



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE
LA ANESTESIA NEUROAXIAL PARA PROLONGAR
EFECTO SEDOANALGÉSICO POSTOPERATORIO EN
PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE MIEMBRO
PÉLVICO
TESIS**

PRESENTADA POR

Ana Gabriela Quezada Aguilar

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

ASESOR (ES)

**Dr. Francisco José Lomelí Delgado
Dr. Eduardo Antonio Mercado Castro**

Aguascalientes, Ags., febrero de 2018



CHMH

HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO

JEFE DE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

DRA. DORA LUZ LUNA ESTRADA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

DR. JAVIER OLVERA ROMO

PROFESOR TITULA DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

DR. FRANCISCO JOSE LOMELI DELGADO

ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO ANTONIO MERCADO CASTRO

ASEOR DE TESIS

GALEANA SUR NO 465
COL. OBRAJE
C.P. 20230, AGUASCALIENTES, AGS.

(449) 994-67-20 SECTOR CIVIL
(449) 994-67-52 SECTOR PRIVADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ANA GABRIELA QUEZADA AGUILAR
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE LA ANESTESIA NEUROAXIAL PARA PROLONGAR EFECTO SEDOANALGÉSICO POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE MIEMBRO PÉLVICO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Anestesiología

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., a 4 de Enero de 2018.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

15 de Diciembre de 2017

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente, Ana Gabriela Quezada Aguilar en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE LA ANESTESIA
NEUROAXIAL PARA PROLONGAR EFECTO SEDOANALGÉSICO
POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE
MIEMBRO PÉLVICO.**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final. Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Francisco José Lomelí Delgado
Médico Adscrito al servicio de Anestesiología
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Asesor de Tesis

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

15 de Diciembre de 2017

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente, César Omar Tejada García en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE LA ANESTESIA
NEUROAXIAL PARA PROLONGAR EFECTO SEDOANALGÉSICO
POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE
MIEMBRO PÉLVICO.**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final. Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Eduardo Antonio Mercado Castro
Médico Adscrito al servicio de Anestesiología
Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Asesor de Tesis

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH

c.c.p. Archivo

GALEANA SUR NO 465
COL. OBRAJE
C.P. 20230 AGLASCALENTES, AGS.

(449) 994-67-20 SECTOR CIVIL
(449) 994-67-52 SECTOR PRIVADO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/188/16
Aguascalientes, Ags., a 09 de Diciembre de 2016

DRA. ANA GABRIELA QUEZADA AGUILAR
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA
P R E S E N T E .

Estimada Dra. Quezada Aguilar:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del día 06 de Diciembre 2016, revisó y decidió aprobar el proyecto de tesis para llevar a cabo en este Hospital, requisito para obtener el título del Posgrado en Anestesiología, titulado:

**"CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE LA ANESTESIA
NEUROAXIAL PARA PROLONGAR EL EFECTO SEDOANALGÉSICO EN LA
ANALGESIA POSTOPERATORIA DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE
MIEMBRO PÉLVICO".**

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

Sin otro particular, me despido enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE



**DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Depto. de Enseñanza e Investigación
DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO.- Profra. Titular del Posgrado en Anestesiología.

CADR/cjg*



AGRADECIMIENTOS

Agradezco A Dios por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón, iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mi madre Silvia y mi padre Carlos, mis dos grandes pilares a los que les dedico esta tesis, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me han permitido ser una persona de bien, pero más que nada por su amor incondicional. Sin ellos, el desarrollo de este proyecto no hubiera sido posible puesto que en cada paso que he dado han estado ahí para mí.

A mis hermanos Carlos y Mauricio por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

A mis maestros; en especial al Dr. Francisco Lomelí y al Dr. Eduardo Mercado mis asesores por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis; a la Dra. Ma de la Luz Torres, Dr. Javier Olvera, Dra. Dora Luna, Dra. Miriam Melchor, Dr. Adrián Franco, Dra. Beatriz Reyes, Dra. Ramona Romo, Dra. Ednita Castro, Dr. Héctor Gómez, Dra. Julia López, Dr. Demetrio Santiago, Dr. Paul López, Dra. Djanira Esquivel, Dra. Alondra Torres, Dra. Oliva Medrano, Dr. Víctor Díaz, Dra. Mariela Lemus, Dr. Fernando García, Dr. Mario López, Dr. Héctor Reyna, Dra. Anabel Contreras que me han enseñado y motivado a lo largo de estos 3 años.

A José Ramón que estuvo en este largo proceso apoyándome y motivándome en todo momento.

ÍNDICE

Contenido	
ÍNDICE	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE GRÁFICAS	3
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	3
ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	6
CAPÍTULO I	9
MARCO TEÓRICO	9
MARCO HISTÓRICO Y ANTECEDENTES	9
CIRUGÍA DEL MIEMBRO PÉLVICO Y ANESTESIA	13
DEFINICIÓN DE DOLOR	14
DOLOR POSTOPERATORIO.....	15
IMPACTO SISTÉMICO DEL DOLOR POSTOPERATORIO	15
EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR POSTOPERATORIO	16
FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	18
ANESTESIA Y ANALGESIA NEUROAXIAL	24
ANESTÉSICOS LOCALES.....	27
BUPIVACAINA.....	30
Tabla 1. Características farmacocinéticas de la Bupivacaina.....	31
FENTANILO.....	33
CLONIDINA	35
VÍAS DEL DOLOR Y FÁRMACOS QUE MODULAN EN CADA PUNTO.....	41
Ver ilustración 9.	41
EVALUACIÓN DE LA INTENSIDAD DOLOROSA.....	41
EVALUACIÓN DEL BLOQUEO MOTOR.....	42
ESCALA BROMAGE	42
EVALUACIÓN DE LA SEDACIÓN	43

ESCALA RAMSAY	43
MARCO NORMATIVO	44
CAPITULO II	46
INVESTIGACIÓN CLÍNICA	46
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	46
<i>HIPÓTESIS</i>	47
<i>OBJETIVOS</i>	48
<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	48
<i>DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO</i>	49
<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN:</i>	49
<i>MÉTODO DE ASIGNACIÓN</i>	50
<i>DEFINICIÓN DE VARIABLES</i>	50
<i>OPERALIZACIÓN DE VARIABLES</i>	51
<i>SELECCIÓN DE LA MUESTRA</i>	52
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	54
<i>MATERIALES Y MÉTODOS:</i>	54
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	56
<i>RECURSOS</i>	57
<i>RESULTADOS</i>	58
DISCUSIÓN	69
CONCLUSIONES	70
GLOSARIO	71
ANEXOS	74
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	79

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características farmacocinéticas de la Bupivacaina.....	31
Tabla 2. Escala de Bromage Modificada.....	43
Tabla 3. Escala de Ramsay	44
Tabla 4. Edad.....	58
Tabla 5. Distribución del sexo	59
Tabla 6. Valoración del estado físico por ASA.....	59
Tabla 7. Tiempo de bloqueo sensitivo	60
Tabla 8. EVA al término de cirugía	61
Tabla 9. EVA al término del bloqueo motor.....	63
Tabla 10. Tiempo de bloqueo motor	64
Tabla 11. Nivel de sedación	66
Tabla 12. BRADICARDIA	67
Tabla 13. Hipotensión.....	67

ÍNDICE DE GRAFICAS

Grafica 1. Tiempo de bloqueo sensitivo	60
Grafica 2. EVA al término de cirugía	62
Grafica 3. EVA al termino de boqueo motor	63
Grafica 4. Tiempo de bloqueo motor.....	65
Grafica 5. Nivel de sedación	66

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Esquema general de transmisión del dolor. (Braz, Nassar, & Wood, 2005)	19
Ilustración 2. Transmisión del impulso nervioso. (Braz, Nassar, & Wood, 2005)	20
Ilustración 3. Sinapsis de los nociceptores en el asta dorsal de la médula espinal. (Braz, Nassar, & Wood, 2005).....	21

Ilustración 4. Liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica (Braz, Nassar, & Wood, 2005) 22

Ilustración 5. Vías Ascendentes (Braz, Nassar, & Wood, 2005) 24

Ilustración 6. Anatomía de la región. (Beloelil & Mazoit, Farmacología de los anestésicos locales. , 2010) 26

Ilustración 7. Estructura química de los anestésicos locales (esteres y amidas) (Beloelil & Mazoit, Farmacología de los anestésicos locales. , 2010) 29

Ilustración 8. Molécula de Clonidina (Paalzow, 1974) 36

Ilustración 9. Nivel en el cual los fármacos analgésicos o anestésicos actúan bloqueando la transmisión dolorosa. (Kehlet & Dahl, 1993) 41

Ilustración 10. Escala de visión análoga (EVA) (Benavides Caro, 2015) 42

ACRÓNIMOS

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

Alfa-2a: Alfa 2 adrenérgico

AMP-c: Adenosin monofosfato cíclico

ASA: American Society of Anesthesiologists

BCF: Bupivacaina – Clonidina – Fentanil

BF: Bupivacaina – Fentanil

BIS: Índice Biespectral

EKG: Electrocardiograma

EVA: Escala Visual Análoga

FC: Frecuencia Cardiaca

FDA: Food and Drug Administration

FR: Frecuencia Respiratoria

GABA: Acido gamma-aminobutírico

IASP: Asociación Internacional para el estudio del dolor

IV: Intravenoso

K: Potasio

L: lumbar

LC: Lidocaína con Clonidina

LCR: Líquido Ceforraquídeo

LE: Lidocaína con epinefrina

Min: Minutos

Mcg: Microgramo

MMHG: Milímetros de Mercurio

Na: Sodio

PA: Presión Arterial

PANI: Presión Arterial No Invasiva

PKa: Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil.

PLC: Fosfolipasa C

SNC: Sistema Nervioso Central

SpO₂: Saturación de oxígeno

T: Torácica

WDR: Wide dynamic range

PANI: Presión Arterial No Invasiva

EKG: Electrocardiograma

RESUMEN

ANTECEDENTES: La cirugía traumatológica genera altos índices de intensidad dolorosa, aplicar técnicas neuroaxiales de acceso y la aplicación fármacos adyuvantes que permitan la modulación de dicho dolor se considera de primera línea.

OBJETIVO: Identificar el tiempo que se prolonga la sedoanalgesia postoperatoria con el uso de clonidina subaracnoidea como adyuvante en la anestesia neuroaxial en pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado de un ciego, en pacientes programados para cirugía de miembro pélvico en los quirófanos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en el Hospital General de Rincón de Romos, que requirieran anestesia neuroaxial. Se integraron dos grupos Grupo Bupivacaína-Clonidina-Fentanil (BCF) y el grupo de Bupivacaína-Fentanil (BF). Al primero se le aplicó al 0.5% 12.5 mg, 1 mcg de clonidina por kilo, más 20 mg de Fentanilo; al grupo de BF se le aplicó bupivacaína al 0.5% 12.5 mg más 20 mg de Fentanilo. Se evaluaron los tiempos de bloqueo sensitivo, intensidad dolorosa, bloqueo motor, Ramsay y efectos indeseables con ambas técnicas sedoanalgésicas.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 100 pacientes con 51 pacientes el grupo BCF y 49 pacientes en el grupo BF, no se encontró significancia estadística en cuanto a la comparación de edad, sexo y ASA; el bloqueo motor tuvo una duración promedio de 225.48 DE \pm 38.04 minutos, el bloqueo sensitivo se presentó en promedio a los 248.54 minutos DE \pm 38.4 con EVA 0 en el 100%; se presentó bradicardia en el 22% de los pacientes e hipotensión en el 12% requiriendo manejo farmacológico. En el grupo BF se presentó un bloqueo sensitivo de 161.59 minutos DE \pm 55.9 con EVA 0 en el 68% y EVA 1 a 3 en 32%, el bloqueo motor tuvo una

duración promedio de 145.91 DE \pm 2.93 minutos; no se presentó bradicardia, sin embargo la hipotensión se presentó en 26% requiriendo manejo farmacológico.

CONCLUSIONES: El esquema sedoanalgésico BCF prolonga el bloqueo sensitivo transoperatorio y postoperatorio, logrando disminuir la intensidad dolorosa, además de disminuir el requerimiento de fármacos ansiolíticos, anestésicos locales y analgésicos. Este esquema sedoanalgésico ofrece mayor confort postoperatorio a los pacientes.

ABSTRACT

BACKGROUND: Trauma surgery generates high rates of painful intensity, applying neuroaxial access techniques and the application of adjuvant drugs that allow the modulation of said pain is considered first line.

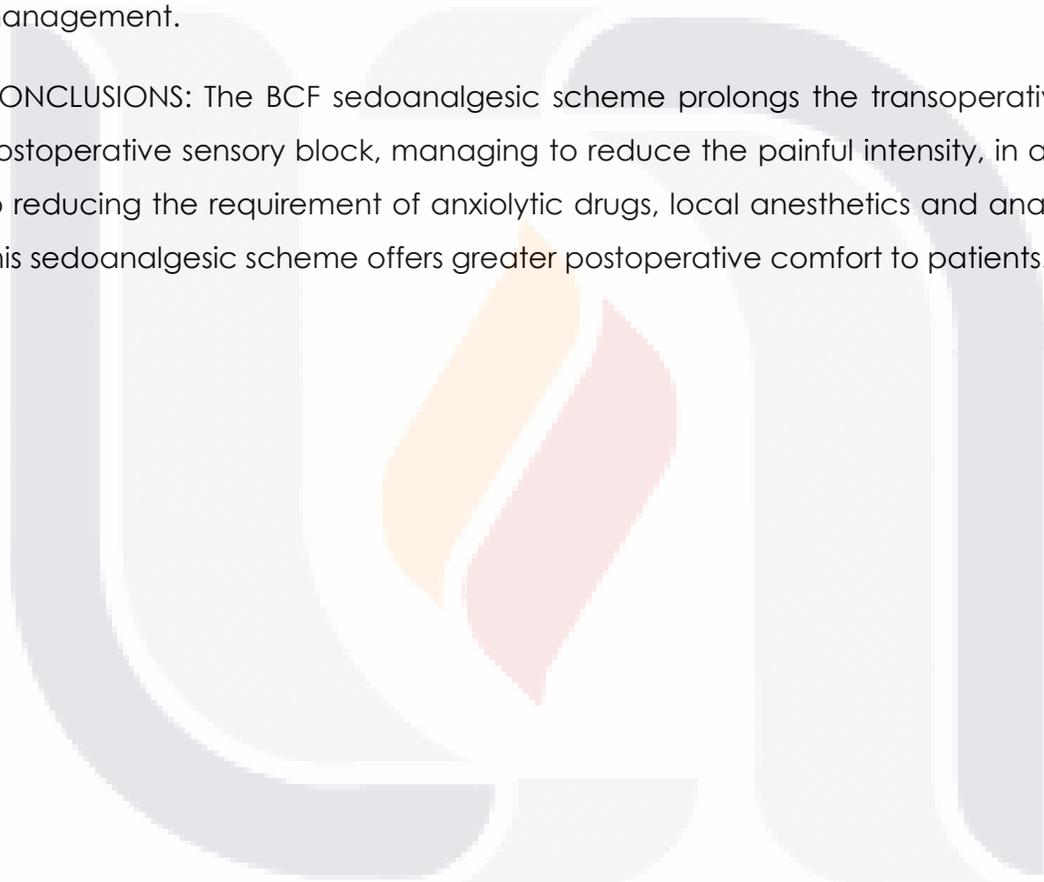
OBJECTIVE: Identify the time that postoperative sedoanalgesia is prolonged with the use of subarachnoid clonidine as adjuvant in neuraxial anesthesia in patients undergoing pelvic limb surgery.

MATERIAL AND METHODS: A randomized, controlled, randomized clinical trial of a blind man was performed on patients scheduled for pelvic surgery in the operating rooms of the Miguel Hidalgo Hospital Centennial and in the General Hospital of Rincón de Romos, who required neuroaxial anesthesia. Two groups were integrated: Bupivacaine-Clonidine-Fentanyl (BCF) and the Bupivacaine-Fentanyl (BF) group. The first was applied to 0.5% 12.5 mg, 1 mcg of clonidine per kilo, plus 20 mg of Fentanyl; The BF group was given 0.5% bupivacaine 12.5 mg plus 20 mg Fentanyl. The times of sensitive block, painful intensity, motor block, Ramsay and undesirable effects with both sedoanalgesic techniques were evaluated.

RESULTS: A total of 100 patients with 51 patients in the BCF group and 49 patients in the BF group were studied; no statistical significance was found regarding the

comparison of age, sex and ASA; the motor block had an average duration of 225.48 SD 38.04 minutes, the sensory block was presented on average at 248.54 minutes FROM 38.4 with EVA 0 at 100%; Bradycardia occurred in 22% of patients and hypotension in 12% requiring pharmacological management. In the BF group, there was a sensory block of 161.59 minutes of DE 55.9 with EVA 0 in 68% and EVA 1 to 3 in 32%, the motor block had an average duration of 145.91 DE 2.93 minutes; there was no bradycardia, however hypotension occurred in 26% requiring pharmacological management.

CONCLUSIONS: The BCF sedoanalgesic scheme prolongs the transoperative and postoperative sensory block, managing to reduce the painful intensity, in addition to reducing the requirement of anxiolytic drugs, local anesthetics and analgesics. This sedoanalgesic scheme offers greater postoperative comfort to patients.



CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

MARCO HISTÓRICO Y ANTECEDENTES

Las propiedades farmacológicas de clonidina le confieren gran utilidad en la práctica anestésica, sobre todo en analgesia, sedación, ansiolisis y simpaticolisis. Estos efectos los consigue actuando básicamente sobre el subtipo alfa-2a. Su uso en el manejo del control del dolor posoperatorio ha cobrado importancia significativa en las últimas dos décadas, observándose que la vía espinal es la que ofrece mayores ventajas y beneficios para este fin.

