores α_2 resultando en disminución del flujo simpático procedente del sistema nervioso central. La clonidina bloquea la transmisión de la información del dolor al activar receptores α_2 presinápticos localizados en las capas superficiales de las astas dorsales, disminuyendo la acción de la norepinefrina que inhibe la corriente de calcio que es generada por los impulsos nociceptivos. Además, inhibe la liberación del neurotransmisor nociceptivo sustancia P que normalmente es liberado por las fibras aferentes de diámetro pequeño y actúa sobre los receptores α_2 postsinápticos que disminuyen la descarga de las neuronas dorsales. Con la expansión de la clonidina su lugar en el manejo de dolor será mayormente definido⁽⁶⁾.

El objetivo de este estudio, basado en investigaciones realizadas por otros autores, fue comparar el comportamiento clínico basado en eficacia analgésica y efectos colaterales combinando lidocaína con morfina y clonidina en pacientes operados de cáncer de próstata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en 48 pacientes seleccionados al azar, con diagnóstico de cáncer de próstata ingresados en el Hospital "Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero", Moa, Holguín, Cuba desde septiembre 2003 hasta enero de 2004, previa autorización del Comité de Ética del hospital, que fueron intervenidos de forma electiva para ser prostatectomizados. Los pacientes presentaron estado físico II según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), los cuales fueron divididos en dos grupos de 24 pacientes para cada uno, y cuyas edades oscilaron entre 65 y 76 años. En el quirófano

se monitorizó electrocardiograma continuo, presión arterial y pulsioximetría. Fueron premedicados con midazolam 40 µg/kg IM en el preoperatorio inmediato.

En ambos grupos se realizó hidratación previa con 10 ml/kg de solución Ringer Lactato y observando rigurosas medidas de asepsia, se puncionó con el paciente en decúbito lateral a nivel L₂-L₃ con aguja de Tuohy calibre 18, localizando el espacio epidural por la pérdida de la resistencia; al Grupo I se le administró lidocaína 2% 7 mg/kg con epinefrina y sulfato de morfina 2 mg; al Grupo II se le administró lidocaína 2% 7 mg/kg con epinefrina más clonidina 2.5 µg/kg.

Se evaluó el tiempo de analgesia (minutos) según escala visual análoga (EVA) de 0 al 10 cada 30 minutos en las primeras 24 horas.

Se valoró:

- Frecuencia cardiaca.
- Presión arterial media.
- Pulsioximetría.

Estos parámetros se midieron: basal, transoperatorio y postoperatorio.

La calidad de la analgesia transoperatoria.

- Excelente: hay analgesia completa con ausencia de dolor o molestias sin que necesiten fármacos suplementarios.
- Adecuada: cuando el paciente notó molestias durante breves períodos que cedieron espontáneamente.
- Inadecuada: cuando el dolor fue lo suficientemente como para requerir una anestesia general.

Los datos obtenidos se anotaron en una hoja de registro. Para el análisis estadístico de las constantes hemodinámicas se aplicó media, desviación estándar y prueba de t de Student. Para el análisis de analgesia postoperatoria con prueba de Chi cuadrado (χ^2).

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 48 pacientes de edad promedio en el Grupo I 66.8 ± 5.2 años y en el Grupo II 66.2 ± 4.6 años; estado físico ASA II sometidos a prostatectomía. El tiempo de duración de la analgesia en el Grupo I se prolongó a 1,019.2 ± 1.6 minutos ($p < 0.05$) y en el Grupo II 312.8 ± 1.48 minutos (Figura 1).

La tensión arterial media se comportó en el Grupo I con niveles basales de 92.8 ± 1.36 mmHg y postoperatorio de 84.1 ± 0.46 mmHg; en el Grupo II se obtuvo 92.3 ± 1.41 mmHg basal y 81.7 ± 0.37 mmHg en el postoperatorio (Figura 2).

Los resultados de la frecuencia cardiaca oscilaron en el Grupo I basal 89.4 ± 2.01 latidos/minuto y postoperatorio 79.7 ± 0.51 latidos/minuto, sin embargo, en el Grupo II los niveles basales fueron de 88.2 ± 1.04 latidos/minuto y en el postoperatorio 70.1 ± 1.58 latidos/minuto (Figura 3).

Con referencia a la calidad de la analgesia transoperatoria se reportaron los siguientes resultados: en el Grupo I con calidad de excelente 93% y en el Grupo II 91%, sin significancia estadística.

Con relación a efectos secundarios, se encontraron un 13% con prurito, 17.4% de náuseas y vómitos en Grupo I; en el Grupo II el 19.3% presentó sedación, 11.6% de hipotensión ortostática y 21.6 bradicardia.

DISCUSIÓN

Las intervenciones quirúrgicas son situaciones que generan dolor intenso, incapacitante y difícil de controlar. Incrementan la morbimortalidad postoperatoria, algunos pacientes rehuyen el enfrentar y aceptar como resolución definitiva el padecimiento que le aqueja⁽¹⁰⁾.

