

"CLONIDINA + BUPIVACAINA POR VIA PERIDURAL"

Dr. Costa Lostaunau Fernando
Dra. Guevara Romero Martha
Dr. Policarpio Mancilla Luis
Dr. Rojas Castañeda Francisco

INTRODUCCION

Lamotte, Pert y Snyder establecieron bien que la principal localización de receptores opioides es a nivel del área gris acuoductal, piso del IV ventrículo y médula espinal (1,8,10). Aghadjanian y Redmond mostraron una muy alta densidad de receptores α adrenérgicos en la misma área (6,8), el Locus Ceruleus parece ser una vía central estrechamente conectada a neurotransmisores mayores (6,8).

La analgesia producida por opioides por vía epidural, intratecal o intraventricular puede acompañarse por prurito, náuseas, vómitos, depresión respiratoria tardía, desarrollo de tolerancia, y a alta dosis hiperestesia (1,6,10). Por consiguiente, los efectos adversos que se asocian a la analgesia opioidea conllevaron a la búsqueda de nuevas alternativas. Así se estudiaron a los agonistas α adrenérgicos por vía intraventricular, peridural e intratecal, las cuales dan analgesia independiente a receptores opioides (1,6,10); sin producir prurito,

náuseas, vómitos, depresión respiratoria y no hay tolerancia (10,7) y puede ocurrir sedación, hipotensión y bradicardia cuando se usa la vía intratecal, pero no hipotensión cuando se usa la vía epidural (10).

La clonidina, agonista α_2 y α_1 adrenoreceptor, se ha demostrado en animales y humanos que produce analgesia igual o superior a los opioides cuando es dado parenteralmente, intratecal, epidural o intraventricular (4,3,6,10,15), y disminuye los requerimientos narcóticos o anestésicos generales inhalatorios cuando se usa parenteralmente (3,4,5,16,15).

La potencia relativa de los agonistas opioides y α_2 adrenérgicos depende de la ruta de administración. En humanos la clonidina es 10 a 20 veces más potente que la morfina en aliviar el dolor siguiendo a la inyección intratecal y 33 veces más potente seguida a la inyección epidural (7,10).

La clonidina tiene propiedades va-

soactivas cuando se da parenteralmente, produciendo hipertensión pasajera, seguida de hipotensión. Se conoce que la clonidina es α_1 y α_2 adrenérgica, a predominio <2 en el sistema vascular, los receptores <2 post simápticos producen vasoconstricción en la musculatura lisa vascular y parece ser responsable de la hipertensión transitoria observada con la clonidina parenteral (4,6,9).

Trabajos en animales y humanos no han demostrado efectos neurotóxicos o depresores respiratorios después de la administración intratecal o epidural de clonidina (2,3,7,14).

Nosotros reportamos nuestra experiencia de clonidina, usado en combinación con bupivacaína administrada por vía epidural y evaluación de la latencia y duración de la analgesia, bloqueo motor y efectos colaterales.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en el HNERM durante los meses de octubre y noviembre de 1988, y se consideraron un grupo de 37 pacientes programados para cirugía electiva o de emergencia, en los cuales fue posible realizar el procedimiento quirúrgico mediante anestesia peridural.

Todos los pacientes fueron premedicados con diazepam 10 mg. vía oral y/ o atropina 0.5 mg. IM ó EV, según criterio del anestesiólogo.

Se consideraron dos grupos, A y B. Los pacientes de ambos grupos recibieron bupivacaína 0.5% más clonidina 50 μg . (grupo A) ó 75 μg . (grupo B).

Después del control de funciones vitales y de canalizar vena periférica se procedió a infundir CINA 9% a razón de 10 ml/Kg prebloqueo epidural.

Se realiza el bloqueo epidural a nivel

de L2 - L3 con aguja de Thougy N° 17, y se utiliza la técnica de pérdida de resistencia para la ubicación del espacio epidural. El volúmen inyectado fue de 20 ml para todos los casos y se continúa con la administración EV de solución salina de acuerdo a los cambios hemodinámicos.