Tamsen y Gordh utilizaron por primera vez en 1984 una presentación parenteral de clonidina en el espacio epidural, mostrando que el uso de la misma es seguro cuando se administra intraespinalmente y en el espacio epidural (Tamsen & Gordh, 1984).

García-Huidrobo (1984) en una investigación sobre la distribución de los receptores alfa 2 adrenérgicos pudo definir que estos se encuentran localizados en los terminales aferentes primarios (tanto a nivel periférico como a nivel espinal), en neuronas que conforma la lámina superficial de la médula espinal y en varios núcleos del tallo que están relacionados con la analgesia, de igual forma estos receptores se pueden identificar en fibras nerviosas periféricas por lo cual clonidina puede mostrar su acción analgésica tanto periféricamente como a nivel espinal y en el tallo cerebral (García-Huidrobo, 1984).

Gordh (1989) en su estudio sobre las interacciones noradrenergicas y los mecanismos colinérgicos involucrados en los procesos nociceptivos espinales, concluye que la clonidina es un medicamento que no sólo ejerce su acción analgésica a través de la activación de receptores alfa 2 adrenérgicos, sino

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

también por medio de una acción colinérgica y por bloqueo de la conducción de fibras C y A delta, pudiendo potencializar los efectos de los opioides y los fármacos anestésicos. (Gordh, Jansson, & Hartvig, 1989)

Eisenach (1993) investigo también la distribución de los receptores alfa 2 adrenérgicos (RA2a) mostrando la presencia de dichos receptores en las fibras nerviosas periféricas. Mostrando que esta disposición de receptores genera la acción analgésica de la clonidina periféricamente, independientemente de su acción a nivel espinal y tallo cerebral. Sin embargo, el análisis de la farmacodinamia y farmacocinética de la clonidina han demostrado que el principal sitio de acción se encuentra a nivel espinal. (Eisenach, Detweiler, & Hood, 1993)

Eisenach (1996) mostró que 75 a 225 μg de clonidina asociada a 13.75 o 15 mg bupivacaína en el bloqueo subaracnoideo, prolongaba el bloqueo sensitivo de 2.5 a 3.7 horas y el bloqueo motor de 2.4 a 3.3 horas. Los efectos hemodinámicos de clonidina después de la administración neuroaxial inician a los 30 minutos, alcanzado el pico máximo entre 1 y 2 horas y durando este efecto entre 6 y 8 horas después de una dosis única. Por lo cual clonidina permite ofrecer mayor duración analgésica que cuando se utiliza solo el anestésico local. (Eisenach, De Kock, & Klimscha, 1996)

Falcone (2000) realizó un estudio retrospectivo en 40 pacientes ASA I en pacientes pediátricos con edades 3 meses hasta 14 años, cualquier sexo, utilizando anestesia mixta la cual utilizaba anestesia general balanceada (oxígeno, óxido nitroso, isoflurano y vecuronio) y aplicando finalmente una dosis de bupivacaína con clonidina vía peridural (bupivacaína 0.25% a dosis de 2 mg/kg y clonidina a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) al concluir el procedimiento quirúrgico para el control del dolor postoperatorio. No se registraron complicaciones de las constantes vitales ni depresión del sensorio, obteniéndose una excelente analgesia intra y postoperatoria. Concluyendo que la inyección de clonidina junto con bupivacaína en espacio epidural es una analgesia de larga duración en adultos, y con igual efectividad en los pacientes

pediátricos, es una excelente alternativa para el control del dolor intra y postoperatorio. Es una técnica segura, sin complicaciones importantes para una gran variedad de patologías. (Falcone, Méndez, Gómez, Romero, & Yuste, 2000)

Olivero-Vázquez y Col. (2000) describen los fármacos agonistas adrenérgicos alfa-2 aplicados a la práctica clínica, optimizando sus propiedades simpaticolíticas en la administración de la medicación analgésica anestésica. La clonidina proporciona analgesia, sedación, ansiólisis y simpaticolisis actuando en el subtipo alfa-2a, pudiendo aplicarse estos beneficios en cualquier periodo de la práctica anestésica: preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio disminuyendo hasta en un 50% los requerimientos analgésicos. (Olivero, Muños, Sánchez, & González, 2000)

Quiroga (2003) en su estudio en 45 pacientes comparó los efectos analgésicos y secundarios de la administración de infusiones epidurales de morfina 50 µg/kg + bupivacaína 0.125% versus contra morfina 50 µg/kg + bupivacaína 0.125%; + clonidina 2 µg/kg durante el tratamiento del dolor postoperatorio en cesáreas. Todas las pacientes recibieron los medicamentos por medio de infusiones continuas administradas a través de bombas de analgesia controlada por el paciente, con velocidad de infusión basal de 0.5 ml/h y dosis de rescate de 1 ml. Se determinó la presencia de náuseas, vómitos, prurito, sedación, bloqueo motor, presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno (SpO₂), medicamentos administrados e intensidad del dolor durante las siguientes fases: 0, 1, 3, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42 y 48 horas del postoperatorio. Concluyendo que la adición de clonidina 2 µg/kg mejora notablemente la calidad analgésica. (Quiroga, Hernández, & Tenopala, 2003)

Vargas-Trujillo (2006) realizó un estudio experimental, transversal, prospectivo, descriptivo, comparativo y clínico utilizando clonidina-lidocaína, en una muestra de 90 pacientes ambos sexos, con edades de los 18 a 60 años, ASA I-II electivo o de urgencia, sometidos a cirugía de abdomen bajo anestesia epidural. Integró dos grupos: Grupo I (Grupo LE) lidocaína al 2% con epinefrina (1:20,000) a dosis de 5 mg/kg y Grupo II (Grupo LC) lidocaína al 2% a dosis de 5 mg/kg más clonidina a

dosis de 3 µg/kg. No hubo diferencia en la difusión alcanzada en ambos grupos, el tiempo de latencia ligeramente mayor en el grupo LC 9.68 minutos versus LE 8.2 minutos ($p < 0.05$). El grado de bloqueo motor fue mayor en el grupo LE. El rango promedio de regresión del bloqueo considerado a 2 metámeras menos de la difusión máxima alcanzada fue de 86.8 minutos para el Grupo LE, con un valor mínimo de 50 y un máximo de 100 minutos y para el Grupo LC de 90.5 minutos con un valor mínimo de 60 minutos y un máximo de 140 minutos, el rango promedio para el tiempo de anestesia para el Grupo LE fue de 86.8 minutos con un valor mínimo de 60 y un máximo de 130 minutos y para el Grupo LC de 112.6 minutos con un tiempo mínimo de 65 y un máximo de 165 minutos, con una diferencia de 25.78. Concluyendo que la administración combinada de un anestésico local más un agonista α_2 adrenérgico (clonidina) prolonga el tiempo anestésico, con buena calidad anestésica, disminuyendo la necesidad de administrar dosis subsecuentes de fármacos. (Vargas, Popoca, & Peñuelas, 2006)

Mille-Loera y col. (2010) consideran que entre los fármacos adyuvantes analgésicos, la clonidina ha mostrado gran efectividad, al ser un agonista alfa 2 específico, presente en las terminales pre y postsinápticas de las aferentes primarias nociceptivas en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, alterando la percepción del dolor por bloqueo de los nociceptores presinápticos en las fibras A delta y C, reduciendo la captación de neurotransmisores e hiperpolarizando las neuronas postsinápticas de segundo orden en el asta dorsal, produciendo efecto analgésico sinérgico cuando se administra conjuntamente con anestésicos locales. (Mille, Ramírez, & Aréchiga, 2010)

Faria-Silva (2016) refiere que la asociación de clonidina - ropivacaína permite una rápida instalación del bloqueo nervioso así como una mayor calidad anestésica, si bien los mecanismos de actividad antinociceptiva de clonidina son controversiales sobre el sinergismo que produce en los anestésicos locales se considera la intervención de los receptores alfa2-adrenergicos, este fármaco es una buena alternativa en pacientes que son opiáceo dependientes. (Whizar, Flores, Preciado, & Campos, 2017)

Whizar-Lugo (2017) refiere que las técnicas anestésicas regionales muestran ventajas sobre todo en el control del dolor postoperatorio comparativamente con la anestesia general, dichas técnicas regionales atenúan el estrés quirúrgico, preservan la función inmunológica perioperatoria, la oxigenación y capacidad funcional residual pulmonar, además mejora de la capacidad vascular visceral, y permiten una recuperación más rápida. La Anestesia espinal o subaracnoidea es una técnica simple, con un pequeño volumen de fármacos se produce anestesia y analgesia suficiente, y carece de efectos secundarios farmacológicos sistémicos. El uso de esta técnica anestésica y la aplicación de diferentes anestésicos locales y fármacos adyuvantes permiten una rápida recuperación y un periodo postoperatorio libre de dolor. La clonidina y la dexmedetomidina aceleran el inicio y prolongan la anestesia espinal y analgesia. (Faria, y otros, 2016)

CIRUGÍA DEL MIEMBRO PÉLVICO Y ANESTESIA

La cirugía ortopédica y traumatológica agrupa diversas intervenciones dirigidas a los miembros superiores o inferiores y columna vertebral, cuando hablamos de cirugía traumatológica u ortopédica del miembro pélvico nos referimos a la intervención de cadera, pelvis y miembro inferior, pudiendo intervenir partes óseas, partes blandas, vasos y patología oncológica. (Faust & Montaner, 2000); (Muñoz, Salmerón, & Marcote, 2001). Se considera que estas intervenciones generan altos niveles de intensidad dolorosa lo que obliga al médico anesthesiologo a dominar una gran variedad de técnicas anestésicas. (WSAVA , s.f.)

La técnica neuroaxial en todas sus modalidades (epidural, subaracnoidea o combinada) proporcionan una anestesia y analgesia adecuada, pudiendo prolongar el efecto analgésico y el tiempo requerido para la recuperación del paciente. (Robles, Sanz Lipúzcoa, Sanz Fernández, & Olmos, 2008) Es importante sin embargo, evaluar la longitud y magnitud del procedimiento quirúrgico a realizar, ya que en función del mismo debe considerarse la elección del anestésico local y

el uso combinado de fármacos adyuvantes para lograr una buena calidad anestésica y el adecuado control postoperatorio del dolor. (Martínez Vázquez & Torres López, 2010)

El dolor postoperatorio es mayor en pacientes ortopédicos de acuerdo con los patrones de dolor que han sido examinados tanto en la unidad de recuperación como en el área de hospitalización, la bibliografía reporta a los pacientes ortopédicos con mayor incidencia de dolor en este tipo de cirugías. (Alba Reyes, De la Gala Robles, & Garutti, 2004) (Gallardo Gutiérrez, 2010). La cirugía ortopédica puede ocasionar dolor postoperatorio de moderado a severo, por lo que debe considerarse siempre la aplicación de bloqueos anestésicos regionales siempre que sea posible (Gallardo Gutiérrez, 2010).

La elección de uso entre opiáceos, agonistas alfa 2 adrenérgicos o AINEs debe basarse en la disponibilidad y las contraindicaciones de cada droga. Los anestésicos locales de mayor tiempo de acción como la bupivacaína, está recomendada por su larga duración. Las cirugías ortopédicas son un reto para el anestesiólogo. El manejo del dolor postoperatorio puede resultar difícil y a menudo requiere de un enfoque multimodal para alcanzar el éxito, por lo cual se requiere establecer un plan anestésico-analgésico bien estructurado (Valentín López, García Caballero, & Muñoz Ramón, 2016).

DEFINICIÓN DE DOLOR

La Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP por sus siglas en inglés), define al dolor como una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a un daño real o posible o descrito en términos de dicho daño (Buvanendran & Kroin, 2007) (Costiga & Woolf, 2000).

DOLOR POSTOPERATORIO

El dolor postoperatorio es un dolor agudo causado por la lesión tisular quirúrgica, que desencadena una reacción inflamatoria local y la activación de las neuronas sensoriales aferentes primarias (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, Cellular and molecular mechanisms of pain, 2009). Se acompaña de respuestas fisiológicas (autónomas, endocrinas, metabólicas, etc.) y de la conducta. En algunos pacientes el dolor agudo postoperatorio puede convertirse en crónico (dolor crónico post-quirúrgico) sin que se conozcan de momento los factores determinantes, ni la incidencia real del mismo (Carranque Chavesa, Fernández Berrocalb, Baena Capillac, Bazán Valadezc, & Cárdenas Ramos, 2003) (Carranque Chavesa J. , Fernández Berrocalb, Baena Capillac, & Bazán Valadezc, 2004).

IMPACTO SISTÉMICO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Diversos estudios han investigado el impacto que el dolor postoperatorio puede generar sobre las distintas funciones orgánicas y la recuperación postquirúrgica (Carranque Chavesa J. , Fernández Berrocalb, Baena Capillac, & Bazán Valadezc, 2004) (Castro, 2010).

La presencia de dolor postoperatorio puede afectar a órganos y sistemas:

- Sistema cardiovascular: induce taquicardia, hipertensión arterial, arritmias y un mayor riesgo de isquemia coronaria.
- Sistema respiratorio: según la localización de la cirugía, el dolor afecta la capacidad respiratoria, ya que para atenuar el dolor el paciente disminuye el movimiento del tórax, reduciendo la excreción mucosa, lo que incrementa las atelectasias pulmonares

- Sistema digestivo: Durante la cirugía y la anestesia, la perfusión mesentérica disminuye y con ello la motilidad intestinal también disminuye, ocasionando íleo paralítico postoperatorio lo que retrasa la ingesta y el alta del paciente.
- Renal: la vasoconstricción renal disminuye el filtrado glomerular, incrementa la hormona antidiurética ocasionando retención hídrica, puede aparecer además insuficiencia renal.
- Alteraciones Metabólicas: El aumento de la neoglucogénesis y la resistencia a la acción de la insulina ocasiona hiperglicemia. Puede presentarse lipólisis y proteólisis (con aumento de los cuerpos cetónicos en orina) y retraso de la cicatrización debido a un balance metabólico negativo.
- Otros Efectos: Aumento en la incidencia de infecciones del campo quirúrgico facilitada por vasoconstricción y déficit del sistema inmune. El dolor disminuye también la movilidad del paciente que permanece más tiempo en cama, aumentando el riesgo de tromboembolismo pulmonar y venoso.

El incremento en la morbilidad postoperatoria está relacionado con el insuficiente tratamiento analgésico, lo que prolonga el tiempo de estancia hospitalaria del paciente, aumentando el gasto o costo hospitalario. Se considera que un adecuado tratamiento del dolor perioperatorio, unido a la deambulación/rehabilitación y la nutrición parenteral precoz son los principales factores que contribuyen a la rápida recuperación y alta hospitalaria del paciente quirúrgico (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, Cellular and molecular mechanisms of pain, 2009) (Carranque Chavesa P. , Fernández Berrocalb, Baena Capillac, Bazán Valadezc, & Cárdenas Ramos, 2003).

EPIDEMIOLOGIA DEL DOLOR POSTOPERATORIO

En la actualidad el dolor agudo postoperatorio persiste como un síntoma de elevada prevalencia (Carranque Chavesa P. , Fernández Berrocalb, Baena

Capillac, Bazán Valadezc, & Cárdenas Ramos, 2003). En diferentes países se ha demostrado que entre un 20 a un 70% de los pacientes lo padecen. Hoy en día contamos con una amplia gama de medicamentos y técnicas analgésicas que intentan disminuir esta prevalencia (Carranque Chavesa P. , Fernández Berrocalb, Baena Capillac, Bazán Valadezc, & Cárdenas Ramos, 2003) (Carranque Chavesa J. , Fernández Berrocalb, Baena Capillac, & Bazán Valadezc, 2004).

Sin embargo, a pesar de estos avances, los pacientes continúan sufriendo dolor en el periodo postoperatorio lo que conlleva distintos problemas, desde una escasa satisfacción hasta complicaciones asociadas al dolor, las cuales suelen variar en frecuencia de presentación. Estas condiciones de intensidad dolorosa sin tratamiento, origina una mayor estancia hospitalaria de los pacientes (Castro., 2010) (Vidal, Torres, De Andrés, & Moreno Azcoitia, 2007).

En México como en otros países, nos enfrentamos a distintos problemas: a nivel hospitalario aún hay un porcentaje variable del equipo quirúrgico y de enfermería que considera que el dolor postoperatorio no se puede evitar, que es obligado sufrirlo, ya que hubo un procedimiento quirúrgico (Vidal, Torres, De Andrés, & Moreno Azcoitia, 2007). Aun el personal de salud considera que el dolor postoperatorio se auto limita y que muy raras veces es intolerable (Vidal, Torres, De Andrés, & Moreno Azcoitia, 2007) (Schug & Chong, 2009).

La incidencia a nivel nacional de dolor postoperatorio suele variar desde un 10 hasta un 50% en la literatura médica, estos nos lleva a considerar que el personal desconoce los tratamientos empleados y las posibilidades analgésicas que puede ofrecer el manejo por el departamento de Anestesiología (Martínez Vázquez de Castro & Torres, 2000) (Muñoz Blanco, Salmeron, Santiago, & Marcote, 2001). Con respecto a los pacientes: no hay una costumbre real de discutir el dolor esperado por el procedimiento, por lo tanto el paciente no cuenta con información para decidir y solicitar tratamientos que puedan aliviarlo, aceptando en muchos casos que el dolor que sufren es inevitable (Apfelbaum, Chen, Mehta, & Gan, 2003) (Wolf & Chong, 2003).

