

"FENTANYL EPIDURAL VS CLONIDINA EPIDURAL EN LA ANALGESIA POSTOPERATORIA"

AMELIA ARTETA A. *
CARIDAD CASTILLO M.*
HUGO MARROQUIN V. **
RAUL ARTETA A. ***.

RESUMEN

Para comparar la eficacia analgésica y efectos colaterales de Fentanyl epidural (FE) vs Clonidina epidural (CE) en el post-operatorio, se estudiaron 20 pacientes ASA I-II que se recuperaban de cirugía de abdomen y miembros inferiores y posteriormente fueron divididos al azar en grupos de 10.

El grupo de FE recibió 100pg de Fentanyl, el grupo de CE recibió 150pg de Clonidina. Se evaluó la analgesia, sedación, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y presencia de efectos colaterales por un período de 5 horas.

La analgesia fue evaluada usando una escala analógica visual (VAS). El máximo alivio de dolor según VAS fue 91.88% para FE y 88% para CE, el tiempo

de inicio de analgesia fue de 4.9' para FE y 13.6' para CE ($p < 0.05$), el tiempo de duración de analgesia para FE fue 162.4' vs. 178.2' para CE ($p > 0.05$); el promedio de tiempo de analgesia satisfactoria (VAS > 50%) fue de 156.2' para FE (en el intervalo de 8' a 110') y 167.9' para CE (en el intervalo de 15 a 210') ($p > 0.05$).

La presión arterial media (PAM) disminuyó en ambos grupos, en el grupo de FE la disminución no fue significativa en todo el estudio ($p < 0.05$), en el grupo de CE fue estadísticamente significativa a partir de los 30' ($p > 0.05$), pero, clínicamente la variación no fue significativa, sólo un paciente requirió tratamiento.

La frecuencia cardíaca (FC) antes del estudio fue semejante en ambos grupos, con FE no hubo cambio en la FC, con CE se observó disminución en la FC. Se encontró diferencia significativa

Estudio realizado en el Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Nacional Guillermo Almenara I. - IPSS

* Médico Residente de Anestesiología H.N.G. Almenara I.

** Médico Residente de Cirugía General H.N. E. Rebagliati M.

*** Consultor de análisis estadístico.

($p < 0.05$) entre la FC del grupo de FE con el de CE a partir de los 150' en adelante, sin embargo la disminución de la FC en el grupo de CE no fue clínicamente significativa.

La frecuencia respiratoria (FR) no sufrió cambios significativos en ambos grupos.

La sedación fue mayor en el grupo de CE que en el de FE desde los 30' hasta el final del estudio. Sólo fue significativa la diferencia ($p < 0.05$) de los 35' a los 55'.

No se observaron efectos colaterales importantes en ambos grupos.

Se concluye que la Clonidina epidural es una alternativa de analgesia a ser usada en los pacientes post-operados, produce similar analgesia de similar duración y mejor sedación, en comparación con el Fentanil epidural; sin producir cambios hemodinámicos significativos, ni efectos colaterales importantes.

INTRODUCCION

Los opioides son drogas comunmente usadas para el control del dolor postoperatorio porque producen profunda analgesia, pero además efectos colaterales como depresión respiratoria, prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria y desarrollo de tolerancia^(1,2).

El descubrimiento de otros mecanismos capaces de producir analgesia a nivel espinal a abierto el interés por la aplicación clínica de la administración intratecal y epidural de sustancias no opioides, tales como los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 (Clonidina)^(3,4).

Estudios experimentales⁽⁵⁾ han demostrado que la administración intratecal de Clonidina, un compuesto imidazolino, agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_2 con una proporción de selectividad α_2 / α_1 de 200/1, es

capaz de elevar el umbral nociceptivo durante la estimulación dolorosa. Su actividad agonista α_2 a nivel central es utilizada hace más de dos décadas para el tratamiento de la hipertensión arterial⁽⁴⁾.

Cuando Clonidina es administrada por vía sistémica, espinal o epidural produce potente analgesia que puede ser antagonizada por agentes bloqueadores α_2 (Yohimbina)^(6,7), pero no por la Naloxona lo que sugiere que su acción analgésica es independiente del sistema opioide endógeno y es debida a la acción sobre los receptores α_2 adrenérgicos en las astas dorsales de la médula espinal. El mecanismo de acción de la Clonidina es probablemente debido a la activación postsináptica de las vías descendentes inhibitorias que hacen sinapsis en las neuronas sensitivas en las astas dorsales de la médula espinal, además por la vía espinal inhiben la liberación de la sustancia P. mediador del dolor en respuesta al estímulo noxiico^(2,8).