El estudio de Bernabei y cols. reportan un aumento en la duración del efecto analgésico con la combinación de morfina epidural en el tratamiento del dolor postoperatorio. En el presente estudio se encontró un aumento en la duración del efecto analgésico en el postoperatorio después de la administración de dosis única del opioide epidural⁽¹¹⁾.

Sobre los efectos indeseables con el uso de opioides, en la literatura se destacan las náuseas y vómitos así como el prurito dentro de los más frecuentes, coincidiendo con los presentados en el presente trabajo incluyendo la poca incidencia sobre los parámetros hemodinámicos⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Con respecto al uso de clonidina, mostró acciones analgésicas favorables, no tan prolongados como los de la morfina ($p < 0.05$) pero es un fármaco muy útil a nuestro armamento analgésico, observado en estudios publicados por otros autores⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

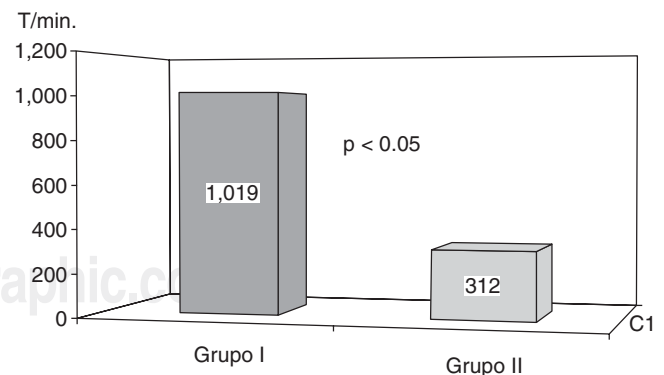


Figura 1. Tiempo de analgesia postoperatoria.

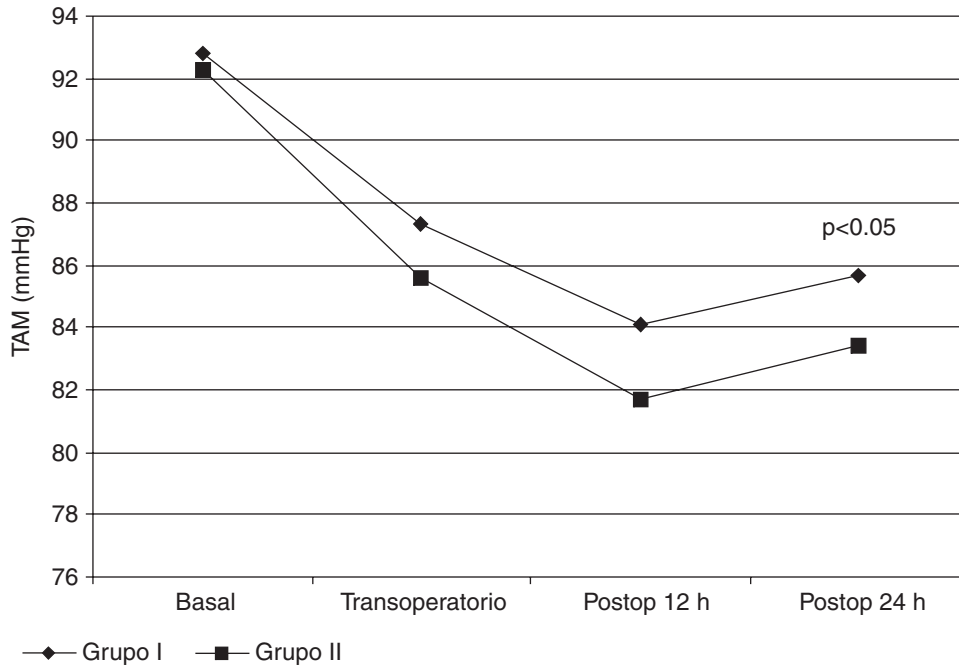


Figura 2. Comportamiento de la tensión arterial media.