Una técnica anestésica y analgésica óptima depende en gran medida de la selección de fármacos a utilizar y la combinación de estos anestésicos con analgésicos que generen sinergismo (Casals & Samper, 2004) (Smith, Elliot, & Chambers, 2001). La analgesia postoperatoria puede disminuir en forma importante el tiempo de estancia hospitalaria del paciente y el tiempo requerido para su recuperación, por ende disminuye los costos de hospitalización (Wolf & Chong, 2003) (Smith, Elliot, & Chambers, 2001).

El dolor agudo postoperatorio requiere de manejo oportuno ya que su persistencia puede llevar a la cronicidad, generando mayores repercusiones en la calidad de vida del paciente, sobre todo en la cirugía traumatológica u ortopédica (Casals & Samper, 2004) (González & Condón, Med Clin (Barc)).

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor postoperatorio es generalmente limitado en el tiempo, aunque como se menciona anteriormente puede transformarse en crónico, la lesión tisular libera mediadores químicos capaces de excitar o activar receptores periféricos del dolor (nociceptores) (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Jelius, 2009) (Basbaum & Jessell, The perception of pain. , 2000). Esta señal nociceptiva se trasmite por neuronas aferentes primarias hasta la medula espinal y de allí al tronco del encéfalo y las áreas sensitivas cerebrales como se muestra en la ilustración 1 (Braz, Nassar, & Wood, 2005).

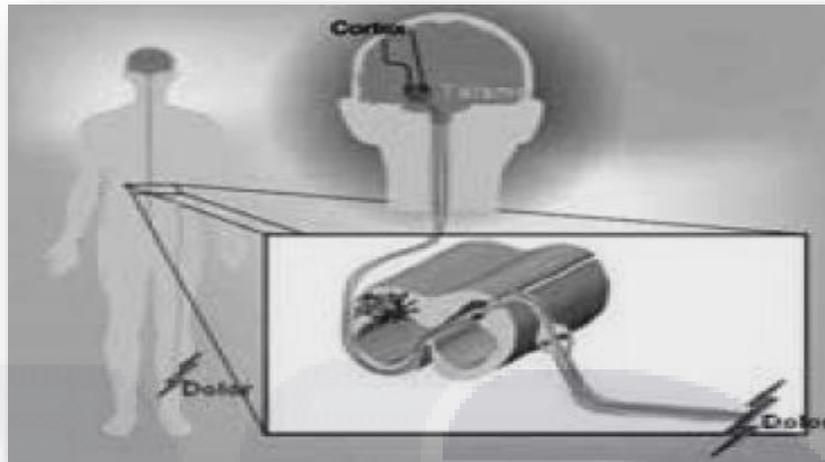


Ilustración 1. Esquema general de transmisión del dolor. (Braz, Nassar, & Wood, 2005)

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de las neuronas aferentes primarias A, B y C. En los tejidos somáticos superficiales existe una mayor densidad de nociceptores que en los tejidos somáticos profundos. La elevada densidad de nociceptores de la piel permite la localización exacta del estímulo doloroso, mientras que en los músculos y huesos la localización es menos precisa debido a la menor densidad de los mismos (Cervero & Laird, 2011) (Bautista, Jordt, Nikai, & Tsuruda, 2006) (Bautista, Jordt, Nikai, Tsuruda, & Read, TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents, 2006).

La activación de los nociceptores de las neuronas aferentes primarias inicia la transmisión de la señal dolorosa hacia centros superiores del sistema nervioso central. Tras un estímulo mantenido o persistente, se reduce progresivamente la percepción de la intensidad dolorosa debido al fenómeno de adaptación de nociceptores (Chalfie, 2009) (Julius & Basbaum, 2001).

Las neuronas aferentes primarias son células nerviosas que tienen el cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal, la terminación periférica es un axón de gran longitud que capta los estímulos de dolor (nociceptores), mientras que la rama central

termina en el asta dorsal de la médula espinal donde hace sinapsis con las neuronas de segundo orden (Lumpkin & Caterina, 2007).

En todas las fibras, la transmisión del impulso nervioso se realiza por la sucesiva despolarización de la membrana neuronal. El proceso de despolarización es rápido; el cambio de polaridad en la neurona está determinado por la rápida entrada de sodio y en la fase final de la despolarización por la apertura de canales de potasio y salida del ion al espacio extra neuronal (Lumpkin & Caterina, 2007) (Brennan, Zahn, & Pogatzki Zahn, 2005). En la fase de repolarización neuronal, los iones retornan a su situación basal, con predominio de sodio extracelular y potasio intracelular como se muestra en la ilustración 2 (Brennan, Zahn, & Pogatzki Zahn, 2005) (Stein, Gramsch, & Herz, Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioide receptors and beta endorphin., 2009).

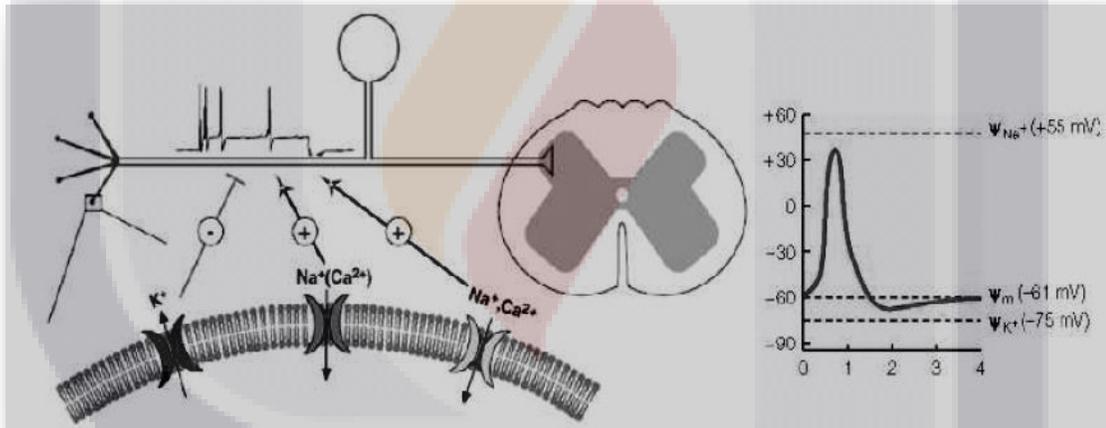


Ilustración 2. Transmisión del impulso nervioso. (Braz, Nassar, & Wood, 2005)

Los canales de calcio son una estructura compleja, están formados por varias subunidades, la presencia de la subunidad alfa en la membrana presináptica neuronal abre el canal permitiendo el paso del ion calcio al espacio intracelular y como consecuencia se abren las vesículas que contienen los neurotransmisores

liberándose a la hendidura sináptica permitiendo la transmisión a la segunda neurona (Stein, Gramsch, & Herz, Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioide receptors and beta endorphin., 2009) (Price, McIlwrath, Xie, & Cheng, 2001).

El bloqueo de estos receptores produce un efecto anti-hiperalgésico/antinociceptivo. Se considera que producen analgesia al reducir la liberación de transmisores excitatorios como es el caso de la administración de sulfato de magnesio (Price, McIlwrath, Xie, & Cheng, 2001). Las terminaciones centrales de las neuronas aferentes sensoriales primarias, hacen sinapsis en el asta dorsal de la medula espinal, en las láminas de Rexed I-II-V. La mayor parte de las fibras nociceptivas A delta y C hacen sinapsis predominantemente en las láminas I-II y el resto en láminas más profundas, las fibras A beta hacen sinapsis en las láminas III-V como se muestra en la ilustración 3 (Coull, Boudreau, Bachand, & Prescott, 2003); (Svensson & Brodin, 2010).

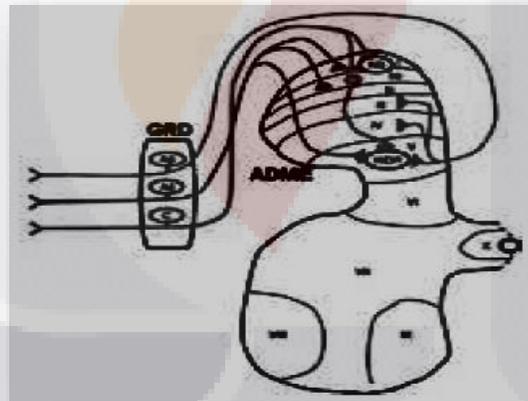


Ilustración 3. Sinapsis de los nociceptores en el asta dorsal de la médula espinal. (Braz, Nassar, & Wood, 2005)

Las neuronas espinales o de segundo orden son de varios tipos entre los que destacan: las neuronas específicas nociceptivas, las propioceptivas que reciben

estímulos sensitivos no dolorosos con el tacto y las neuronas de rango dinámico que reciben estímulos de los tres tipos de fibras y transmiten estímulos tanto no-nociceptivos (táctiles) como nociceptivos (pinchazo), calor y químicos (Caceres, Brackmann, Elia, & Bessac, 2009) (Clark, Yip, Grist, & Gentry, 2007).

Existen interneuronas de tipo excitatorio que liberan glutamato e inhibitorias que liberan ácido gamma amino butírico y péptidos opioides endógenos. La activación glial favorece la transmisión nociceptiva espinal, mediante la liberación de citocinas y otras sustancia algógenas (Clark, Yip, Grist, & Gentry, 2007) (Wu, Xu, Ko, & Yoshimura, 2015).

La ilustración 4 muestra objetivamente la transmisión dolorosa desde las neuronas aferentes sensoriales primarias con la consecuente liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica y la activación de las neuronas espinales o de segundo orden y su transmisión a centros cerebrales superiores.

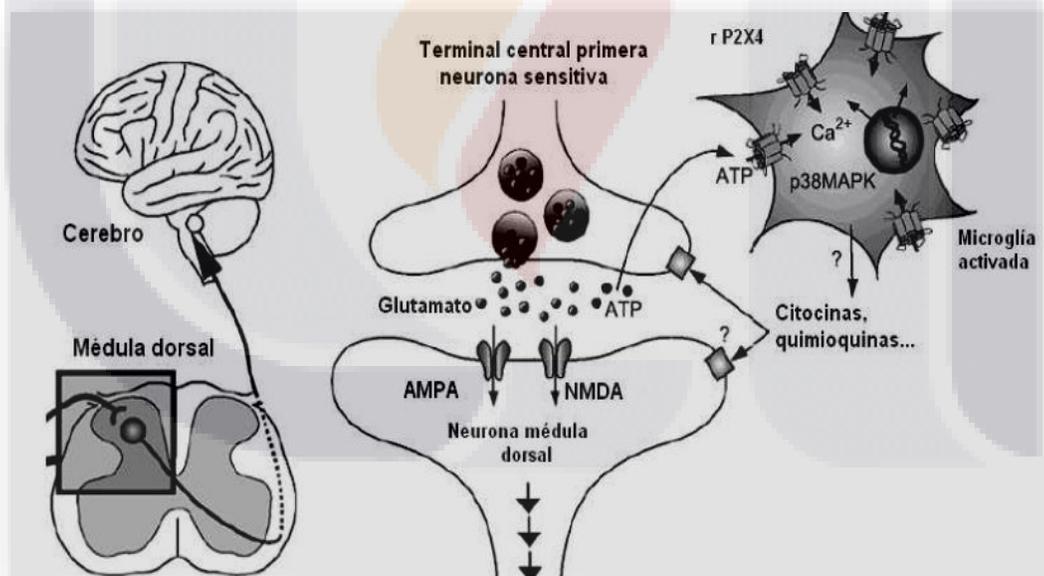


Ilustración 4. Liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica (Braz, Nassar, & Wood, 2005)

Muestra la transmisión dolorosa desde neuronas aferentes sensoriales primarias con la liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica y la activación de

las neuronas espinales o de segundo orden así como su transmisión a centros cerebrales superiores.

Los neurotransmisores, son sustancias químicas liberadas en la hendidura sináptica, activan grupos proteicos específicos postsinápticos denominados receptores que inician nuevos potenciales de acción (Immke & McCleskey., 2003). El glutamato que es liberado en la hendidura sináptica es el principal neurotransmisor excitatorio. En la transmisión nociceptiva participa la glicina, la sustancia P, el trifosfato de adenosina y el óxido nítrico (Immke & McCleskey., 2003) (Malan, Mata, & Porreca, 2002).

El ácido gamma amino butírico y la glicina, son neurotransmisores que inhiben la propagación de estímulos dolorosos, actúan en los receptores gabaérgicos. Las terminaciones centrales de las neuronas aferentes primarias y las neuronas espinales expresan receptores opioides, predominantemente del tipo Mu que ejercen una modulación inhibitoria en la transmisión del dolor (Malan, Mata, & Porreca, 2002).

La transmisión dolorosa realizada por las neuronas espinales o de segundo orden a centros supraespinales es a través de fibras o tractos nerviosos, la mayor parte de las fibras ascendentes decusan al lado contralateral ascendiendo por el cuadrante anterolateral (Malan, Mata, & Porreca, 2002) (D'Mello & Dickenson, 2008).

El fascículo espino talámico es la vía más importante de proyección supraespinal, sus fibras decusan al lado contralateral (De Felipe, Herrero, & O'Brien, 2008).

Tiene su origen principalmente en neuronas de la lámina I y el fascículo espino talámico anterior por las fibras que se originan en las láminas III-V. Ambos proyectan a varios núcleos talámicos ventrales y laterales. Del tálamo proyectan a la corteza somato sensitiva informando la localización, modalidad e intensidad del estímulo doloroso (Dib Hajj, Yang, & Waxman, 2008) (Ji, Samad, Jin, & Schmoll, 2002).

Proyecciones espino bulbares: haces que proceden en su mayor parte de la lámina I y en pequeña cuantía de la IV-VI, hacen sinapsis en la sustancia gris

periacueductal, por influencia del área límbica procesan componentes emocionales y afectivos del dolor, expresándose como temor y ansiedad (Latremoliere & Woolf, 2009) (Treede, Kenshalo, & Gracely, 2009).

Fascículo espino-reticular proyecta al tálamo ventro-medial y al tronco encefálico, relacionado con reflejos vegetativos y conductuales (Chrousos, 20076). Desde centros superiores como el tálamo, la información nociceptiva es transmitida a la corteza cerebral, en especial la ínsula, el córtex singular anterior, la corteza prefrontal y las áreas somatosensoriales primarias y secundaria (Wrona, 2006) (Breivik, Borchgrevink, & Allen., 2008). Ver ilustración 5.

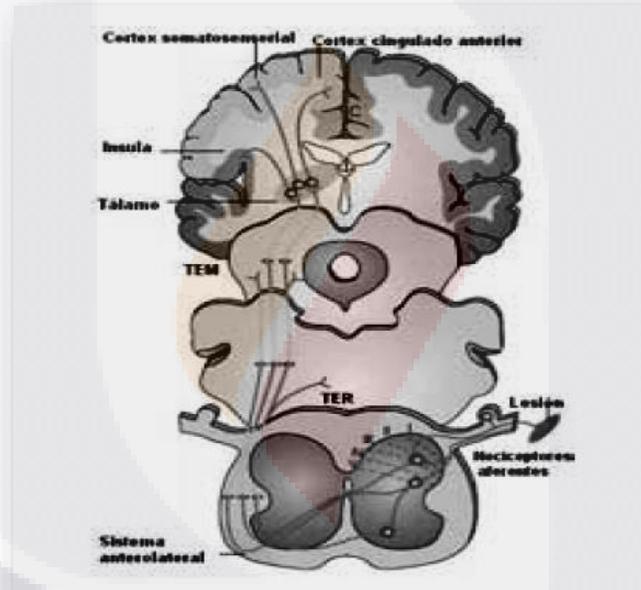


Ilustración 5. Vías Ascendentes (Braz, Nassar, & Wood, 2005)

ANESTESIA Y ANALGESIA NEUROAXIAL

La anestesia neuroaxial se caracteriza por un bloqueo reversible de la conducción nerviosa producida o generada a cualquier nivel raquídeo. Una de sus variantes es

el bloqueo subaracnoideo el cual consiste en administrar un anestésico local en líquido cefalorraquídeo a través de una aguja muy fina, para el bloqueo de la conducción nerviosa correspondiente de las metámeras tomadas por el anestésico de acuerdo al nivel raquídeo en que sea administrado (Peralta Zamora, 2007) (Mordecai & Brull, 2005).

La anestesia-analgésia neuroaxial, es uno de los pilares de la anestesia regional y actualmente ocupa un lugar preponderante en la anestesia de nuestro tiempo. Los bloqueos subaracnoideos y epidurales o combinados son utilizados por sus ventajas y cualidades anestésicas y analgésicas (Lacassie, 2007).

Técnica Subaracnoidea (Rebollo Manrique, 2013) (Mordecai & Brull, Spinal anesthesia. , 2005):

Previa asepsia y antisepsia de la región lumbar, se selecciona el espacio de acuerdo al nivel que se desea anestésiar el cual depende del procedimiento quirúrgico a realizar.

Se aplica un habón dérmico con lidocaína simple, posteriormente se introduce aguja para suministrar anestesia con lidocaína al 1% simple a la piel, tejido celular y ligamentos interespinosos.

Se introduce la aguja espinal (del menor calibre posible), que atravesara las siguientes estructuras: piel, tejido celular, ligamentos interespinosos, ligamento amarillo y duramadre, llegando con ello al espacio subaracnoideo, donde se observará la salida de líquido cefalorraquídeo por la aguja, es aquí donde se administrará la dosis anestésica del fármaco seleccionado. Ver ilustración 6.