Estudios realizados consideran a la Clonidina tan potente como los narcóticos; comparando Clonidina y Morfina por vía epidural, 150 μg de Clonidina producen una analgesia tan efectiva como 5 mg de Morfina⁽⁴⁾, otros la consideran 10 a 60 veces más potente en analgesia que la Morfina⁽⁷⁾.

Por lo tanto Clonidina sería una alternativa en el alivio del dolor postoperatorio de pacientes que requieren analgesia, libre de los efectos colaterales de los opioides.

En el presente estudio comparamos el alivio del dolor postoperatorio y efectos colaterales de dosis únicas por vía epidural de Clonidina vs Fentanil (opioide 100 veces más potente que la Morfina)⁽⁹⁾, con el propósito de investigar si la eficacia analgésica de la Clonidina es similar a la de los opioides y poder considerarla como equivalente en el manejo del dolor postoperatorio.

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 20 pacientes ASA I-II durante el postoperatorio inmediato de cirugía de abdomen y miembros inferiores. Los pacientes previamente tratados con Clonidina, alfa metil dopa ó betabloqueadores fueron excluidos del trabajo. A todos los pacientes se les colocó un cateter epidural a nivel L1-L2, L2-L3 ó L3-L4 y se usó como anestésico Xilocaína 2% sin epinefrina ó Bupivacaína 0.5% sin epinefrina. Los pacientes que recibieron analgesia complementaria por vía EV fueron excluidos del trabajo.

Antes de empezar el estudio los pacientes se habían recuperado completamente del bloqueo sensitivo y motor inducidos por la anestesia administrada. La recuperación del bloqueo sensitivo se evaluó mediante el test del pinchazo, considerándose recuperación completa cuando el paciente fue capaz de percibir el estímulo. El bloqueo motor se evaluó usando la Escala de Bromage:

- 1) Incapaz de mover pies o rodillas.
- 2) Capaz de mover solo los pies.
- 3) Capaz de mover rodillas.
- 4) Capaz de flexionar completamente rodillas y pies.

se consideró recuperación completa del bloqueo motor cuando la Escala de Bromage era 4.

Los pacientes se encontraban totalmente despiertos cuando se inició el estudio. Se explicó a cada paciente para que calificase su dolor usando una escala analógica visual (VAS) graduada de 0 a 10, siendo 0=ausencia de dolor y 10=máximo dolor.

Se asignaron al azar 10 pacientes para recibir 150µg de Clonidina epidural (dosis para alivio de dolor postoperatorio)⁽⁴⁾, aproximadamente 2µg/kg de peso, en una solución isotónica que contenía 15µg/ml, volumen 10ml.

Otro grupo de 10 pacientes recibió 100µg de Fentanyl epidural en una solución isotónica de 10µg/ml, volumen 10 ml.

Se observó a los pacientes de cerca para detectar efectos colaterales importantes, como exceso de sedación, retención urinaria, sequedad de boca, hipotensión ó bradicardia.

La evaluación terminó cuando el paciente presentó nuevamente dolor administrándose 1 ampolla IM de otro analgésico.

Se consideraron 5 variables para la evaluación: 1) alivio del dolor, 2) presión arterial, 3) frecuencia cardíaca, 4) frecuencia respiratoria y 5) sedación; además de la presencia de efectos colaterales; en los siguientes intervalos de tiempo: 5', 10', 15', 30', y luego cada 30 minutos hasta los 300 minutos. Se evaluó el efecto analgésico de cada droga de acuerdo al porcentaje de alivio de dolor después de la administración epidural, con la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Score inicial (VAS)} - \text{Score EP (VAS)}}{\text{Score inicial (VAS)}}$$

$$\text{Score inicial (VAS)}$$

donde el Score inicial (VAS) es el valor registrado antes de la administración epidural de las drogas y el Score EP (VAS) representa la escala de dolor para cada paciente en los tiempos señalados luego de la administración epidural de la droga.

La presión arterial fue medida con esfigmomanómetro; para efectos de promedio se calculó la presión arterial media (PAM) usando la fórmula: $PAM = PD + 1/3(PS - PD)$, donde PD es presión diastólica y PS es presión sistólica. La frecuencia cardíaca se cuantificó con estetoscopio precordial y la frecuencia respiratoria por conteo de los movimientos inspiratorios.