Se monitoriza FC, PA, FR, período de latencia, nivel de bloqueo de sensibilidad, grado de bloqueo motor, duración de la analgesia y del bloqueo motor.

El grado de bloqueo motor se evaluó de acuerdo a la escala de Bonica modificada del 0 al 4.

RESULTADOS

De acuerdo a estudios similares, la dosis a emplear depende de la edad, considerando a este parámetro menores de 50 años; La farmacodinámica cinética de las drogas de acuerdo a la edad.

La distribución con respecto al sexo, en este estudio demuestra que no es un factor determinante.

De acuerdo a la clasificación de la ASA, en este estudio, la mayor parte de pacientes corresponde a I, II, siendo necesario mayor estudio para ASA mayor de III.

En el presente estudio, los procedimientos donde más se ha empleado esta técnica son en cirugía gineco-obstétrica (cesárea-histerectomía) y urológica (prostatectomía), habiéndose empleado también en cirugía traumatológica, en donde la calidad de anestesia y analgesia post operatorias sean buenas.

En la mayoría de pacientes estudiados se observa que el período de latencia inicial es menor de 5 minutos y la latencia total menor de 10 minutos, comparado al uso de marcaína o

clonidina solas, en que la latencia es mayor.

De acuerdo al presente estudio se mejora el bloqueo motor cuando se usa clonidina-Bupivacaína. Este bloqueo es dosis dependiente de la clonidina, habiéndose observado un bloqueo motor prolongado (3 pacientes) con ese uso de dosis de 150 µg de clonidina (estos pacientes no fueron incluidos en el presente estudio).

La duración del boqueo motor con esta técnica es significativamente mayor con respecto al uso de bupivacaína sola (28%), lo cual nos induciría a recomendar para cirugía que requiera de mayor tiempo operatorio y de buena relajación muscular (traumatología, histerectomías, etc.).

La analgesia post operatoria con esta técnica, es dosis dependiente de clonidina.

DURACION DEL BLOQUEO MOTOR

TABLA I
DE ACUERDO A LA DOSIS DE CLONIDINA

HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN			
	50 ug		75 ug	
	Nº	%	Nº	%
1.5 - 3.0	10	58.82	7	35
3.5 - 5.0	5	29.41	9	45
MAYOR DE 5.5	2	11.76	4	20

TABLA II
DE ACUERDO AL TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS

HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN	
	Nº	%
1.5 - 3.0	17	45.95
3.5 - 5.0	14	37.84
MAYOR DE 5.5	6	16.21

PROMEDIO DE DURACION DEL BLOQUEO MOTOR

TABLA I
DE ACUERDO A LA DOSIS

TIEMPO HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN	
	50 Uug	75 ug
	3.56	4.0

TABLA II
DE ACUERDO AL TOTAL DE PACIENTES

HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN
	3.80

DURACION DE ANALGESIA

TABLA I
DE ACUERDO A LA DOSIS DE CLONIDINA

TIEMPO EN HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN			
	50 ug		75 ug	
	Nº	%	Nº	%
3 - 5.5	8	47.06	8	40.0
6 - 8.5	7	41.18	6	30.0
MAYOR 9.0	2	11.76	6	30.0

TABLA II
DE ACUERDO AL TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS

HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN	
	Nº	%
3 - 3.5	16	43.24
6 - 8.5	13	35.14
MAYOR DE 9	8	21.62

PROMEDIO DE DURACION DE ANALGESIA

TABLA I
DE ACUERDO A LA DOSIS DE CLONIDINA

TIEMPO HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN	
	50 ug	75 ug
	6.71	6.88

TABLA II
DE ACUERDO AL TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS

TIEMPO HORAS	CLONIDINA + BUPIVAN
	6.80

DISTRIBUCION DE LATENCIA INICIAL

TIEMPO EN MINUTOS	CLONIDINA + BUPIVAN					
	PARCIAL				TOTAL	
	50 ug		75 ug			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2 - 3	4	23.53	9	45	13	35.14
4 - 5	11	64.71	9	45	20	54.05
6 - 7	2	11.76	2	10	4	10.81