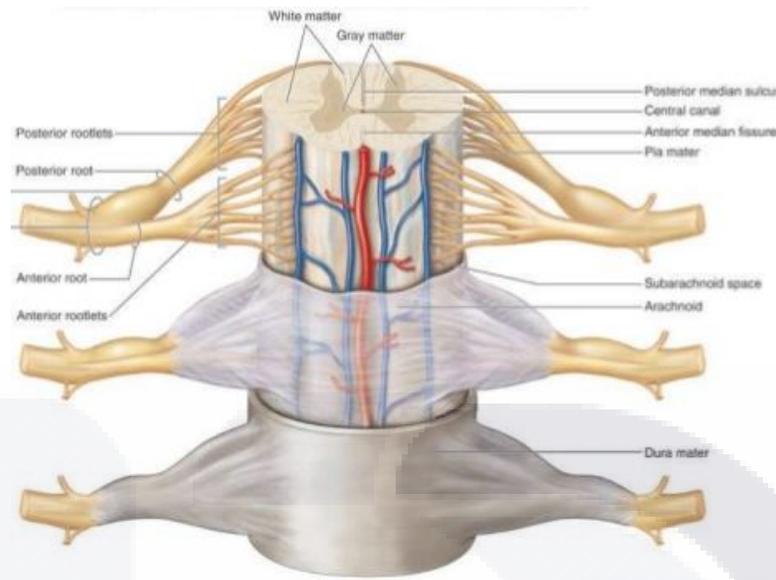


Ilustración 6. Anatomía de la región. (Beloeil & Mazoit, *Farmacología de los anestésicos locales*. , 2010)

El anestésico local que se inyecta en estos espacios se distribuye en sentido ascendente y descendente, bloqueando los nervios espinales en su trayecto desde la médula espinal hasta los orificios intervertebrales.

El bloqueo neuroaxial en cualquiera de sus modalidades afecta a todas las formas de la función nerviosa, es decir, motora, sensitiva y autonómica (Di Cianni, Rossi, Casati, Cocco, & Fanelli, 2008).

Los nervios espinales inervan dermatomas específicos en el cuerpo y los niveles requeridos de bloqueo varían de acuerdo a las diferentes intervenciones quirúrgicas. Se muestra algunos ejemplos: Cirugía abdominal alta T5-6, cirugía abdominal baja T8-9, miembro inferior T12, perineal S1, vesical T10, renal T8. (Di Cianni, Rossi, Casati, Cocco, & Fanelli, 2008) (Tornero Tornero, Gómez Gómez, Fabregat Cid, Aliaga Font, & Roqués Escolar, 2008).

Cambios fisiológicos de la técnica:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Efecto cardiovascular: El bloqueo realizado con anestésicos locales independiente de la vía provoca siempre un bloqueo simpático acompañado de un bloqueo nervioso somático, motor, sensitivo o mixto, lo que conlleva a hipotensión arterial y taquicardia inicial, este efecto se intenta prevenir con la administración previa de soluciones cristaloides isotónicas. A mayor nivel de bloqueo el efecto puede aumentar (Torner Torner, Gómez Gómez, Fabregat Cid, Aliaga Font, & Roqués Escolar, 2008).
 - Efectos viscerales abdominales: A nivel vesical urinario se produce atonía secundaria al bloqueo de los segmentos sacros S2-S4. El bloqueo simpático esplácnico T6-L1 conlleva aumento del predominio parasimpático con hiperperistaltismo intestinal y uretral (Torner Torner, Gómez Gómez, Fabregat Cid, Aliaga Font, & Roqués Escolar, 2008).
 - Termorregulación: Puede ocurrir hipotermia por vasodilatación secundaria a bloqueo extenso en áreas de baja temperatura (Torner Torner, Gómez Gómez, Fabregat Cid, Aliaga Font, & Roqués Escolar, 2008).
 - Efectos neuroendocrinos: En general estas modificaciones son favorables con esta técnica neuroaxial. El bloqueo previene la liberación de catecolaminas, de cortisol (que normalmente aumenta en el acto quirúrgico); los niveles de glucemia se mantienen, con una reducción de los cambios intraoperatorios y postoperatorios de la aldosterona (que normalmente aumenta) y la renina-angiotensina II plasmáticas, supresión de los aumentos de prolactina, inhibición de la respuesta de la hormona de crecimiento y la ACTH a la cirugía, sin afectar los niveles de hormonas tiroideas, y se produce tras el bloqueo una inhibición de la lipólisis intraoperatoria (Torner Torner, Gómez Gómez, Fabregat Cid, Aliaga Font, & Roqués Escolar, 2008).

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales actúan impidiendo la propagación del impulso nervioso, disminuyendo la permeabilidad del canal del sodio; bloqueando la fase inicial del potencial de acción (Savaresse, Covino, & Miller, 2008). Afectan en mayor intensidad a las fibras nerviosas de menor tamaño y menos mielinizadas y en menor intensidad a las de mayor tamaño y más mielinizadas (Savaresse, Covino, & Miller, 2008). Estas características son las responsables del llamado "bloqueo diferencial" bloqueo de fibras sensitivas del dolor y temperatura sin bloqueo de fibras motoras (Savaresse, Covino, & Miller, 2008) (Beloeil & Mazoit, 2010).

Los anestésicos locales bloquean en forma reversible la conducción nerviosa, previenen o alivian el dolor por medio de la interrupción de la conducción nerviosa, ligándose a un receptor específico dentro de los canales de Sodio (Na) en los nervios, bloqueando el movimiento de iones a través de éste. Se trata de aminoamidas o de aminoésteres. En términos de farmacocinética, son bases débiles con un peso molecular entre 220-288 daltons, que se fijan a los componentes de la sangre: eritrocitos y proteínas séricas (Beloeil & Mazoit, Farmacología de los anestésicos locales. , 2010) (Brunton, Chabner, & Knollman, 2007.) (Reyes Patiño, 2010).

Normalmente la instauración del bloqueo nervioso sigue este orden:

- Aumento de la temperatura cutánea (por afectación de fibras tipo B).
- Pérdida de sensación de temperatura y alivio del dolor (por afectación de fibras A delta y C).
- Pérdida de propiocepción (fibras A)
- Pérdida de sensación de tacto y presión (fibras A beta).
- Pérdida de la motricidad (fibras A).

Las propiedades químicas y farmacológicas de cada anestésico local determinan su uso clínico (Harmatz, 2009). Ver ilustración 7.

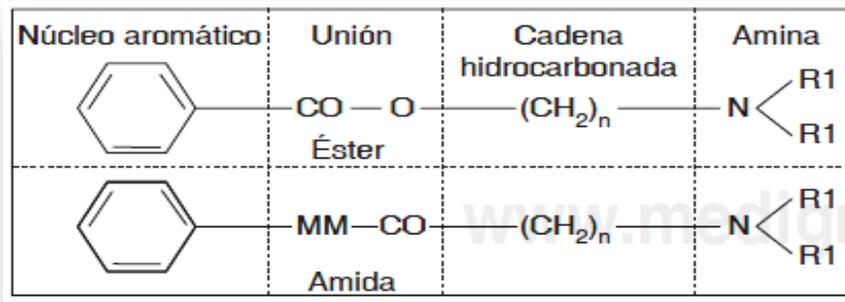


Ilustración 7. Estructura química de los anestésicos locales (ésteres y amidas) (Beloel & Mazoit, Farmacología de los anestésicos locales. , 2010)

Mecanismo de acción:

Previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. Su principal sitio de acción es en la membrana celular, disminuyendo el aumento en la permeabilidad de las membranas excitables al Na⁺; esta acción de los anestésicos locales es debida a una interacción directa con los canales de sodio.

Pueden unirse a otras proteínas de la membrana, en particular, estos pueden bloquear también los canales de potasio (K⁺).

Aun cuando se han propuesto varios modelos físico-químicos para explicar el mecanismo de acción de los anestésicos locales, es aceptado que su acción principal se debe a su interacción con uno o más receptores específicos dentro del canal de Na⁺. Las investigaciones bioquímicas, biofísicas y biológicas moleculares han llevado a una rápida expansión en el conocimiento de la estructura y la función del canal de Na⁺ y de otros canales iónicos (Harmatz, 2009) (Valencia Gómez, 2011).

El perfil farmacológico de los distintos anestésicos locales sirve para definir las características que van a posicionar, estas características podríamos resumirlas en (Garduño Juárez, 2012) (Logan, McClure, & Wildsmith, 1986):

- Potencia anestésica-lipofilia-vasodilatación-fijación.
- Duración de acción, unión a proteínas plasmáticas.
- Vasodilatación.
- Latencia depende del pKa (pKa menor = inicio de acción más rápido)

BUPIVACAÍNA

La bupivacaína es un anestésico local sintético del grupo amídico, es el fármaco más recientemente preparado para ser usado en soluciones pesadas especialmente para la anestesia subaracnoidea. La molécula de la bupivacaína es homóloga a mepivacaína, con un grupo butilo que reemplaza al grupo metilo en el anillo de piperidina. Su nombre químico es clorhidrato de 1N butil DL piperidina 2-ácidocarboxílico 2-6 dimetilnilida (Young Chang, Wasa Ueda, & Takimoto, 2006) (Miller, Eriksson, Fleisher, & Wiener Kronish, 2010).

La bupivacaína es aproximadamente cuatro veces más potente que la mepivacaína, pero también presenta mayor toxicidad. La dosis recomendada de bupivacaína es de 0.5 al 0.75% es de 15 mg para la mayoría de los pacientes, aunque se han usado dosis de 10 a 22.5 mg (Logan, McClure, & Wildsmith, 1986) (Young Chang, Wasa Ueda, & Takimoto, 2006) (Miller, Eriksson, Fleisher, & Wiener Kronish, 2010).

La bupivacaína, al tener una vida media prolongada, la depuración y extracción por parte hepática es baja; el 5% de la bupivacaína se recupera en orina como el metabolito N-desaquilado dipecolaxilidina y 16% se encuentra sin modificar. Cruza la barrera placentaria por difusión pasiva pero no se han reportado efectos sobre el feto (Miller, Eriksson, Fleisher, & Wiener Kronish, 2010).

La bupivacaína aplicada en concentración suficiente en su lugar de acción, impide la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en

una zona del cuerpo correspondiente a las metámeras tomadas (Stienstra, Gielen, Kroon, & Van Poorten, 1990) (Lui, Polis, & Cicutti, 1998).

La penetración del anestésico local en su lugar de acción, el tejido nervioso, no se produce con la misma rapidez e intensidad en todos sus componentes. La presencia de mielina así como la existencia de fibras nerviosas motoras, sensitivas y simpáticas con diferentes calibres y velocidades de conducción, van a ocasionar la aparición de bloqueos de la conducción nerviosa diferenciales al no actuar el anestésico local con la misma rapidez en todas ellas (Logan, McClure, & Wildsmith, 1986) (Stienstra, Gielen, Kroon, & Van Poorten, 1990). La tabla I muestra las características farmacocinéticas de bupivacaína:

Tabla 1. Características farmacocinéticas de la Bupivacaina

BUPIVACAINA	
PKa	8.05
% Ligado a proteínas	95.6
Tiempo de vida media de distribución	9.1 min
Sitio de metabolismo	Hígado
Excreción	4 a 10% no metabolizada
Tiempo de vida media de eliminación	Adultos: 3.5 horas. Neonatos 8.1 horas.
Aclaración total	0.33 a 0.52 L/min

El mecanismo de acción de bupivacaína es igual que todo los anestésicos locales: una vez alcanzada la concentración analgésica efectiva mínima en la cercanía de las membranas de los axones, produce un bloqueo de los canales de sodio en

posición de reposo aumentando el umbral de excitación eléctrica del nervio, reduciendo la propagación del impulso nervioso y la velocidad de elevación del potencial de acción, bloqueando así la generación y conducción de los impulsos nerviosos (Connolly & Wildsmith, 1998).

En general, la evolución de la instauración anestésica se relaciona con el diámetro, la mielinización y la velocidad de conducción de las fibras nerviosas afectadas. El inicio de acción es rápido (5 a 10 minutos) y la duración de la acción es larga (3 horas a más). La concentración inicial determina el inicio de acción y duración del bloqueo, a 0.75% es de 4.3 minutos y a 0.5% es de 5.2 minutos (Stienstra, Gielen, Kroon, & Van Poorten, 1990) (Connolly & Wildsmith, 1998).

La captación del anestésico local no es igual en los diferentes componentes de la médula. La simpatectomía ocasionada durante una anestesia raquídea se considera que se extiende de dos a seis segmentos por encima del nivel sensitivo obtenido. Una característica de la Bupivacaína es su capacidad de producir bloqueos nerviosos diferenciales siendo el bloqueo sensitivo obtenido con ella más profundo y prolongado que el bloqueo motor.

Después de la absorción sistémica, los anestésicos locales pueden producir estimulación, depresión o ambas del sistema nervioso central. La estimulación se manifiesta por inquietud, temblores y estremecimiento pudiendo llegar a convulsiones; la depresión puede provocar coma y paro cardiorrespiratorio. Los anestésicos locales poseen un efecto depresor primario sobre la médula y centros superiores. La etapa depresiva puede producirse sin una etapa de excitación previa (Lui, Polis, & Cicutti, 1998) (Connolly & Wildsmith, 1998) (Abreu Baptista, Salomão Pauloll, Andreatta Lemos, Brocco, & Serafim, 2008).

Los efectos cardiovasculares incluyen una disminución de la presión arterial sanguínea y presión venosa central con menor disminución de la frecuencia cardíaca. La hipotensión ocurre por disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión venosa central por el bloqueo simpático, con vasodilatación y redistribución del volumen sanguíneo central a las extremidades inferiores y lecho

esplácnico. La bradicardia puede ocurrir por cambio del balance cardiaco autónomo al sistema parasimpático (Stienstra, Gielen, Kroon, & Van Poorten, 1990); (Mervivirta, Kuusniemi, Jaakkola, Pihlajamaki, & Pitkanen, 2009).

FENTANILO

El fentanilo es un potente agonista opiáceo sintético, derivado de la fenilpiperidina y es estructuralmente similar a la meperidina, alfentanilo, y sufentanilo. Es muy soluble en lípidos. Una dosis de 100 mcg de fentanilo es aproximadamente equipotente a 10 mg de morfina. Su duración de acción y su semi-vida es más corta que la morfina o la meperidina. El fentanilo tiene una mayor estabilidad hemodinámica y cardiaca que la presentada con morfina, puede administrarse solo o en combinación con otros fármacos anestésicos inhalados, anestésicos locales tales como bupivacaína, o benzodiazepinas (Hernández Ortiz, 2015).

En comparación con morfina, el fentanilo tiene una gran potencia, más rápido inicio de acción (menos de 30 segundos), y más corta duración de acción. El fentanilo tiene una mayor solubilidad en los lípidos comparado con la morfina favoreciendo el paso a través de la barrera hematoencefálica obteniéndose una mayor potencia y un rápido inicio de acción. El fentanilo se metaboliza por dealquilación, hidroxilación, e hidrólisis amida a metabolitos inactivos que se excretan por la bilis y la orina. La vida media de eliminación del fentanilo es de 185 a 219 minutos, reflejo del gran volumen de distribución (Hernández Ortiz, 2015) (Gladden, Martinez, & Puja, 2016).

Es un fuerte agonista de los receptores opiáceos μ y kappa. Los receptores de opiáceos están acoplados con una G-proteína (proteína de unión a nucleótidos receptores de guanina) y funcionan como moduladores, tanto positivos como negativos, de la transmisión sináptica a través de proteínas G que activan proteínas efectoras. Los sistemas-proteína G de opioides incluyen ciclasa adenilato-

monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y fosfolipasa 3 C (PLC)-inositol, trifosfato (Gladden, Martinez, & Puja, 2016).

Los opiáceos no alteran el umbral de dolor de las terminaciones nerviosas aferentes a estímulos nocivos, ni afectan a la conductividad de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia está mediada por los cambios en la percepción del dolor en la médula espinal (receptores μ_2 , delta, kappa) y en los niveles más altos en el Sistema Nervioso Central (SNC) (receptores μ_1 -y kappa 3). No hay límite máximo efecto de la analgesia por opiáceos. También se altera la respuesta emocional al dolor (Hernández Ortiz, 2015) (Fentanyl, 2016).

Los opioides también modulan el sistema endocrino y el sistema inmunológico. Los opioides inhiben la liberación de vasopresina, somatostatina, insulina y glucagón. Los efectos estimulantes de los opiáceos son el resultado de la "desinhibición", estando bloqueada la liberación de neurotransmisores inhibidores tales como Ácido Gama Amino Butírico (GABA) y acetilcolina. El mecanismo exacto de cómo los agonistas opioides causan ambos procesos inhibitorios y estimulantes no es bien conocido. Los posibles mecanismos incluyen la susceptibilidad diferencial del receptor opioide a la desensibilización o la activación de más de un sistema de G-proteína o subunidad (un excitador y un inhibidor) por un receptor opioide (Hernández Ortiz, 2015) (Fentanyl, 2016).

Las acciones de fentanilo son similares a las de la morfina, aunque el fentanilo es mucho más lipófilo en comparación con la morfina (580:1) y tiene un más rápido inicio de acción. El fentanilo presenta poca actividad hipnótica y rara vez estimula la liberación de histamina. La bradicardia se debe a la depresión medular del centro vasomotor y la estimulación del núcleo vagal y puede llevar a la disminución del gasto cardíaco. La contractilidad miocárdica no se ve afectada por fentanilo. Fentanilo al igual que otros analgésicos narcóticos, dependiendo de la dosis y de la velocidad de administración, puede causar rigidez muscular, como también euforia, miosis y bradicardia (Hernández Ortiz, 2015) (Fentanyl, 2016).