La sedación se cuantificó usando la siguiente escala: 0= muy exitado, 1= alerta, tenso e inquieto, 2 = sedado, pero no dormido, con los ojos abiertos, 3 = ojos abiertos y somnoliento para el observador, 4 = ojos cerrados, se queja de sueño, 5 = somnoliento, casi no responde al estímulo verbal.

Los efectos colaterales y su tratamiento fueron definidos como sigue:

a) hipotensión como una disminución mayor o igual al 30% de los valores de la presión sistólica inicial, recibiendo infusión endovenosa de fluidos y si fuese necesario 2mg de Clorhidrato de Etilerfina EV;

b) la bradicardia fue definida como una frecuencia cardíaca menor de 50 por minuto y tratada con 0.25mg EV de Sulfato de atropina. Cuando se usó atropina ó etilerfina los datos de frecuencia cardíaca y presión arterial posteriores fueron excluidos de los resultados hemodinámicos.

Los siguientes medicamentos fueron usados en el estudio: Clorhidrato de Clonidina (Boehringer Ingelheim) y Citrato de Fentanyl (Abbott).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El trabajo estadístico se realizó tomando el promedio de las variables monitorizadas en el grupo de pacientes bajo el efecto de cada una de las drogas usadas (fentanyl y clonidina) para determinados tiempo (5', 10', 15', 30', 45', 60' y luego cada 30' hasta los 270'), se comparó los cambios que producía una droga con respecto a la otra en cada intervalo de tiempo evaluado y se evaluó si el cambio era significativo o no. Para el análisis se consideró cambio significativo cuando $p < 0.05$ y si $p > 0.05$ entonces el cambio no fue significativo.

Los modelos utilizados fueron:

Comparación de datos estadísticos:

Con la t-student y la F=Fisher, con el primero calculamos el p y el segundo para

asegurar o descartar el uso de la t-student.

Aletoriedad de las observaciones:

Para el cálculo de p usamos la prueba U de Mann-Whitney cuando la t-student no se podía aplicar.

La edad promedio del grupo de pacientes en quienes se le administró fentanyl fue 60.7 años y el grupo de clonidina fue 49.5 años ($p > 0.05$).

Para la presión arterial (PA) la comparación se realizó entre la PA inicial y la PA en cada intervalo de tiempo evaluado, una vez administrada la droga.

RESULTADOS

Los dos grupos de estudio fueron semejantes en cuanto a edad y sexo:

	Edades	Sexo
Grupo FE	60.7 años	5M/5F
Grupo CE	49.5 años	6M/4F

El máximo alivio del dolor según VAS fue de 91.88% en el grupo FE, discretamente mayor que el grupo CE en que fue 88%, sin embargo al comparar las curvas de % de alivio de dolor en los puntos señalados en el gráfico 1(*) no se observa diferencia significativa ($p > 0.05$).

El tiempo de duración de la analgesia fue ligeramente mayor para CE, 178.2' en promedio, mientras que para FE fue de 162.4', esta diferencia no fue significativa ($p > 0.05$); el promedio de tiempo de analgesia satisfactoria (VAS > 50%) fue mayor para CE, 167.9' en el intervalo de 15' a 210', en comparación con 156.2' para FE en el intervalo de 8' a 110', esta diferencia no fue significativa ($p > 0.05$):

	VAS score inicial	% alivio VAS	Duración acción
Grupo FE	5.8	91.88	162.4'
Grupo CE	5.9	88.00	178.2'

La PAM (gráfico 2) disminuyó en ambos grupos, habiendo sido esta disminución no significativa en el grupo FE durante todo el estudio. Mientras que en el grupo CE hubo un cambio significativamente estadístico ($p < 0.05$) a partir de los 30' en adelante, pero esta variación no fue clínicamente importante, un solo paciente requirió tratamiento con administración de fluidos y 2 mg de etilefrina.

La frecuencia cardiaca (gráfico 3) antes del estudio fue semejante en ambos grupos. El grupo de FE no mostró cambios significativos de esta variable en el tiempo estudiado, en el grupo de CE se observó disminución de la FC. Al comparar ambas drogas la diferencia fue significativa ($p < 0.05$) a partir de los 150'. Sin embargo, la disminución de la FC en el grupo de CE clínicamente no fue significativa, en ningún paciente se requirió tratamiento.