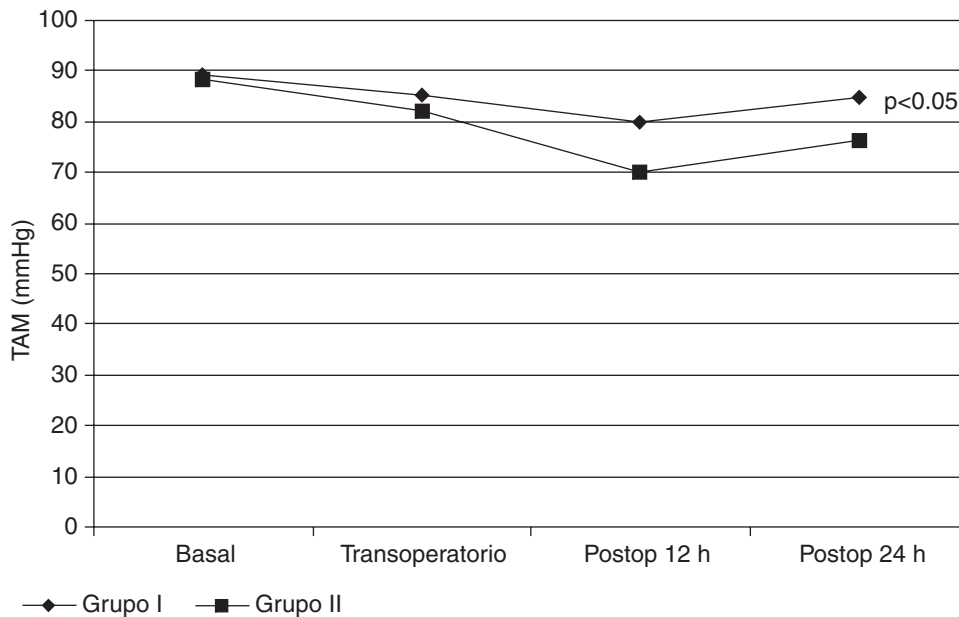


Figura 3. Comportamiento de la frecuencia cardíaca.

Entre los efectos adversos presentados, la hipotensión postural ocupó un 11.6%, síntoma reportado en estudios realizados por Rostaing et al⁽²¹⁾, describiéndolo como un fenómeno transitorio y es de mucho mayor grado cuando es administrado a nivel torácico.

Sanldler⁽²²⁾, Samsó⁽²³⁾, Eisenach⁽²⁴⁾ y otros autores, han reportado sedación, especialmente durante las primeras 24-

48 horas, mientras que la depresión respiratoria no es asociada generalmente con su administración, pero ha habido casos de desaturación de oxihemoglobina mientras duermen con ronquido, con bolos por encima de 300 µg. En nuestro estudio se presentó sedación en el 19.3%. En conclusión, consideramos que la analgesia obtenida con ambos fármacos fue satisfactoria, a pesar de los efectos secundarios presentados.

REFERENCIAS

1. Karanikolas M, Swarm AR. Tendencias actuales en el tratamiento del dolor peri-operatorio. Rock P Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. McGrawHill-Interamericana, México, D.F. 2000:547-570.
2. Ashburn AM, Ready LB. En: Loeser DJ, Butler SH, Chapman R, Turk CD. *Bonica's Management of pain*. 3er. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA 2001:765-777.
3. Lang DJ. Perspectives in Pain Management. *Crit Care Med* 1999;15.
4. Pain Management. 51st Annual Refresher Course Lectures. ASA San Fco. 2000.
5. Schwartz AJ. Future Challengers in Anesthesia-Based Acute Postoperative Pain Management ASA San Fco. 2000.
6. Ready LB. Acute perioperative pain. En Miller RD (Ed). *Anestesia*, 5a. Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2328-2334.
7. Frederick M, Perkins and Henrik Kehlet. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1123-33.
8. Collet BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesthesia* 2001;87:133-43.
9. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br Journal Anaesthesia* 2001;87:73-87.
10. Sandler AN, Benumof JI. Conceptos actuales en el control del dolor agudo. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica; 1992:337-353.
11. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998;279:1877-1882.
12. Filbert M, Wary B. The evaluation of the pain of the cancer in the old men with deficiencies cognitive: Validation of the scale: DOLOPLUS. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:12.
13. Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, Fulfaro F. Factors influencing the opioid response in advanced cancer patients with pain followed at home: the effects of age and gender. *Support Care Cancer* 2000;8:123-30.
14. Desbiens NA, Wu AW. Pain and suffering in seriously ill hospitalized patients. *J Am Geriatrics Society* 2000;48:S183-186.
15. Ferrell BA. Pain evaluation and management in the nursing home. *Ann Intern Med* 1995;123:681-687.
16. Gagliese L, Melzack R. Chronic pain in elderly people. *Pain* 1997;70:3-14.
17. Maze M, Tranquilli W. Alpha 2 adrenoreceptor agonist. Defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology* 1991;74:581-605.
18. Ramirez-Guerrero A, Diego G, Mille E, Clemenceau P, Plancarte R. Analgesia postoperatoria epidural con clonidina. *Rev Mex Anest* 1991;14:15-18.
19. De Dock, Crochet C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993;79:525-531.
20. Ramirez-Guerrero A, Burkle-Bonecchi J, Cáliz-Perato E. Experiencia con el uso de clonidina con o sin meperidina por vía epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest* 1994;17:165-169.
21. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991;75:420-425.
22. Sandler A. The role of clonidine and alpha 2-agonists for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1191-1194.
23. Samsó E, Lallés J, Pol O, Gallart L, Puig MM. Comparative assessment of the anesthetic and analgesic effects of intramuscular and epidural clonidine in humans. *Can J Anesth* 1996;43:1195-1202.
24. Eisenach JC, Marc De Koch, Klimscha W. Alpha 2 Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia. *Anesthesiology* 1996;85:655-674.