A menudo se observa rigidez muscular del pecho y los músculos abdominales con la anestesia con agonistas opiáceos. Este efecto puede ser debido a la estimulación de los reflejos espinales por los opiáceos o la interferencia con la integración de los ganglios basales. Cuando se utiliza como parte de la anestesia, los agonistas opiáceos proporcionan una protección analgésica frente a las respuestas hemodinámicas al estrés quirúrgico mediante la atenuación de la respuesta de las catecolaminas (López, y otros, 2007) (Dalia, Overdi, & Smith, 2013).

Después de la administración IV, la analgesia máxima se produce en cuestión de minutos y tiene una duración de 30 a 60 minutos después de una dosis única. Por vía intramuscular, el inicio de la analgesia ocurre en 7-15 minutos y dura durante 1-2 horas. La duración está directamente relacionada con la dosis. Las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen rápidamente, dentro de los primeros 5 minutos después de la dosis intravenosa (IV), pero se puede detectar el fármaco residual por lo menos durante 6 horas (Hernández Ortiz, 2015) (Dalia, Overdi, & Smith, 2013).

CLONIDINA

La clonidina fue sintetizada en 1962 por Stále y la primera publicación relacionada con sus propiedades farmacológicas se debe a Hoefke y Koblinger en 1966. Originalmente fue considerada como un agonista alfa adrenérgico con una eficaz acción descongestionante nasal. Pequeñas cantidades de este potente fármaco, administradas por vía intranasal, producían un importante efecto hipotensor, por lo cual fue utilizada como terapia antihipertensiva (Elsenach & Grice, 1988) (Paalzow, 1974).

La clonidina es el monoclóhidrato de 2-(2,6-dicloro fenlamino)-2-Imidazolina, o clóhidrato de 2,6 dicloro-N-(imidazolina-2-í 11den)-anilina, cuya fórmula molecular es $C_9 H_9 Cl_2 N_3$ (Paalzow, 1974), ver Ilustración 8.

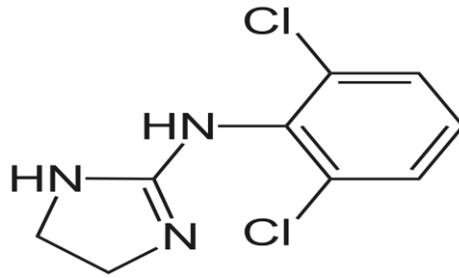


Ilustración 8. Molécula de Clonidina (Paalzow, 1974)

Químicamente está relacionada con la tolazolina, que es un agente bloqueador alfa adrenérgico con efecto vasodilatador periférico, así como la antazolina, que posee propiedades antihistamínicas. Su peso molecular es de 266,6 y su aspecto es el de polvo blanco, inodoro, cristalino (Nalda & Gonzalez Machado, 1986) (Longnecker De, 1987).

Este polifacético fármaco ha sido considerado como el primer agente antihipertensivo de acción central. Los reportes bibliográficos de los últimos años han mostrado que clonidina ha sido utilizada en anestesiología para el control antihipertensivo así como un agente antinociceptivo (Nalda & Gonzalez Machado, 1986) (Bajwa, y otros, 2011).

Acción Central: La clonidina es un fármaco agonista de los receptores alfa adrenérgicos localizados en el sistema nervioso central. La principal localización de la acción de este fármaco está situado en la medula oblongada, posiblemente en el núcleo tractus solitarius del tronco cerebral bajo. No obstante, otras estructuras, como el núcleo locus ceruleus y el asta posterior de la medula espinal, parecen estar involucradas también en los mecanismos de acción de la clonidina (Bajwa, y otros, 2011) (Luna Ortiz & Romero Borja, 1989).

La acción más potente es como agonista alfa-2 presináptico, que como agonista alfa-1 postsináptico. La respuesta presora que se produce se ve acentuada y prolongada por sustancias o procedimientos que interfieren con el reflejo de

adaptación de la tensión arterial, como por ejemplo un bloqueo ganglionar (Fielding & al., 1978).

Acción Periférica: Clonidina produce analgesia por activación de los receptores alfa-2 y ha demostrado efecto analgésico sinérgico cuando se administra conjuntamente con anestésicos locales. Es el único alfa-2 agonista aprobado por la FDA para administración intratecal (Coombs & al., 1965) (Yuan Shiou, y otros, 2007).

Los receptores adrenérgicos alfa-2, tienen un papel importante en el efecto analgésico mediado a nivel periférico, espinal y cerebral. Se han identificado muy diversos subtipos de receptores alfa-2, aunque se sugiere que el subtipo alfa-2a es primordialmente el relacionado con la analgesia y la sedación (Yuan Shiou, y otros, 2007) (Abreu, y otros, 2008).

Los receptores alfa-2 están presentes en las terminales pre y postsinápticas de las aferentes primarias nociceptivas en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Los receptores espinales alfa-2 agonistas, alteran la percepción del dolor por bloqueo de los nociceptores presinápticos en las fibras A delta y C, reduciendo la captación de neurotransmisores e hiperpolarizando las neuronas postsinápticas de segundo orden en el asta dorsal (Abreu, y otros, 2008) (Mahendru, Tewari, Katyal, Grewal, & Rupinder Singh, 2013).

Clasificación farmacológica de los receptores alfa-2:

- Alfa-2A: Se encuentran difusamente distribuidos en el cerebro. Es el responsable de los efectos analgésicos, hipotensión y bradicardia.
- Alfa-2B: Se encuentran distribuidos en el músculo liso vascular periférico. Juega un papel en la nocicepción y es el responsable de la vasoconstricción.
- Alfa-2C: Se localiza en las células del ganglio de la raíz dorsal. Tiene una acción hipotérmica y modula la actividad dopaminérgica.

Los adrenorreceptores alfa-2B y alfa-2C representan el 95% del total de adrenorreceptores alfa-2 en el ganglio de la raíz dorsal a nivel de la médula espinal. La distribución de estos adrenorreceptores en la médula espinal está limitada a la sustancia gris ventral más que a la dorsal en las láminas I, II, III, IV, V; VII y IX, en la columna celular intermedio lateral torácica y lumbar, e intermedia sacra (Abreu, y otros, 2008) (Mahendru, Tewari, Katyal, Grewal, & Rupinder Singh, 2013).

En cuanto al predominio en distintos segmentos espinales, se encuentran distribuidos en el siguiente orden descendente: médula sacra, cervical, torácica y lumbar. Además, se encuentran distribuidos en núcleos dentro del SNC implicados en la analgesia, lo que soporta entonces una posibilidad analgésica a nivel periférico, espinal y encefálico (Abreu, y otros, 2008) (Sahi, Rupinder Singh, & Katyal, 2016).

Clonidina puede inhibir la liberación de noradrenalina y las respuestas cardíacas al estímulo de nervios adrenérgicos postganglionares. La hipotensión producida por este fármaco se acompaña de la disminución de la descarga de los nervios espláncnicos preganglionares (Yuan Shiou, y otros, 2007) (Mahendru, Tewari, Katyal, Grewal, & Rupinder Singh, 2013).

Los efectos de farmacológicos de clonidina son entonces debidos a:

- Activación de los adrenorreceptores pre y postsinápticos en la sustancia gelatinosa del cordón espinal.
- Vasoconstricción local por estimulación de la musculatura lisa vascular, que disminuye la tasa de absorción de los anestésicos locales del espacio subaracnoideo.
- Activación de los receptores espinales y los a adrenérgicos a nivel del cordón espinal.

De acuerdo a la clasificación biológica-molecular de los receptores alfa-2 que se basa en la localización cromosómica del gen que sintetiza para dicho receptor existen subtipos de receptores alfa-2, todos ellos producen sus acciones celulares a

través de las proteínas G, las cuales inhiben la adenilciclasa disminuyendo el AMPc y bloquea la fosforilación de proteínas reguladoras diana. Se produce entonces una activación en el flujo de los canales iónicos de potasio que hiperpolariza a la membrana celular y suprimen los disparos neuronales. Esta estimulación de los adrenorreceptores alfa-2 suprime la entrada de calcio hacia las terminales nerviosas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores (Yuan Shiou, y otros, 2007) (Abreu, y otros, 2008).

De acuerdo a esta base biológica-molecular, la clonidina produce analgesia por:

- Acción en la activación de vías descendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y adenosinérgicas.
- Inhibición de la liberación de noradrenalina, serotonina, dopamina y sustancia P.
- Disminución de la liberación de neurotransmisores.
- Activación de neuronas colinérgicas espinales y estimulación de receptores muscarínicos (M1 y probablemente M3) en el asta dorsal de la médula espinal, incrementando las concentraciones de acetilcolina en el líquido Cefalorraquídeo (LCR); la cual tiene una función inhibitoria en la transmisión nociceptiva.
- Bloquea la conducción de fibras C y A delta e incrementa la conductancia al K+.
- Efecto estabilizador de membrana en el axón similar al de los anestésicos locales.
- Deprime la actividad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR por sus siglas en inglés) en el asta dorsal de la médula espinal.

La administración neuroaxial de una dosis única de clonidina puede generar efectos hemodinámicos a los 30 minutos, alcanzado el pico máximo entre 1 y 2 horas, y durando este efecto hasta 6 y 8 horas. Clonidina puede prolongar el bloqueo sensitivo hasta un periodo de 2 a 4 horas, mientras que la prolongación del bloqueo motor puede alcanzar hasta 3 horas. Clonidina por vía subaracnoidea,

tiene un efecto antinociceptivo dosis-dependiente. Sin embargo pueden presentarse efectos colaterales que incluyen: vasoconstricción, taquicardia, bradicardia, somnolencia, sin depresión respiratoria (Abreu, y otros, 2008) (Mahendru, Tewari, Katyal, Grewal, & Rupinder Singh, 2013).

La clonidina es un compuesto de naturaleza imidazólica, agonista alfa-2 adrenérgico selectivo, con un radio de selectividad de 200:1 (alfa-2: alfa-1). Es liposoluble, con un alto volumen de distribución. Después de la administración neuroaxial es absorbida rápidamente, encontrándose concentraciones pico en sangre arterial a los 10 minutos y en sangre venosa de 30-45 minutos. Su vida media de eliminación es de 12 horas, el 50% de la droga es metabolizada (Mahendru, Tewari, Katyal, Grewal, & Rupinder Singh, 2013) (Sahi, Rupinder Singh, & Katyal, 2016).

Efectos secundarios: La clonidina posee numerosos efectos centrales muchos de los cuales son similares a los de la clorpromacina. Entre ellos destaca la sedación, que puede llegar a ser marcada, así como disminución de la actividad motora espontánea inhibición del comportamiento o indiferencia condicionada, disminución de la temperatura corporal, y cierta propiedad antipsicótica (Sahi, Rupinder Singh, & Katyal, 2016) (Mille Loera, Ramírez Guerrero, & Aréchiga Ornelas, 2010).

Con frecuencia también aparece sequedad de boca, ya que la secreción salival resulta inhibida por mecanismos centrales. Se han descrito otros efectos secundarios, los menos frecuentes, como vértigo, ansiedad, angioedema, dolor a nivel de las glándulas parótidas, prurito, depresión, constipación, náuseas, aumento de peso, anorexia, euforia, cefalea, irritación ocular, ginecomastia, impotencia sexual funcional, dificultad para micción, parestesias, exantema eritematoso, debilidad muscular, hiperglucemia transitoria y alteraciones electrocardiográficas variable. Todos los efectos secundarios se han relacionado a una mala dosificación del fármaco (Mille Loera, Ramírez Guerrero, & Aréchiga Ornelas, 2010) (El Hennawy, Abd Elwahab, Abd Elmaksoud, Ozairy, & Boulis, 2009).

VÍAS DEL DOLOR Y FÁRMACOS QUE MODULAN EN CADA PUNTO.

Ver ilustración 9.

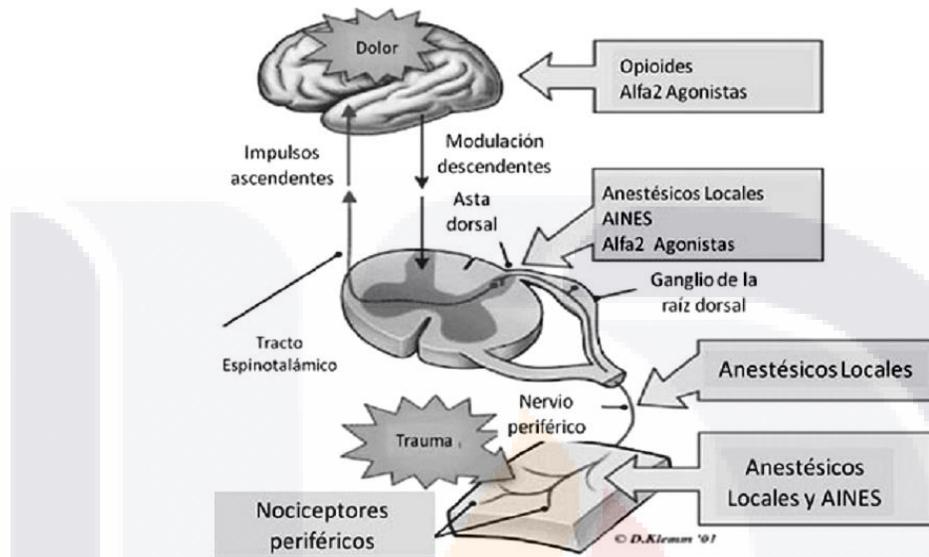


Ilustración 9. Nivel en el cual los fármacos analgésicos o anestésicos actúan bloqueando la transmisión dolorosa. (Kehlet & Dahl, 1993)

EVALUACIÓN DE LA INTENSIDAD DOLOROSA

La Escala Visual Análoga (EVA) establece valores que van de 0 a 10, considerando valores aceptables de 0 a 3. El 0 es ausencia de dolor, 1 a 3 dolor leve, 4 a 6 dolor moderado y 7 a 9 dolor intenso y el valor 10 se considera dolor intolerable. Esta escala permite al paciente identificarse en forma objetiva con aquella sensación dolorosa que está experimentando (Melzack, Katz, & Jeans, 1985).

Esta escala ha mostrado ser la que tiene mayor sensibilidad comparativamente con otras escalas para la evaluación dolorosa. Es una línea horizontal de 10 cm de longitud en cuyos extremos figuran las diferentes expresiones desde ausencia total de dolor, hasta el dolor máximo imaginable o insoportable, las expresiones dolorosas permiten que el paciente se identifique visualmente al comparar el dolor

que experimenta con alguna de las caras representadas (Benavides Caro, 2015).
Ver Ilustración 10.

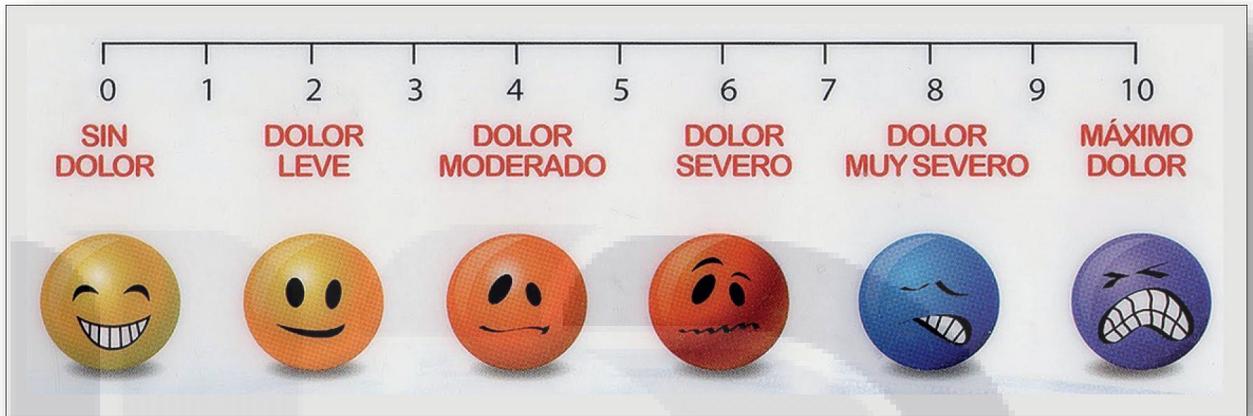


Ilustración 10. Escala de visión análoga (EVA) (Benavides Caro, 2015)

EVALUACIÓN DEL BLOQUEO MOTOR

ESCALA BROMAGE

La Escala de Bromage es una escala cualitativa de 4 categorías y sirve para definir el grado de bloqueo motor tras una anestesia epidural o espinal. Fue propuesta por el Dr. Philip Raikes Bromage (1920-2013), anestesiólogo británico, a quien se le considera como uno de los pioneros de la anestesia neuroaxial (Ramsay, Savege, Simpson, & Goodwin, 1974).

Para valorar con la Escala de Bromage, se pide al paciente que recibió una anestesia neuroaxial, que mueva las extremidades inferiores y según la respuesta obtenida, se asigna una de las siguientes categorías (Tabla 2):

Tabla 2. Escala de Bromage Modificada

Nivel	Características
0	No parálisis, levanta la pierna extendida, flexiona rodilla, tobillo, dedos de los pies. (FUERZA MOTORA COMPLETA)
1	Incapacidad para levantar la pierna extendida, capaz de movilizar la RODILLA
2	Incapacidad para flexionar la rodilla, capaz de flexionar DEDOS DE PIES
3	Incapacidad para mover la extremidad inferior

Esta escala no solamente sirve para valorar la intensidad del bloqueo motor durante la anestesia neuroaxial, sino que también es de utilidad para vigilar la evolución de la recuperación en la sala de recuperación anestésica (Ramsay, Savege, Simpson, & Goodwin, 1974).