En cuanto a la frecuencia respiratoria (gráfico 4) no se observaron cambios importantes.

La sedación (gráfico 5) fue mayor en el grupo CE de los 30' en adelante, habiendo sido significativa la diferencia ($p < 0.05$) entre los 35' y 55', a favor de CE.

DISCUSION

Los hallazgos del presente estudio sugieren que una dosis única de CE de 150 μg (aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{kg}$) provee analgesia satisfactoria de corta duración en pacientes que se recuperan de cirugías de abdomen y miembros inferiores comparables con Fentanyl.

Como los métodos de evaluación del dolor post-operatorio requieren de la cooperación de los pacientes nos aseguramos que estos no estuvieran bajo sedación y recuperados completamente de los efectos de los anestésicos.

La clonidina produce analgesia por acción sobre los α_2 receptores del asta

dorsal en la médula espinal modulando el impulso nociceptivo aferente o su transmisión a centros superiores^(4,6).

Por otro lado, los opioides regulan la información nociceptiva en forma directa sobre la médula espinal, donde la acción es mediada por los receptores opioides específicos resultan en una analgesia selectiva sin bloqueo motor ni simpático^(9,10).

Dado que ambas drogas actúan en diferentes niveles se esperaba que potencien su acción analgésica, lo que ha sido demostrado en diferentes estudios^(5, 11, 12, 13, 14), mientras otros investigadores no obtienen este efecto⁽¹⁵⁾, creemos que esto puede estar en relación al uso de bajas dosis de Clonidina útiles para la liberación del dolor post-operatorio, en rangos de $100 \mu\text{g}$ a $900 \mu\text{g}$ ⁽⁴⁾.

CE ha demostrado efecto analgésico en dolor post-operatorio^(2,8, 11, 16, 17, 22), en dolor neurogénico^(18,19) y es de beneficio en los pacientes con dolor crónico que son tolerantes a opioides^(18,20). Además, Clonidina por las vías intratecal, parenteral, oral y transdermal también han demostrado ser efectivas en el alivio del dolor^(31, 32, 33, 34); sola o combinada con anestésicos^(32, 35) o narcóticos^(11, 12, 13, 14), y no retarda la recuperación de la anestesia cuando es usado en la pre-medicación anestésica⁽³⁶⁾.

El manejo de seguridad para la administración de Clonidina epidural e intratecal ha sido establecido primero en estudios en animales y posteriormente en pacientes con cáncer terminal o dolor post-operatorio^(17, 23, 29, 30).

Otros estudios han reportado que Clonidina, incluso a dosis de $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ no provee analgesia satisfactoria, ni disminuye la necesidad del uso de analgésicos complementarios después de laminectomía o toractomías⁽²¹⁾. Esta aparente discrepancia de resultados podría

estar en relación con la intensidad del dolor (score VAS inicial) que como se sabe es alta en estos tipos de cirugía. En los pacientes de nuestro estudio el Score VAS de inicio fue, en promedio, 6 y los resultados en porcentaje de alivio del dolor fueron satisfactorios.

A pesar que el dolor post-operatorio (agudo) no es modelo más apropiado para el estudio de los opioides, ni de Clonidina⁽⁹⁾, esta última produce una inhibición selectiva dosis dependiente de las fibras C (dolor crónico). Las fibras A δ y A β (dolor agudo-fibras rápidas) son inhibidas levemente por estos agentes. Ni la clonidina, ni los opiodes causan una significativa interrupción de la transmisión en estas fibras rápidas, esto ha sido evaluado por potenciales evocados somato-sensitivos⁽⁹⁾. Por otro lado, dolores muy agudos solo son aliviados por dosis mayores de 600ug, pero, estas pueden producir cambios hemodinámicos no aceptables⁽⁴⁾.

El menor período de latencia de FE (4.9') encontrado en el estudio en comparación con el de CE (13.6'), se explicaría por la gran liposolubilidad del Fentanyl. Otros estudios reportan para Clonidina inicios de acción que van entre 15' a 20' (1, 11, 12, 13, 16, 21, 22).