DISTRIBUCION DE LATENCIA TOTAL

TIEMPO EN MINUTOS	CLONIDINA + BUPIVAN					
	PARCIAL				TOTAL	
	50 ug		75 ug			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
7 - 8	1	11.76	7	35	9	24.32
9 - 10	10	58.82	8	40	18	48.65
MAYOR 10	5	29.42	5	25	10	27.03

PROMEDIO DE LATENCIA

	CLONIDINA + BUPIVAN	
	50 ug	75 ug
LATENCIA INICIAL	4.35 minut.	3.95 minut.
LATENCIA TOTAL	10.06 minut.	10.00 minut.
PROMEDIO TOTAL	INICIAL: 4.14	TOTAL: 10.03

DISTRIBUCION DE ACUERDO AL ASA

A S A	CLONIDINA + BUPIVAN					
	PARCIAL				TOTAL	
	50 ug		75 ug			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
I	7	41.18	14	70	21	56.76
II	9	52.94	6	30	15	40.54
III	1	5.88	-	-	1	2.70
IV	-		-	-	-	-
V	-		-	-	-	-

DISTRIBUCION DE ACUERDO AL PROCEDIMIENTO

A S A	CLONIDINA + BUPIVAN					
	PARCIAL				TOTAL	
	50 ug		75 ug			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Prostatectomias	3	17.65	1	5	4	10.81
Cesareas	7	41.18	8	40	15	40.54
Herniorrafias	1	5.88	1	5	2	5.41
Histerectomia Abdominal	-	-	4	20	4	10.81
Miomectomia Uterina	-	-	1	5	1	2.70
Safenectomia Bilateral	-	-	2	10	2	5.41
Apendicectomias	1	5.88	3	15	4	10.81
Marshall-Marchetti	1	5.88	-	-	1	2.70
Osteosíntesis de Femur	2	11.76	-	-	2	5.41
Osteosíntesis de Tibia	1	5.88	-	-	1	2.70
Fistulectomia Perianal	1	5.88	-	-	1	2.70

DISTRIBUCION DE ACUERDO A EDAD

EDAD EN AÑOS	CLONIDINA + BUPIVAN			
	50 ug		75 ug	
	Nº	%	Nº	%
17 - 24	1	5.88	1	5
24 - 31	4	23.53	7	35
31 - 38	2	11.76	4	20
38 - 45	3	17.65	5	25
45 - 52	1	5.88	2	10
52 - 59	2	11.76	-	-
59 - 66	4	25.53	1	5
TOTAL	17		20	

PROMEDIO DE EDAD

EDAD AÑOS	PARCIAL		TOTAL
	50 ug	75 ug	
	43.14	35.90	39.23

DISTRIBUCION DE ACUERDO AL SEXO

SEXO	CLONIDINA + BUPIVAN			
	50 ug		75 ug	
	Nº	%	Nº	%
FEMENINO	9	52.94	16	80
MASCULINO	8	47.06	4	20

CUADRO DE COMPLICACIONES

TABLA I
DE ACUERDO A LA DOSIS DE CLONIDINA

	ASA	CLONIDINA + BUPIVAN			
		50 ug		75 ug	
		Nº	%	Nº	%
Bradicardia	I	1	5.88		
	II	4	23.53	2	10.0
	III	1	5.88		
Hipotensión	I				
	II	1	5.88		
	III				
Nausea	I			1	5
	II	1	5.88		
	III				

DISCUSION

En este estudio nosotros describimos el uso de clonidina-bupivacaína epidural para anestesia y analgesia post operatoria.