EVALUACIÓN DE LA SEDACIÓN

ESCALA RAMSAY

La escala Ramsay ha sido utilizada como patrón de oro para validar otros índices como BIS (bispectral index score). Evalúa a través de 6 niveles el grado de sedación del paciente de acuerdo a diversas características que se buscan (Chamorro, Martínez Melgar, & Barrientos, 2008). Ver tabla 3.

Tabla 3. Escala de Ramsay

Nivel	Características
1	Paciente ansioso, agitado.
2	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3	Paciente dormido con respuestas a las ordenes
4	Paciente con breves respuestas a la luz y sonido
5	Paciente dormido con solo respuesta al dolor
6	No respuestas

MARCO NORMATIVO

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que se ajuste a la normativa que para tal fin se encuentre vigente.

El presente estudio atiende a lo dispuesto en la Ley General de Salud artículos 2 fracción VII, 13 apartado B fracción III, 17 fracción III, 41 bis, 96 al 98, 100 al 103 última reforma 14 de diciembre de 2012 y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud artículos 13, 14 al 17, 20 al 97, 99 al 112, 113 al 126 del 6 de enero de 1987. Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, última reforma 20 enero de 2013, así como el reglamento de la Secretaría de Salud para la investigación científica. (Organización Panamericana de la Salud) (AMM) (NOM-012-SSA3-2012) (NOM-040-SSA2-2004).

Esta investigación se ajusta además a la Norma que establece las Disposiciones para la Investigación en Salud, registrada el 26 de junio de 2009. Este estudio de investigación se ajusta y se somete a lo establecido por el reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 9, 10 y 11 que establecen la normativa para el registro de la investigación y desarrollo tecnológico así como para su desarrollo y seguimiento.

Nuestra investigación se ajusta a lo establecido en el artículo 3° del reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, ya que busca el conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los pacientes así como el conocimiento de los vínculos entre la práctica médica y los resultados sobre la salud, previniendo y controlando problemas secundarios de salud futura, desarrollando técnicas y esquemas analgésicos que mejoren los protocolos de manejo analgésico existentes (NOM-012-SSA3-2012) (NOM-040-SSA2-2004).

CAPITULO II

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

JUSTIFICACIÓN

A pesar de los grandes avances y los conocimientos que actualmente se tienen sobre técnicas neuroaxiales analgésica y fármacos analgésicos, los esquemas administrados no han logrado disminuir los índices de presentación del dolor postoperatorio con alta intensidad dolorosa sobre todo en pacientes sometidos a cirugía traumatológica u ortopédica del miembro pélvico. El surgimiento de fármacos adyuvantes permite disminuir el abuso de opioides y mejorar el postoperatorio del paciente manteniendo libre de dolor. La analgesia postoperatoria a través de técnicas neuroaxiales que utilicen anestésico local, opioide y adyuvante como clonidina puede ser un esquema analgésico que proporcione grandes beneficios a la analgesia postoperatoria en estos pacientes.

La trascendencia de este estudio fue mostrar que el uso de clonidina como adyuvante de la anestesia subaracnoidea puede prolongar el efecto sedoanalgésico postoperatorio, generando una rápida recuperación del paciente, disminuyendo el tiempo de estancia hospitalaria. Esta investigación permitirá modificar los esquemas de manejo analgésico vigentes en pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico.

En el Hospital se realizan diariamente procedimientos quirúrgicos traumatológicos u ortopédicos del miembro pélvico, con un promedio mensual de 40 pacientes, lo que permitió contar con el material humano requerido para este estudio de investigación, de igual forma en el hospital se contó con los fármacos requeridos para estos procedimientos anestésicos lo que dio factibilidad a la investigación.

Este estudio fue viable ya que contamos con el apoyo del Departamento de Anestesiología y el Departamento de Traumatología y Ortopedia, así como también con la experiencia y conocimiento científico del asesor del proyecto, quien cuenta con vasta experiencia en la realización y publicación de estudios de investigación.

La cirugía traumatólogica suele generar altos índices de intensidad dolorosa debido a los mecanismos fisiopatológicos de la transmisión dolorosa que involucran sus procedimientos quirúrgico, por ello, es necesario aplicar técnicas neuroaxiales de acceso, y fármacos adyuvantes que permitan la yugulación de la transmisión dolorosa a través del bloqueo pre y postsináptico entre la primera y segunda neurona en la médula espinal. Para ello, es importante la selección adecuada de fármacos analgésicos que al ser aplicados por esta vía, mantengan un periodo analgésico postoperatorio prolongado con intensidad dolorosa baja o nula en los pacientes.

Entre los mecanismos antinociceptivos de clonidina se encuentra la activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos, así como también posee una acción colinérgica y produce bloqueo de la conducción de fibras C y A delta confiriéndole mayor acción analgésica a nivel subaracnoideo.

HIPÓTESIS

“La clonidina como adyuvante en la anestesia subaracnoidea con bupivacaina prolonga el efecto sedoanalgésico postoperatorio en los pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico”

OBJETIVOS

General.

Identificar el tiempo de prolongación sedoanalgésica postoperatoria con el uso de clonidina subaracnoidea como adyuvante de la anestesia neuroaxial en pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico.

Específicos:

1. Identificar el tiempo de bloqueo sensitivo cuando se utiliza:
 - a. Bupivacaina al 0.5% 12.5 mg más 1 mcg/kg de clonidina más 20 mcg de Fentanilo vía subaracnoidea dosis única.
 - b. Bupivacaina al 0.5% 12.5 mg más 20 mcg de Fentanilo vía subaracnoidea dosis única.
2. Identificar el tiempo de bloqueo motor mediante la escala de Bromage, con ambas técnicas anestésicas.
3. Identificar el nivel de sedación en escala Ramsay al término de la cirugía con ambas técnicas anestésicas.
4. Evaluar la intensidad dolorosa en escala EVA, al término de cirugía y al término de bloqueo motor en ambos grupos.
5. Describir efectos secundarios en ambos grupos.
 - a. Hipotensión
 - b. Bradicardia

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, un ciego de brazos paralelos.

DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Experimental, analítico, prospectivo, comparativo, aleatorizado, un ciego, brazos paralelos.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO:

Pacientes programados para cirugía de miembro pélvico en la unidad de quirófano del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en el Hospital General de Rincón de Romos en el periodo comprendido de Marzo a Octubre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN:

Criterios de inclusión

1. Pacientes programados para cirugía de miembro pélvico.
2. Programados para anestesia neuroaxial
3. Pacientes de ambos sexos
4. Mayores de 18 años
5. ASA I-II
6. Pacientes que firmaron consentimiento informado

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o sus componentes.
2. Pacientes con patología que contraindique la aplicación subaracnoidea del fármaco

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
3. Mujeres embarazadas o lactando
 4. Pacientes con alteraciones mentales o inhabilidad para comprender el procedimiento
 5. Pacientes que no desearon participar en el estudio.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que presentaron cualquier complicación quirúrgica y/o anestésica que obligo a modificar el manejo transoperatorio programado.

MÉTODO DE ASIGNACIÓN

La asignación a uno de los dos grupos de estudio, se realizó a través de una tabla de números aleatorios, en donde los números 1 y 2 estuvieron dispuestos de forma aleatorizada, en columnas y filas.

Se registraron a los pacientes siguiendo el orden dispuesto por las columnas de arriba hacia abajo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente:

1. Intensidad dolorosa
2. Sedación
3. Bloqueo Motor

Variable Independiente:

1. Sexo
2. Edad
3. ASA
4. Hipotensión
5. Bradicardia

OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	ESCALA MEDICIÓN	DE
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio	Cuantitativa Continua	Años	
Sexo	Condición del género del ser humano	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino	
ASA	Estado físico del paciente establecido por la Asociación de Anestesiología	Cualitativa Nominal	ASA I ASA II ASA III	
Intensidad Dolorosa	Nivel de dolor referido por el paciente evaluado por la escala visual análoga	Cuantitativa Continua	EVA 0 = Sin dolor EVA 1 a 3 = Dolor leve EVA 4 a 6 = Dolor moderado	

			<p>EVA 7 a 9 = Dolor severo</p> <p>EVA 10 = Dolor insoportable</p>
Nivel de sedación	Nivel de sedación postoperatoria mostrado por el paciente y evaluado de acuerdo a la escala Ramsay	Cuantitativa Continua	<p>NIVEL</p> <p>I: ansioso</p> <p>II: Tranquilo</p> <p>III: Responde a órdenes verbales</p> <p>IV: Responde a ordenes enérgicas</p> <p>V: Dormido responde al dolor</p> <p>VI: Sin respuesta.</p>
Bradycardia	Frecuencia cardiaca menor a 60 latidos por minuto o disminución de la misma en un 20% a la basal.	Cualitativa Dicotómica	Sí No
Hipotensión	Tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg o disminución de la misma en un 20% a la basal.	Cualitativa Dicotómica	Sí No

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tipo de Muestra: No Probabilística

Tamaño de Muestra:

La muestra calculada para esta investigación se basó en el número aproximado de 296 pacientes que fueron intervenidos en el hospital por cirugía de miembro pélvico, utilizando la fórmula

$$No = \frac{Z^2 \times pQ}{e^2}$$

Donde:

No Es la muestra requerida.

Z es un factor probabilístico. Tiene un valor de 1.96 con un 95% de confianza.

pQ es la varianza de la proporción. p= 0.5 y Q= 0.5

e2 Es el error máximo permitido (3%) o sea 0.03

Entonces:

$$No = \frac{(1.96)^2 \times (0.5 \times 0.5)}{(0.03)^2} \quad No = \frac{3.8416 \times 0.25}{0.0009} = 1067.1$$

Con ajuste del tamaño de muestra con la siguiente fórmula: $Na = \frac{No}{1 + \left(\frac{No - 1}{Nc}\right)}$

Donde

Na es la cantidad conocida de pacientes atendidos en un año

$$Na = 1067 / \left(1 + \left(\frac{1067 - 1}{296}\right)\right) \quad \text{Equivale a} \quad Na = \frac{1067}{1 + \left(\frac{1066}{296}\right)}$$

Na = 232 pacientes para un trabajo anual y Na = 155 para un periodo de 8 meses

Correspondiendo a 77 pacientes en cada grupo. Considerando pérdida por seguimiento se integrarán 50 pacientes por grupo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos", con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. Se ajustó a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizó hasta que fue aprobado por el comité de ética local de investigación. El estudio correspondió a la categoría I de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el título segundo, capítulo I, artículo 17. Además de acuerdo con los principios adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964, y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en octubre de 1983, por la 41ª Asamblea Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, en la 48ª Asamblea en Sudáfrica en 1996; y en la última 59ª Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en Seúl, en octubre de 2008.

MATERIALES Y MÉTODOS:

A los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se les explico el estudio y se les dio a firmar una hoja de consentimiento informado (Anexo C); posterior se llenó una hoja de recolección de datos registrando edad, sexo, ASA (Anexo B).

En quirófano se realizó monitoreo no invasivo (frecuencia cardiaca, PANI, saturación de oxígeno y EKG continuo) registrando en la hoja de recolección de datos.

De acuerdo al grupo asignado durante la aleatorización se administró el siguiente manejo:

Grupo 1: Previa asepsia y antisepsia de región lumbar se aplicó bloqueo subaracnoideo en L2-L3 con aguja Weiss número 17, posterior aguja Whitacre número 25, aplicando bupivacaina al 0.5% 12.5 mg más 1 mcg de clonidina por kilo, más 20 mcg de Fentanilo. Dosis única. Colocación de catéter peridural.

Grupo 2: Previa asepsia y antisepsia de región lumbar se aplicó bloqueo subaracnoideo en L2-L3 con aguja Weiss número 17, posterior aguja Whitacre número 25, aplicando bupivacaina al 0.5% 12.5 mg más 20 mg de Fentanilo. Dosis única. Colocación de catéter peridural.

Esta técnica y dosis son fundamentadas y seguras en la bibliografía consultada.

Se administró a ambos grupos, Diclofenaco 75 mg, Dexametasona 8 mg y Ranitidina 50 mg intravenoso.

Se evaluó el tiempo de bloqueo sensitivo, el cual se valoró mediante el tiempo en minutos transcurrido entre el término de la inyección de la solución anestésica hasta que el paciente refiera sensibilidad al tacto.

Se evaluó el tiempo para la regresión total del bloqueo motor, intervalo de tiempo transcurrido entre el término de la inyección de la solución en el espacio subaracnoideo y el movimiento libre de los pies, de acuerdo a la escala de Bromage modificada (Bromage 0).

Se evaluó el nivel de sedación a través de la escala Ramsay durante el periodo transanestésico y el nivel de sedación al término de cirugía.

Duración total de la analgesia, intervalo de tiempo transcurrido entre el término de la inyección de la solución en el espacio subaracnoideo y la presencia de molestia espontánea referida de acuerdo a EVA.

Se evaluó la intensidad dolorosa a través de EVA, al término de la cirugía y al término del bloqueo motor (Bromage: 0).

Se identificó la presencia de náusea, vomito, hipotensión, bradicardia o ansiedad durante estos periodos, registrando su presencia como efectos secundarios, tiempo en el que se identificó, así como administración de fármaco para reversión.

Se compararon la prolongación del efecto sedoanalgésico entre los dos grupos de estudio.

Se registró todo en hoja de recolección de datos (Anexo B).

Recolección de la información:

Instrumentos: Para fines de este estudio de investigación se diseñó un instrumento de recolección de datos (anexo 2) en el cual se anotó la información general del paciente (edad, sexo y ASA) corroborando dicha información con la descrita en el expediente clínico. A su vez para la evaluación correspondiente de la intensidad dolorosa se utilizó la escala visual análoga, para evaluar sedación se utilizó la escala Ramsay y para la evaluación del bloqueo motor residual se utilizó la escala Bromage. Todas estas escalas fueron validadas en estudios reportados en la literatura médica como se describió en el marco teórico de esta investigación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico con el programa SPSS versión 22. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas mediana y rangos.

Se realizó un análisis bivariado entre los dos grupos de estudio con Chi cuadrado para las variables dicotómicas y para las cuantitativas por medio de la prueba U de Mann Whitney y se tomó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RECURSOS

HUMANOS

- Autor
- Asesores
- Pacientes programados en forma electiva para cirugía de miembro pélvico
- Médicos Anestesiólogos adscritos encargados de los quirófanos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y Hospital General de Rincón de Romos
- Médicos residentes de anestesiología.

MATERIALES:

Clonidina, Fentanilo, Bupivacaina, Diclofenaco, Ranitidina, Dexametasona, agujas Weiss y Whitacre, catéter peridural, hojas de recolección de datos, expedientes clínicos, equipo de oficina.

FINANCIAMIENTO:

Autofinanciamiento del fármaco Clonidina, el resto de los recursos son propios de la Institución.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 100 pacientes, integrando dos grupos: Grupo Bupivacaína-Clonidina-Fentanilo (BCF) con 51 pacientes y Grupo Bupivacaína-Fentanilo (BF) con 49 pacientes.

Edad

En el grupo BCF se encontró una mediana de 32 años con rangos máximo de 80 años y un mínimo de 18 años, con un promedio de edad de 40.76 años DE \pm 17.9. En el grupo BF se encontró una mediana de 38 años, con rangos máximo de 91 años y mínimo de 18 años, con un promedio de 45.7 años DE \pm 22.1 años ($p= 0.175$ con prueba de U de Mann Whitney), concluyendo que ambos grupos fueron homogéneos.

Tabla 4. Edad

GRUPO	N	DE+-	MEDIANA (AÑOS)	RANGOS
BCF	51	17.9	32	Min: 18 años Max: 80 años
BF	49	22.1	38	Min: 18 Max: 91 años

Sexo

Del total de los pacientes, 50 correspondieron al sexo femenino (50%) y 50 al sexo masculino (50%); del BCF 23 fueron mujeres (46%) y 28 fueron hombres (54%); del BF 27 fueron mujeres (55.1%) y 22 fueron hombres (44.9%) ($p = 0.317$ con prueba de Chi cuadrada).

Tabla 5. Distribución del sexo

	BCF	BF	TOTAL
Femenino	23	27	50
Masculino	28	22	50
Total	51	49	100

ASA

Del total de los pacientes 54 correspondieron a ASA I (54%), 34 a ASA II (34%) y 12 pacientes a ASA III (12%), en donde del grupo de BCF 28 correspondieron a ASA I (54.9%), 19 a ASA II (37.2%) y 4 a ASA III (7.9%); del grupo BF 26 correspondieron a ASA I (53%), 15 a ASA II (30.6%) y 8 a ASA III (16.4%) ($p = 0.399$ con prueba de Chi cuadrada), nos indica que no los grupos fueron homogéneos.