En cuanto a los parámetros hemodinámicos, en este estudio no se observaron cambios que fueran clínicamente significativos en las drogas estudiadas. Clonidina produce hipotensión y bradicardia por aumento de la actividad del sistema nervioso parasimpático y disminución de la actividad del sistema

nervioso simpático en el tronco cerebral y por inhibición del flujo simpático en la médula espinal^(4,8). La hipotensión es más significativa en los pacientes con historia de hipertensión arterial^(17,23) y en la presencia de hipovolemia. No se observó hipertensión en los pacientes estudiados, pero, esta podría ocurrir con dosis altas de Clonidina⁽⁴⁾. Una respuesta presora aumentada puede predisponerse cuando se administra 0.1mg/kg de efedrina endovenosa en pacientes que reciben Clonidina (μ g/kg) en la premedicación anestésica^(24, 25, 26). Esto parece ser causado por una sensibilidad aumentada del vasopresor a través de sus efectos α_2 adrenérgicos.

Se ha sugerido que depresión respiratoria mínima ocurre con clonidina^(4,7), otros han reportado lo contrario^(27, 28). Nosotros no observamos cambios significativos de la frecuencia respiratoria en ambas drogas.

El efecto sedante de Clonidina fue mayor que Fentanyl en nuestro estudio, pero solo se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los 35' y 55'. La presencia de sedación no afecto la medición del VAS por que los pacientes fueron capaces de medir su score de dolor cuando este fue requerido.

En conclusión CE es una alternativa de analgesia a ser usada en los pacientes post-operados, produce una analgesia de sillmar duración y mejor sedación, en comparación con FE; sin producir cambios hemodinámicamente significativos, ni efectos colaterales importantes.

Agradecemos a los DRs. G. Cruz U., Jefe del Departamento de Anestesiología y Reanimación HNGAI, O. Zamora P., Jefe del Servicio de Anestesiología-HNGAI y N. Román A., Jefe del Servicio de Reanimación-HNGAI, por el apoyo brindado para la realización del presente estudio.

TABLA 1

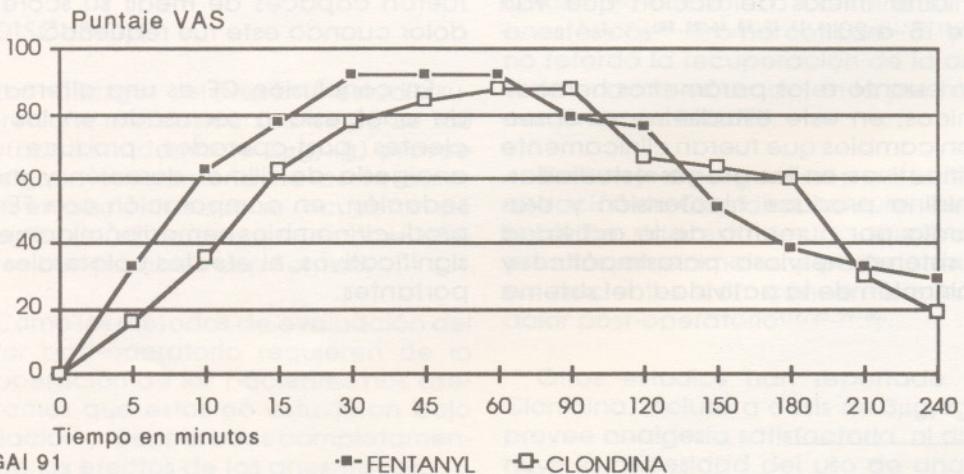
ESCALA ANALOGA VISUAL
% de alivio del dolor VAS

TIEMPO (min)	FENTANYL	CLONIDINA
0	00.00	00.00
5	33.19	16.29
10	63.52	35.84
15	78.15	63.43
30	91.88	78.24
45	91.88	83.83
60	91.88	88.00
90	78.90	88.00
120	76.40	66.79
150	50.98	63.06
180	39.79	60.20
210	33.66	30.66
240	29.66	19.91