Los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 están presentes en el asta dorsal de la médula espinal (10), y ambos agonistas α_1 y α_2 producen analgesia cuando se dan por vía epidural o intratecal (10). Ya que la clonidina es un agonista adrenérgico α no específico a altas dosis (10), podría producir analgesia por su mecanismo adrenérgico α_1 ó α_2 . Desde que los antagonistas α_2 pero no α_1 , son preferentemente efectivos para revertir la analgesia producida por la administración de clonidina por vía epidural o intratecal, la administración de un agonista α_2 adrenérgico, por vía epidural o intratecal, produce analgesia por

inhibición de la liberación de sustancia P, en la médula espinal (3, 10, 11, 17, 18).

Los agonistas α_2 adrenérgicos ejercen acciones opuestas sobre el umbral doloroso, dependiendo de la ruta de administración: En médula espinal y cavidad peritoneal, ellos elevan el umbral doloroso, mientras que en el tronco cerebral lo disminuye (10). En humanos la inyección de clonidina 100mgr. EV produce anti analgesia, mientras una dosis mayor (200 mgr.) produce analgesia (10, 11).

La acción epidural de clonidina produce analgesia por acción local, y sedación por acción central, la cual no es revertida por pequeñas dosis de antagonistas α_2 adrenérgicos epiduralmente (10, 23).

Seguido a la inyección EV, drogas

liposolubles inicialmente son concentradas, luego redistribuidas fuera del tejido neural, produciendo un efecto breve pero intenso (10). Este puede explicar la potencia analgésica equivalente, seguido a la inyección EV comparado a la administración epidural o intratecal de sufentanil en ratas, alfentanil en gatos y clonidina en ovejas (10). Sin embargo, la inyección epidural o intratecal de clonidina se deposita localmente y produce analgesia de mayor duración que la inyección EV (10).

Periféricamente, receptores α_2 adrenérgicos y opioideos están localizados postsinápticamente en la misma neurona, y no tienen efectos aditivos. En contraste los receptores opioideos espinales son primariamente presinápticos, y pueden por lo tanto ser sinérgicos con los receptores α_2 adrenérgicos post sinápticos en inhibir la transmisión de estímulos sensoriales.

La clonidina tiene potente efecto analgésico cuando se dá por vía epidural, intratecal, EV, intraventricular ó intraperitoneal (6, 10, 18). Esta analgesia es independiente de la estimulación de receptores opioideos, y no son revertidos por naloxona (3, 6, 12, 16). El efecto analgésico de clonidina y norepinefrina es revertido por antagonistas α_2 tales como yohmbina, tolazolina, fentolamina y piperoxan. Además este efecto no se revierte con vasodilatadores (3, 10).

La analgesia producida por clonidina epidural no se asocia con depresión respiratoria, bloqueo sensorial o motor, hipotensión o neurotoxicidad (12, 14, 17, 18, 20). La disminución del flujo sanguíneo medular es dosis dependiente (1-5 mg/kg de clonidina puede producir disminución del flujo sanguíneo medular no tolerable) 12, 14, 17, 18, 20).

La duración del bloqueo motor y sensorial de la bupivacaína asociado a agonista α adrenérgicos (clonidina-

epinefrina) por vía epidural, se explica por un mecanismo estimulador α_2 adrenérgico post sináptico en los vasos espinales, la cual previene la vasodilatación que ocasiona los anestésicos locales en el canal medular, y por lo tanto disminuye su eliminación (6, 10, 12, 18).

La disminución de FC que se observa en el presente estudio se explica por efecto cardíaco directo o por acción vagotónica (agonismo α_2 pre sináptico) (12, 20), y la hipotensión podría explicarse por bradicardia, efecto en centro vasomotor o por acción directa de inhibición del flujo simpático preganglionar. Estos efectos pueden deberse también a la acción sinérgica de la bupivacaína epidural (10, 12, 19).

La latencia inicial y total de bupivacaína 0.5% epidural, es de 5.8 y 18.2 minutos, respectivamente (21). En nuestro estudio observamos que al asociar clonidina la latencia inicial y total disminuyen dependiendo de la dosis administradas. Además, la duración del bloqueo motor y la analgesia se prolongan al usarse clonidina con bupivacaína, como se aprecia en los cuadros respectivos.