Tabla 6. Valoración del estado físico por ASA

VALORACIÓN DEL ESTADO FÍSICO POR ASA	BUPIVACAINA-CLONIDINA-FENTANIL n=51		BUPIVACAINA-FENTANIL n=49	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
I	28	54.9%	26	53%
II	19	37.3%	15	30.6%
III	4	7.8%	8	16.4%
Total	51	100%	49	100%

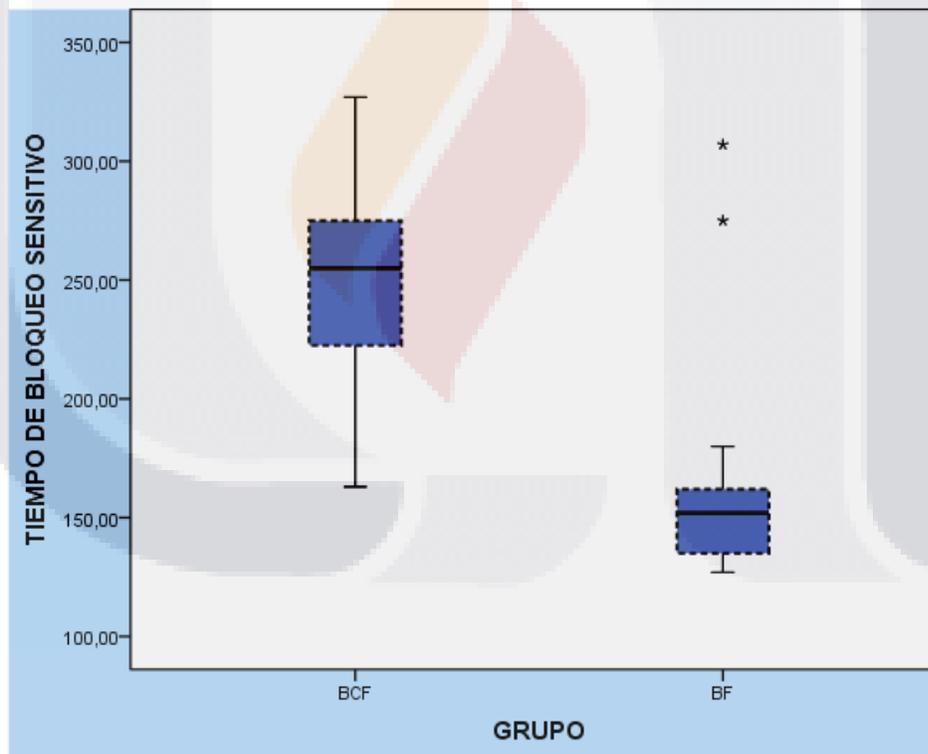
Tiempo de bloqueo sensitivo

La frecuencia de distribución de los tiempos obtenidos de bloqueo sensitivo con ambas técnicas sedoanalgésicas indican que en el grupo BCF tuvo una mediana de 255 minutos, con un mínimo de 163 minutos y un máximo de 327 minutos,

comparativamente con el grupo BF donde su mediana fue de 152 minutos, con un límite mínimo de 127 minutos y un máximo de 307 minutos, observando en el grupo BCF mayor tiempo de bloqueo sensitivo. ($p < 0.001$ con prueba de U de Mann Whitney)

Tabla 7. Tiempo de bloqueo sensitivo

GRUPO	PROMEDIO (MIN)	MEDIANA (MIN)	RANGOS
BCF	246.5	255	Min: 163 min Max: 327 min
BF	160.1	152	Min: 127 min Max: 307 min



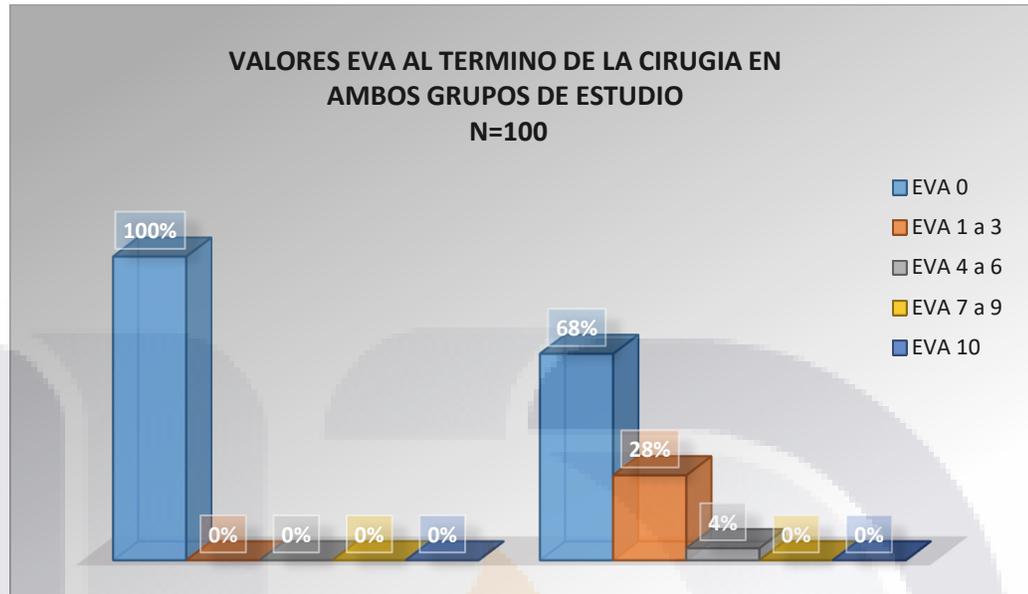
Grafica 1. Tiempo de bloqueo sensitivo

EVA al término de cirugía

Se valoró la intensidad dolorosa experimentada por el paciente al término de la cirugía, en donde se reportó que en el grupo BCF el 100% de los pacientes presentó EVA 0, mientras que en el grupo BF el 68% (34 pacientes) presentaron EVA 0, 28% (14 pacientes) EVA 1 a 3 y 4% (2 pacientes) EVA 4 a 6, con lo que se concluye que el uso de clonidina mejora significativamente el dolor ($p < 0.001$ con prueba de U de Mann Whitney).

Tabla 8. EVA al término de cirugía

INTENSIDAD DOLOROSA AL TÉRMINO DE LA CIRUGÍA	BUPIVACAINA-CLONIDINA-FENTANIL n=51		BUPIVACAINA-FENTANIL n=49	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
EVA 0	51	100%	33	68%
EVA 1 a 3	0	0%	14	28%
EVA 4 a 6	0	0%	2	4%
EVA 7 a 9	0	0%	0	0%
EVA 10	0	0%	0	0%
Total	51	100%	49	100%



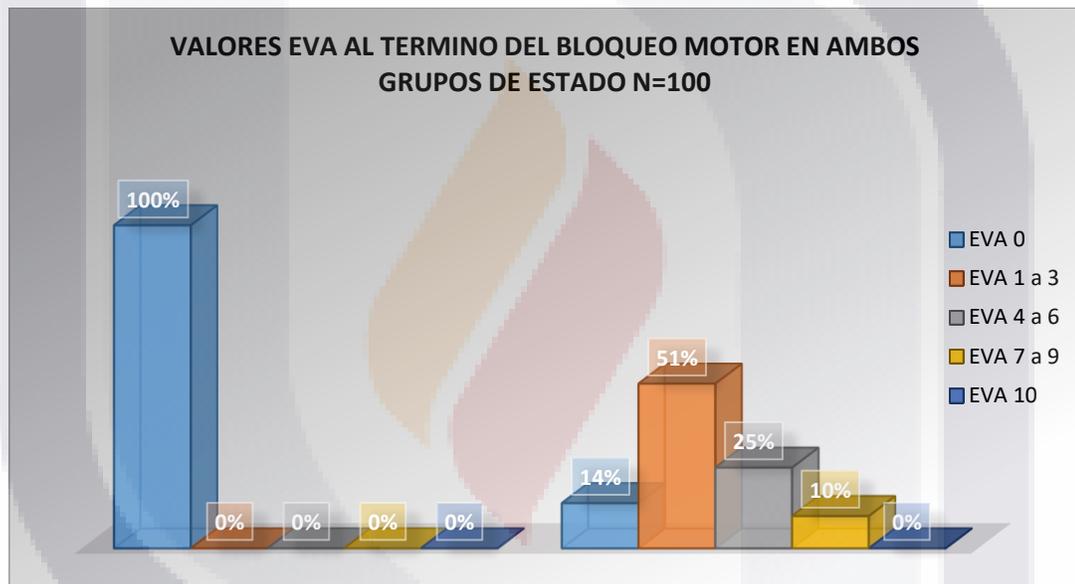
Grafica 2. EVA al término de cirugía

EVA al término del bloqueo motor

Se valoró la intensidad dolorosa experimentada por el paciente al término del bloqueo motor, encontrando que en el grupo BCF el 100% de los pacientes presentó EVA 0, mientras que en el grupo BF se reportó que el 68% (34 pacientes) presentó EVA 0, 28% (14 pacientes) EVA 1 a 3 y 4% (2 pacientes) EVA 4 a 6, concluyendo que los pacientes del grupo BCF tuvieron mejor analgesia en comparación con los del grupo BF ($p < 0.001$ con prueba de U de Mann Whitney).

Tabla 9. EVA al término del bloqueo motor

INTENSIDAD DOLOROSA AL TERMINO DEL BLOQUEO MOTOR	BUPIVACAINA-CLONIDINA-FENTANIL n=51		BUPIVACAINA-FENTANIL n=49	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
EVA 0	51	100%	7	14%
EVA 1 a 3	0	0%	25	51%
EVA 4 a 6	0	0%	12	25%
EVA 7 a 9	0	0%	5	10%
EVA 10	0	0%	0	0%
Total	51	100%	49	100%



Grafica 3. EVA al termino de boqueo motor

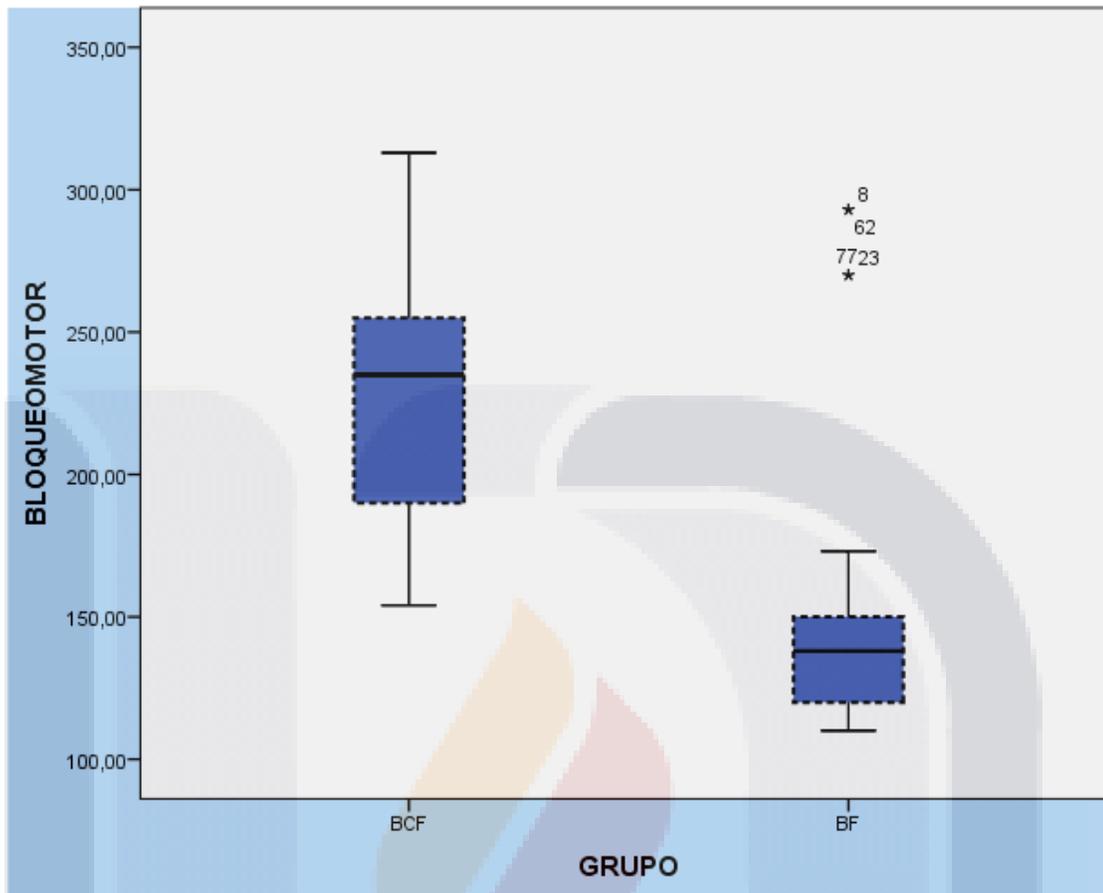
Tiempo de bloqueo motor

Se evaluó la relajación muscular mediante la escala Bromage, encontrando en el grupo BCF una mediana de 235 minutos con un mínimo de 154 min y un máximo de 313 min, media de 224.4 min, comparada con el grupo BF donde se encontró una mediana de 138 minutos con un mínimo de 110 min y un máximo de 293 min, media

de 146.9 min, concluyendo que en el grupo BFC se prolongó el bloqueo motor. ($p=0.000$ con prueba de U de Mann Whitney).

Tabla 10. Tiempo de bloqueo motor

GRUPO	PROMEDIO (MIN)	MEDIANA (MIN)	RANGOS
BCF	224.4	235	Min: 154 min Max: 313 min
BF	126.9	138	Min: 110 min Max: 239 min



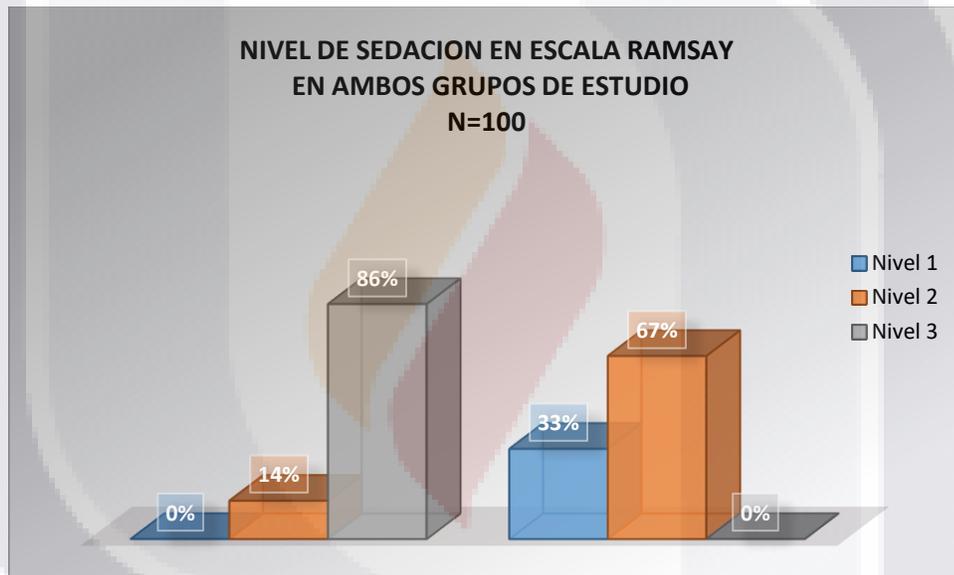
Grafica 4. Tiempo de bloqueo motor

Nivel de sedación

La sedación residual evaluada por la escala Ramsay, se encontró en el grupo BCF un nivel 2 de sedación en el 14% (7 pacientes) y nivel 3 en el 86% (43 pacientes). En el grupo BF nivel 1 en el 32% (16 pacientes), nivel 2 en el 68% (34 pacientes), concluyendo que en el grupo BCF se encontró mayor nivel de sedación en comparación con el grupo BF. ($p = <0.001$ con prueba de U de Mann Whitney)

Tabla 11. Nivel de sedación

NIVEL DE SEDACIÓN CON ESCALA DE RAMSAY	BUPIVACAINA-CLONIDINA-FENTANIL n=51		BUPIVACAINA-FENTANIL n=49	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
NIVEL 1	0	0%	16	33%
NIVEL 2	7	14%	33	67%
NIVEL 3	44	86%	0	0%
Total	51	100%	49	100%



Grafica 5. Nivel de sedación

Bradycardia

Se encontró que en el grupo BCF la bradicardia se presentó en un 21.6% (11 pacientes), requiriendo la administración de atropina. En el grupo BF no se presentó este efecto indeseable, donde se concluye que en el grupo de BCF presento bradicardia con efecto adverso. (p= 0.001 con prueba de U de Mann Whitney).

Tabla 12. Bradicardia

BRADICARDIA	BUPIVACAÍNA-CLONIDINA-FENTANIL n=51		BUPIVACAÍNA-FENTANIL n=49	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
SI	11	22%	0	0%
NO	40	78%	49	100%
Total	51	100%	49	100%

Hipotensión

Se encontró que en el grupo BCF la hipotensión arterial se presentó en un 13.7% (7 pacientes), comparado con el grupo BF donde se presentó en un 24.5% (12 pacientes), concluyendo que ambos grupos presentaron hipotensión como efecto adverso (p=0.221 con prueba de U de Mann Whitney).

Tabla 13. Hipotensión

HIPOTENSIÓN	BUPIVACAÍNA-CLONIDINA-FENTANIL n=51		BUPIVACAÍNA-FENTANIL n=49	
	Núm. Grupo	% Grupal	Núm. Grupo	% Grupal
SI	7	14%	12	24.5%
NO	44	86%	37	75.5%
Total	51	100%	49	100%

Las siguientes tabla y muestra la eficacia sedoanalgesica del esquema Bupivacaína-Clonidina-Fentanil.

VARIABLE		MEDIANA Y RANGOS	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	P
Bloqueo Sensitivo	BCF	255 min MIN 163 min MAX 327 min	246.5 min	± 38.13	< 0.05
	BF	152 min MIN 127 min MAX 307 min	160.1 min	± 42.39	
Bloqueo Motor	BCF	235 min MIN 154 min MAX 313 min	224.4 min	± 37.53	< 0.05
	BF	138 min MIN 110 min MAX 239 min	126.9 min	± 44.04	

VARIABLE	Grupo BCF	Grupo BF	P
Intensidad Dolorosa EVA 0 al término de la cirugía	100%	68%	< 0.05
Intensidad Dolorosa EVA 0 al término del bloqueo	100%	14%	

DISCUSIÓN

La cirugía ortopédica y traumatológica del miembro pélvico suele generar altos índices de intensidad dolorosa postoperatoria debido a los mecanismos fisiopatológicos de la transmisión dolorosa que involucran sus procedimientos quirúrgicos. Estas condiciones obligan al anestesiólogo a la búsqueda de técnicas, esquemas y fármacos analgésicos que permitan controlar el dolor en estos pacientes.