HNGAI 91

GRAFICO 1

ESCALA ANALOGA VISUAL
% de alivio del dolor VAS



HNGAI 91

■ FENTANYL □ CLONIDINA

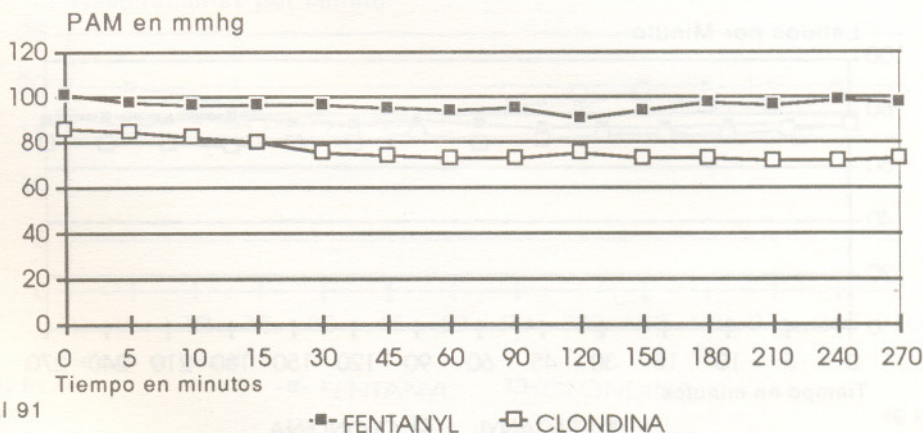
Curva de porcentaje de alivio del dolor seguido a la Administración de Fentanyl Epidura (FE) y Clonidina Epidural (CE). Al comparar las curvas FE vs CE. No hay diferencia significativa a los 10', 30', 90' y 120' ($p > 0.05$).

TABLA 2
PRESION ARTERIAL MEDIA
PAM promedio en tiempos evaluados

TIEMPO (min)	FENTANYL	CLONIDINA
0	101.11	86.00
5	98.15	85.50
10	97.41	83.00
15	97.41	80.17
30	96.67	74.66
45	94.81	74.81
60	94.07	72.67
90	95.18	73.34
120	91.04	74.67
150	93.70	73.00
180	98.15	73.00
210	97.41	72.67
240	98.89	72.84
270	98.70	73.50

HNGAI 91

GRAFICO 2
PRESION ARTERIAL MEDIA
PAM promedio en tiempos evaluados



HNGAI 91

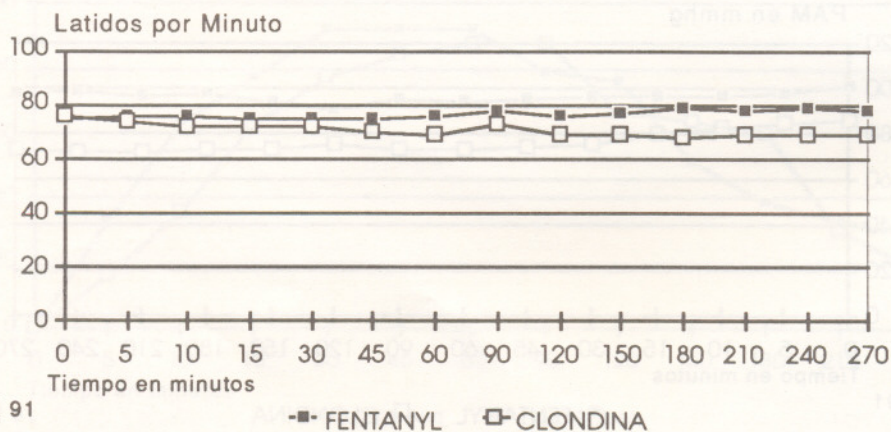
Curva de cambios en la presión arterial media (PAM) después de la administración de FE y CE. En el Grupo FE no hay cambio significativo ($p > 0.05$). En el grupo CE, hay cambio significativo ($p < 0.05$) a partir de los 30'.

TABLA 3
FRECUENCIA CARDIACA
F.C. promedio en tiempos evaluados

TIEMPO (min)	FENTANYL	CLONIDINA
0	75.11	76.40
5	76.00	74.80
10	76.00	72.20
15	75.56	72.00
30	75.56	72.00
45	75.56	72.00
60	75.11	70.80
90	78.78	73.20
120	76.44	68.80
150	77.78	68.80
180	79.56	68.60
210	78.67	68.80
240	79.78	69.20
270	78.67	69.20