CONCLUSIONES

1. Disminución de la latencia inicial y total de la bupivacaína epidural.
2. Se mejora la calidad anestésica (bloqueo motor más intenso) y podría usarse en pacientes donde se requiere un buen bloqueo motor (Traumatología, histerectomías, etc.).
3. Prolonga la duración de la analgesia post operatoria.
4. No efectos indeseables mayores: Depresión respiratoria, neurotoxicidad y reacciones adversas opioideos.

BIBLIOGRAFIA

1. COUSING M.J., MATHER L.E.: Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61: 276-310, 1984.
2. YAKSH T.L., HARTY G.J., ONOFRIO B.M.: High doses of spinal morphine produce a nonopiate receptor mediated hyperesthesia: Clinical and Theoretic implications.
3. TAMSEN A., GORDH T.: Epidural clonidine produce analgesia *Lancet* 2: 231-232, 1984.
4. JOAN W. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary by-pass surgery. *Anesthesiology* 67: 11-19, 1987.
5. GHIGNONE M., CALVILCO O., QUINTIN L.: Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 67: 3-10, 1987.
6. MENSINR F.J., KOZODY R., KEHLER C.: Dose repóne relationship of clonidine in tetracaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 67: 717-721, 1987.
7. COOMBS D.W., SAUNDERS RL, LACHANCE D., SAVAGES, RAGNARSSON T.S., JENSEN L.E.: Intrathecal morphine tolerance: Use of clonidine and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 62: 358-363, 1985.
8. DEVAUX C.B., FREGER P. GODLEWSKI J.: Potentiation of opiates administered by the intraventricular route: *New Aspects of Regional Anesthesia* 4 Pg. 122-127, 1986 - Germany.
9. LANGER S.Z., HICKS P.E.: Physiology of the sympathetic nerve ending. *Br. Journal Anesth.* 56: 689-700, 1984.
10. EISENACH J.L., DEWAN D.M., ROSE J.C., ANGELO J.M.: Epidural clonidine produces anticonception but not hypotension in sheep *Anesthesiology* 66: 496-501, 1987.
11. COOMBS D.W., JENSEN L.B., MURPHY C.R.: Microdose intrathecal clonidine and morphine for post operative analgesia. *Anesthesiology* 67: 3A-A238, 1987.
12. EISENACH J.C., ROSE J.C., DEWAN D.M., GRICE S.C.: Effects of epidural clonidine in pregnant ewes. *Anesthesiology* 67: 3A-A448, 1987.
13. EISENACH J.C., ROSE J.C., DEWAN D.M., GRICE S.C.: Intravenous Clonidine Produces Fetal Hipoxemia. *ANESTHESIOLOGY* 67: 3A-A449, 1987.
14. GRICE S.C., EISENACH J.C.: Hemodynamic and spinal cord blood flow effects of epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 67: 3A-219A, 1987.
15. EISENACH J.C.: Intravenous clonidine produce hipoxemia. *Anesthesiology* 67: A-A49, 1987.
16. RAYBOULD. D., BLOOR B.C., MCINTEE D.F.: Naloxone reverses the potentiation of inhalational anesthesia and hemodynamic changes induced by the acute administration of clonidine. *Anesthesiology* 67: 3A-A392, 1987.
17. CROSBY G., RUSSO B.A.: The spinal blood flow effect of subarachnoid clonidine. *Anesthesiology* 67: 3A-A417, 1987.
18. GORDH T., FEUR A/, NORLEN R.: Effect of epidural clonidine on spinal cord blood flow and regional and central hemodynamics in pigs. *Anesth. Analg.* 65: 1312-1318, 1986.
19. FLACRE J., BLOOR B., WONG D.: Effect of clonidine upon hiperadrenergic responses and narcotic requirements in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 65: 3A-A16, 1986.
20. EISENACH J., ROSE J., DEWAN D.: Epidural clonidine anticonception in sheep. *Anesthsiology* 65: 3A-A192, 1986.
21. BROMAGE P.: *Analgesia epidural*. Salvat Editores S.A., 1985.