HNGAI 91

GRAFICO 3
FECUENCIA CARDIACA
F.C. promedio en tiempos evaluados



HNGAI 91

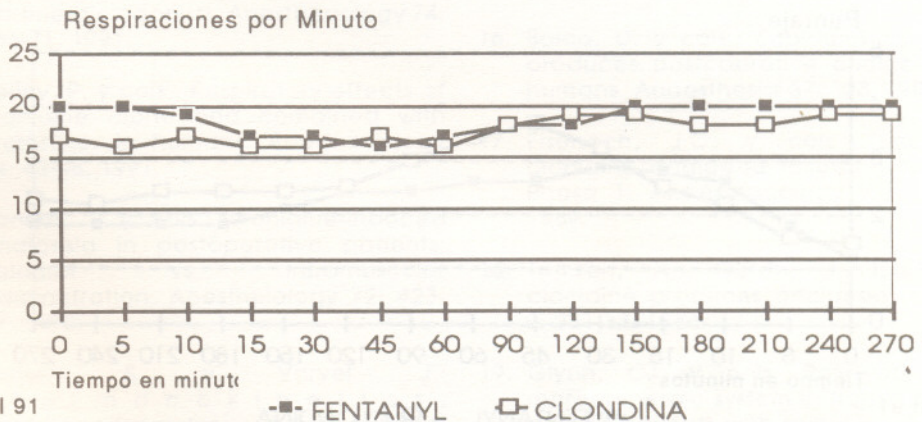
Curvas de Frecuencia Cardiaca (FC) vs. Tiempo (T), se aprecia diferencia significativa entre ambas curvas en los 4 puntos comparados a partir de los 150'.

TABLA 4
FRECUENCIA RESPIRATORIA
F.R. promedio en tiempos evaluados

TIEMPO (min)	FENTANYL	CLONIDINA
0	20.00	17.33
5	20.00	16.89
10	19.20	17.33
15	17.20	16.44
30	17.00	16.67
45	16.60	17.33
60	17.00	16.89
90	18.40	18.22
120	18.40	19.11
150	20.00	19.11
180	20.46	18.44
210	20.40	18.44
240	20.80	18.89
270	20.80	18.89

HNGAI 91

GRAFICO 4
FRECUENCIA RESPIRATORIA
F.R. promedio en tiempos evaluados



HNGAI 91

Curva de Frecuencia respiratoria (FR), no se encuentran diferencias significativas al ser comparados las curvas de FE con CE.

TABLA 5

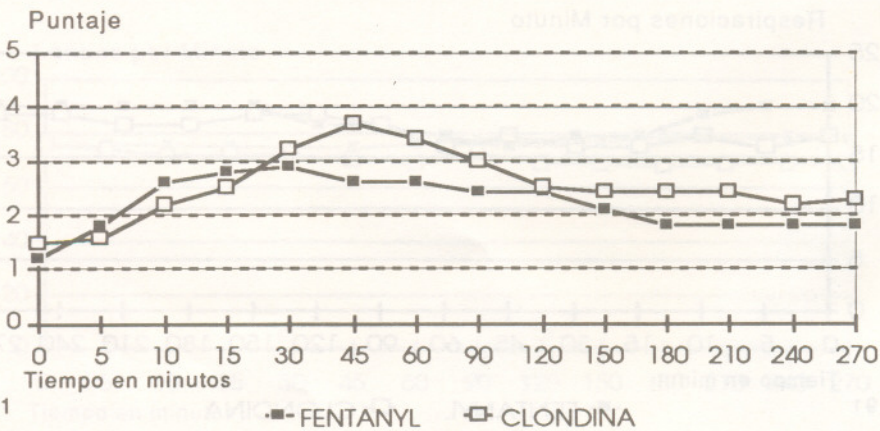
MONITOREO DE SENSORIO
Sensorio promedio en el tiempo

TIEMPO (min)	FENTANYL	CLONIDINA
0	1.2	1.5
5	1.8	1.6
10	2.6	2.2
15	2.8	2.5
30	2.9	3.2
45	2.6	3.7
60	2.6	3.4
90	2.4	3.0
120	2.4	2.5
150	2.1	2.4
180	1.8	2.4
210	1.8	2.4
240	1.8	2.2
270	1.8	2.3

HNGAI 91

GRAFICO 5

MONITORIO DE SENSORIO
Sensorio promedio en tiempos evaluados



HNGAI 91

En estas curvas de monitoreo de sensorio se aprecia que CE da una mayor sedación a partir de los 30' en adelante. Solo hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los 35' y 55'.

BIBLIOGRAFIA

1. Ellis, D. J. y cols: A randomized double-blind comparación ed epidural vs. intravenous fentanyl infusion for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 72: 981-86, 1990.
2. Bonnet, F. y cols: Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br. J. Anaesth.* 63: 465-69, 1989.
3. Mendez, R. y cols.: Epidural clonidine analgesia after cesarian section. *Anesthesiology* 73: 848-52, 1990.
4. Maze, M. y cols: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605, 1991.
5. Lund, C. y cols: 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.* 63: 516-19, 1989.
6. Eisenach, J. y Tong Ch.: Site of hemodynamic effects of intrathecal 2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 74: 766-71, 1991.
7. Bailey, P. y cols.: Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology* 74: 43-48, 1991.
8. Bonnet, f. y cols.: clonidine-induced analgesia in postoperative patients: Epidural vs intramuscular administration. *Anesthesiology* 72: 423-27, 1990.
9. Shafer, S. y Varvel, J.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 74: 53-63, 1991.
10. Ready, B.: Posoperative pain control.
11. Machado, I. y Felipe, M.: Estimulación simultánea de los sistemas opiáceos y adrenérgicos en el tratamiento del dolor postoperatorio. Diss. Uni. Barcelona.
12. Motsch, J. y cols.: Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: Double-blind study. *Anesthesiology* 73: 1067-73, 1990.
13. Nalda, M.A. y Gonzalez, I. L.: postoperative pain relief with synergistic interaction of epidural clonidine and morphine. 7th. Eur. Cong. of Anaesthesiology, Viena 1986. Abstr.
14. Petit, J. y cols.: Comparison of the effects of morphine, clonidine and a combination of morphine and clonidine administered epidural y for postoperative analgesia. *Anaesthesiology* 71(3A) A647, 1989.
15. Van Essen, E. y cols.: Extradural clonidine does not potentiate analgesia produced by extradural morphine after meniscectomy. *Br. J. Anaesth.* 66: 237-41, 1991.
16. Boico, D. y cols.: Epidural clonidine produces postoperative analgesia en humans. *Anaesthesist* 37: 123, 1988.
17. Eisenach, J.C. y cols.: Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase 1. *Anaesthesiology* 71: 640-46, 1989.
18. Tamsen, A., Gordh, J.: Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* ii: 231-32, 1984.
19. Glynn, C.J. y cols: Role of spinal moradrenergic system in transmission of pain in patients with spinal cord injury. *Lancet* ii:1249-50, 1986.
20. Coombs, DW. y colaboradores: Intrathecal morphine tolerance: Use of

- intrathecal clonidine and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 62: 357-63, 1985.
21. Gorgh, Jr.: Epidural clonidine for treatment of post-operative pain after thoracotomy: Doubleblind, placebo controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 32: 702-09, 1989.
 22. Kalia, PK. y cols: Clinical study on epidural clonidine for postoperative analgesia. *Indian J. Med. Res.* 83: 550, 1986.
 23. Eisenach, JC y cols.: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase I. *Anesthesiology* 71: 647-52, 1989.
 24. Nishikawa, T. y cols: Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous efedrina in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology* 74: 705-710, 1991.
 25. Ghignone, M. y cols: Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 64: 32-42, 1986.
 26. Brusset, A. y cols.: Clonidine pretreatment fails to improve postoperative course of coronary artery surgery after high dose al fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 69: A149, 1988.
 27. Rouge, P. y cols.: Effects of clonidine on the ventilatory response to CO₂. *Anesthesiology* 71: A1090, 1989.
 28. Veillette, Y. y cols.: Ventilatory effects of pre-medication with clonidine. *Anesthesiology* 71: A1091, 1989.
 29. Yaksh, TL. y Collins, JG.: Studies in animals should precede human use of spinally administered drugs (editorial). *Anesthesiology* 70: 4-6, 1989.
 30. Eisenach, JC. y Devan, DM.: Intrathecal Clonidine in obstetric: Sheep studies. *Anesthesiology* 72: 663-68, 1990.
 31. Segal, IS. y cols.: Clinical efficacy of oral-transdermal Clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology* 74: 220-25, 1991.
 32. Bonnet, F. y cols: Prevention of tourniquet pain by spinal isobaric bupivacaine with clonidine. *Br. J. Anaesth.* 63: 93-6, 1989.
 33. Aho, M. y cols: Effects of intramuscular clonidine on hemodynamic and plasma B endorphin responses to Gynecologic Laparoscopy. *Anesthesiology* 72: 797-802, 1990.
 34. Quintin, L. y cols.: Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br. J. Anaesth.* 66: 108-15, 1991.
 35. Nishikawa, T. y Dohi S.: Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesthesiology* 73: 853-59, 1990.
 36. Bellaiche, S. y cols.: Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 66: 353-57, 1991.