La investigación evaluó dos esquemas sedoanalgésicos Bupivacaína-Clonidina-Fentanil y Bupivacaína-Fentanil, donde se integraron dos grupos con similares condiciones de edad, sexo, ASA e intervención quirúrgica para disminuir sesgos en los resultados. Los resultados permiten asegurar que el uso de Bupivacaína-Clonidina-Fentanil prolongo el bloqueo sensitivo comparativamente con el tiempo de duración de Bupivacaína-Fentanil ($p < 0.05$) logrando disminuir el dolor, donde la intensidad dolorosa transoperatoria y postoperatoria al término de la cirugía sea EVA 0. Se coincidió con Mille-Loera (Mille Loera, Ramírez Guerrero, & Aréchiga Ornelas, 2010) en cuanto a que Clonidina como adyuvante analgésico disminuye la transmisión dolorosa al actuar como un agonista alfa 2 específico, presente en las terminales pre y postsinápticas de las aferentes primarias nociceptivas en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

Bupivacaína-Clonidina-Fentanil también prolongo el efecto sedoanalgésico al término de la cirugía, lo que se favoreció el confort del paciente prolongando la calidad anestésica-analgésica, disminuyendo la necesidad de administrar dosis subsecuentes de fármacos. Se concluyó al igual que Vargas-Trujillo (Vargas, Popoca, & Peñuelas, 2006) en cuanto a que Clonidina altera la percepción del dolor por bloqueo de los nociceptores presinápticos en las fibras A delta y C, reduciendo la captación de neurotransmisores e hiperpolarizando las neuronas postsinápticas de segundo orden en el asta dorsal.

Estos hallazgos nos permitieron confirmar la hipótesis establecida, así afirmando que la clonidina como adyuvante en la anestesia subaracnoidea con bupivacaína prolongo el efecto sedoanalgésico postoperatorio en los pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico, proporcionándole al paciente mayor confort postoperatorio.

Dentro de los efectos adversos se encontró que el grupo Bupivacaína-Clonidina-Fentanilo presento mayor índice de Bradicardia ($p= 0.001$) debido a su efecto sobre los receptores Alfa 2A y a la estimulación del sistema parasimpático. Se presentó mayor hipotensión en el grupo Bupivacaína-Fentanilo ($p=0.221$) por lo que se demostró que tuvo igual incidencia de hipotensión en ambos grupos, a pesar de que con ocurre una disminución de la resistencia vascular sistémica por el bloqueo simpático.

CONCLUSIONES

El esquema sedoanalgésico Bupivacaína-Clonidina-Fentanil prolonga el bloqueo sensitivo, logrando disminuir el dolor en el transoperatorio y postoperatorio, logrando valores EVA 0 en estos pacientes al término de la cirugía y valores de EVA 0 al termino del bloqueo motor.

Clonidina disminuye la transmisión dolorosa al actuar como agonista alfa 2 específico, en las terminales pre y postsinápticas de las aferentes primarias nociceptivas en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

El esquema sedoanalgésico Bupivacaína-Clonidina-Fentanil brinda un adecuado nivel de sedación transoperatorio ofreciendo un mayor confort al paciente durante el transanestésico.

El esquema sedoanalgésico Bupivacaína-Clonidina-Fentanil prolonga el bloqueo motor evitando la administración continua de anestésico local.

Como efecto secundario el esquema sedoanalgésico Bupivacaína-Clonidina-Fentanil puede presentar bradicardia e hipotensión las cuales revierten adecuadamente con manejo farmacológico.

GLOSARIO

Adyuvantes analgésicos: Son aquellos fármacos que su principal función no es la analgésica, sin embargo la producen. Estos fármacos pueden potencializar la acción de los fármacos analgésicos o anestésicos. (Carrillo Esper, y otros, 2012)

Agonistas alfa 2 adrenérgicos: fármacos que provocan una disminución de las descargas pre y posganglionares en el sistema noradrenérgico y un descenso de la resistencia periférica, la resistencia vascular renal, la frecuencia cardiaca y la presión arterial. (Bader, y otros, 2009).

Analgesia: Pérdida total o parcial de la sensibilidad al dolor. La causa más frecuente es a través de una interrupción de las conexiones nerviosas que unen el encéfalo con los órganos sensoriales. (Carrillo Esper, y otros, 2012); (Bader, y otros, 2009).

Analgesia neuroaxial: Es aquella administración de fármacos anestésicos o analgésicos o ambos los cuales en dosis mínimas disminuyen la percepción dolorosa al bloquear la transmisión nerviosa en el neuroeje. (Bader, y otros, 2009).

Analgésicos: Fármaco que atenúa o elimina la percepción dolorosa a través de su acción en uno o más sitios de transmisión dolorosa. (Benavides Caro, 2015)

Anestesia neuroaxial: es aquella donde se realiza la introducción de un anestésico local en el neuroeje, bloqueando la transmisión en las terminaciones nerviosas en su salida de la médula espinal. (Carrillo Esper, y otros, 2012)

Anestésico: Medicamento u otra sustancia que causan la pérdida de sensibilidad o de conciencia. Los anestésicos locales causan la pérdida de sensibilidad en un área del cuerpo sin pérdida de conciencia. Los anestésicos generales causan una pérdida de sensibilidad con una pérdida completa de conciencia. (Benavides Caro, 2015)

Ansiolisis: Grado de sedación en el que el paciente está relajada y puede estar despierta. La persona puede responder preguntas y cumplir instrucciones.

Despolarización: disminución del valor absoluto del potencial de membrana en una neurona.

Dolor: La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define al dolor como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial. (Carrillo Esper, y otros, 2012)

Dolor agudo: es una experiencia, normalmente, de inicio repentino, duración breve en el tiempo y con remisión paralela a la causa que lo produce. Existe una relación estrecha temporal y causal con la lesión tisular o la estimulación nociceptiva provocada por una enfermedad.

Dolor crónico: se extiende más allá de la lesión tisular o la afectación orgánica con la que, inicialmente, existió relación. Tiene una duración superior a 6 meses

Dolor postoperatorio: es aquel que surge posterior a una intervención quirúrgica, se caracteriza por ser agudo, predecible y autolimitado en el tiempo. Es un dolor de tipo nociceptivo, asociado con reacciones vegetativas, psicológicas, emocionales y conductuales. Puede limitar la recuperación del paciente. (Benavides Caro, 2015).

Farmacocinética: Estudio cuantitativo de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco en el organismo y su relación con el tiempo.

Farmacodinamia: Rama de la farmacología que estudia la acción de los medicamentos y sus efectos en el organismo vivo.

Intensidad dolorosa: El umbral del dolor se define como la intensidad mínima de un estímulo que despierta la sensación de dolor, en psicofísica considerado como el nivel en el que el 50 % del estímulo es reconocido como doloroso. El significado exacto del término se refiere al momento en que el sujeto diferencia entre las sensaciones no dolorosas de la dolorosa propiamente a medida que un estímulo potencialmente doloroso va acrecentando su intensidad. El resultado puede variar significativamente dependiendo de cada individuo. (Carrillo Esper, y otros, 2012).

Media: o promedio es una medida de tendencia central que según la Real Academia Española resulta al efectuar una serie determinada de operaciones con un conjunto de números y que, en determinadas condiciones, puede representar por sí solo a todo el conjunto.

Mediana: representa el valor de la variable de posición central en un conjunto de datos ordenados.

Morbilidad: Cantidad de personas que enferman en un lugar y un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.

Receptor: Estructura anatómica especializada del organismo, encargada de recibir estímulos y transformar la información en impulsos nerviosos que se transmiten al cerebro.

Sedación: Disminución de forma controlada de la percepción del medio y/o del dolor por parte del paciente manteniendo la vía aérea permeable y la respiración espontánea

Sinergia: El concepto es utilizado para nombrar a la acción de dos o más causas que generan un efecto superior al que se conseguiría con la suma de los efectos individuales.

Weiss: Aguja para anestesia epidural, con punta de Touhy modificada que direcciona la implantación del catéter peridural durante su inserción

Whitacre: Aguja espinal con punta de lápiz con la cual se accede al espacio subaracnoideo, lo que permite separar las fibras longitudinales de la duramadre sin cortar.

ANEXOS

A

HOJA DE ALEATORIZACIÓN

2	1	2
2	1	1
1	2	1
2	1	2
2	1	1
1	1	2
2	2	1
2	1	2
2	1	1
1	1	1
2	1	2
2	1	1
2	1	1
2	2	2
2	1	2
1	1	2
2	1	1
1	2	2
1	1	1
1	2	1

ANEXO B INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo: CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE LA ANESTESIA NEUROAXIAL PARA PROLONGAR EFECTO SEDO ANALGÉSICO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE MIEMBRO PÉLVICO

Expediente: _____ Fecha _____

Sexo: _____ Edad: _____ ASA: _____

Dx. Prequirúrgico _____ Procedimiento Quirúrgico _____

Grupo al que se incluyó el paciente:

Grupo 1	Grupo 2
Bupivacaína .5% 12.5 mg. + Clonidina 1 mcg/kg + Fentanilo 20 mcg	Bupivacaína .5% 12.5 mg + Fentanilo 20 mcg.

LATENCIA DEL BLOQUEO SENSITIVO	
Duración (minutos)	

INTENSIDAD DOLOROSA “ESCALA VISUAL ANÁLOGA”	
Valor EVA referido a la salida de cirugía	
Valor EVA referido al termino del bloqueo motor	

ESCALA RAMSAY – ESCALA DE BROMAGE	
ESCALA	Nivel encontrado al término de la cirugía
BROMAGE	
RAMSAY	

EFFECTOS SECUNDARIOS

	SI	NO	Requerimiento de fármaco	Hora de administración
Bradicardia				
Hipotensión				

HORARIOS			
	HORA		DURACIÓN (minutos)
Inicio de Bloqueo		Cirugía	
Termino de cirugía		Bloqueo	

Criterios de inclusión:

- Pacientes programados para cirugía de miembro pélvico.
- Programados para anestesia neuroaxial
- Pacientes de ambos sexos
- Mayores de 18 años
- ASA I- III
- Pacientes que firmen consentimiento informado

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o sus componentes.
- Pacientes con patología que contraindique la aplicación subaracnoidea del fármaco
- Mujeres embarazadas o lactando
- Pacientes con alteraciones mentales o inhabilidad para comprender el procedimiento
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan presentado cualquier complicación quirúrgica y/o anestésica que modifique el manejo transoperatorio programado.

ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA):

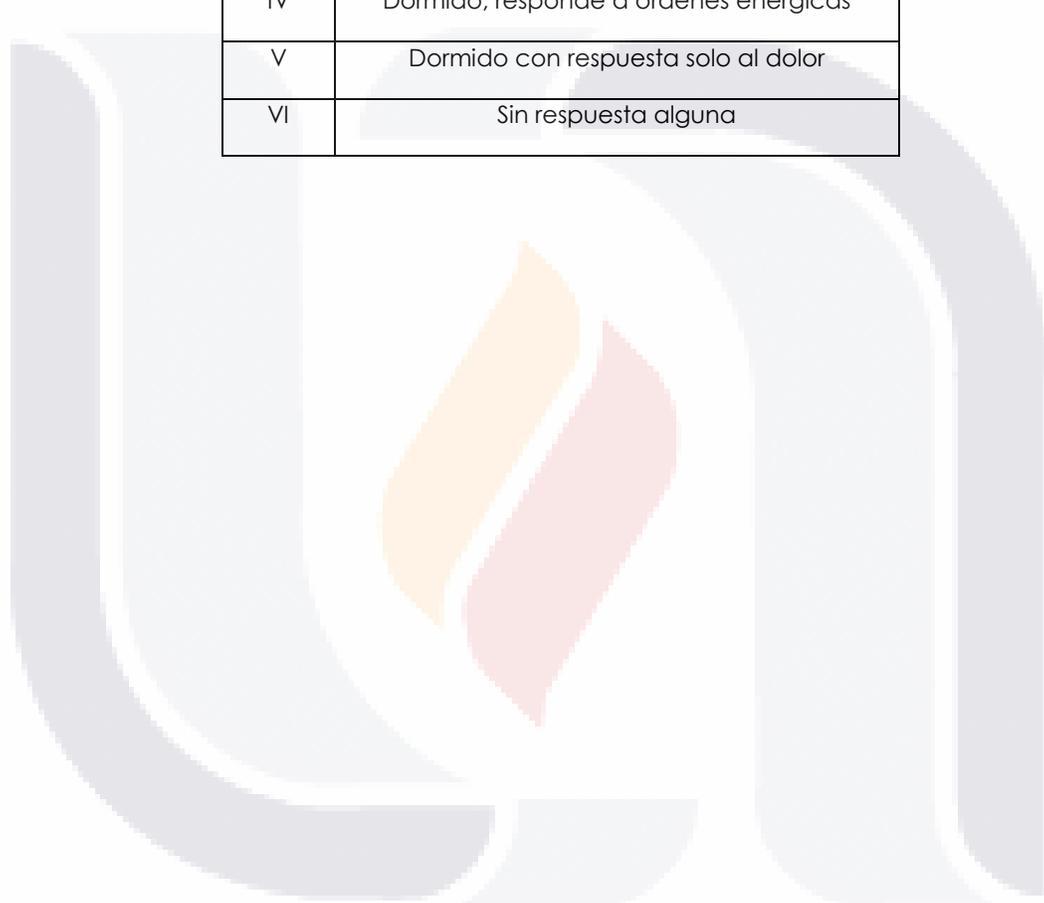


ESCALA DE BROMAGE

NIVEL	CARACTERÍSTICAS
0	Fuerza motora completa: No parálisis
1	Incapacidad para levantar la pierna extendida, capaz de movilizar la rodilla
2	Incapacidad para flexionar la rodilla, capaz de flexionar los dedos de los pies.
3	Incapacidad para mover la extremidad inferior

ESCALA DE RAMSAY

NIVEL	CARACTERÍSTICAS
I	Ansioso/Agitado
II	Colaborador, tranquilo y orientado
III	Dormido, responde a órdenes verbales
IV	Dormido, responde a ordenes enérgicas
V	Dormido con respuesta solo al dolor
VI	Sin respuesta alguna



ANEXO C

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: CLONIDINA SUBARACNOIDEA COMO ADYUVANTE DE LA ANESTESIA NEUROAXIAL PARA PROLONGAR EFECTO SEDOANALGÉSICO POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE MIEMBRO PÉLVICO

Lugar y Fecha en que se firma _____

Justificación: El dolor postoperatorio puede generar alta morbilidad postoperatoria, por ello deben buscarse nuevos esquemas analgésicos y técnicas analgésicas que disminuyan la intensidad del dolor en el periodo postoperatorio así como la ansiolisis transoperatoria permitiendo que el paciente se mantenga más confortable y obtenga una recuperación más rápida, disminuyendo el tiempo de estancia hospitalaria.

Objetivo: Identificar el tiempo de prolongación sedo analgésica postoperatoria con el uso de clonidina subaracnoidea como adyuvante de la anestesia neuroaxial en pacientes sometidos a cirugía de miembro pélvico.

Procedimiento: La asignación a uno u otro grupo de estudio se hará en forma aleatoria a través de una lista de números distribuidos en forma aleatoria, donde se registrará siguiendo el orden de arriba abajo. De acuerdo al grupo que se le asigne se pondrá:

Grupo 1: Previa asepsia y antisepsia de región lumbar se aplicará bloqueo subaracnoideo en L2-L3 con aguja 25, aplicando bupivacaína al .5% 12.5 mg más 1 mcg/kg de clonidina mas Fentanilo 20 mcg. Dosis única.

Grupo 2: Previa asepsia y antisepsia de región lumbar se aplicará bloqueo subaracnoideo en L2-L3 con aguja 25, aplicando bupivacaína al .5% 12.5 mg más Fentanilo 20 mcg. Dosis única.

Registraremos cualquier efecto secundario presentado.

RIESGO O MOLESTIAS: Las dosis y fármacos utilizados son ampliamente seguros, usted estará al cuidado total de profesionales de la anestesiología. De requerir analgésico se le administrara en el momento que usted lo requiera por presentar dolor.

BENEFICIOS: El mayor beneficio buscado es que usted curse con un periodo postoperatorio totalmente libre de dolor.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO: Usted podrá retirarse del estudio en el momento que usted lo desee, sin repercusión alguna en su tratamiento médico.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos sus datos estarán resguardados en la más estricta privacidad y confidencialidad.

En caso de dudas o aclaraciones puede usted recurrir a solicitar información con los Asesores: Dr. Francisco José Lomelí Delgado, Dr. Eduardo Antonio Mercado Castro o con la Dra. Ana Gabriela Quezada Aguilar.

Se me ha explicado totalmente mi participación y no tengo duda alguna sobre las implicaciones de mi participación, por lo cual firmo el presente consentimiento.

Nombre y firma del paciente

Testigo 1

Testigo 2

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Abreu-Baptista JF, Salomão-Paulo DN, Andreatta-Lemos IC, Brocco IV, Serafim RV, et al. Epidural anesthesia using a 0,75% ropivacaine and subarachnoid anesthesia with a 0,5% bupivacaine associated or not with clonidine in hemorrhoidectomies. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2008; 23 (6)536-542.
- Alba-Reyes F, De la Gala-Robles L, Garutti I. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. *Patolog Apar Locomotor* 2004; 2 (3):176-188.
- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534-40.
- Bader P, Echte D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A. Guía clínica sobre el tratamiento del dolor. *Pain* 2009; 64(1):107-14
- Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, Singh G, Arora V, Gupta S, et al. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation. *Indian J Anaesth* 2011; 55:116-21.
- Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 16; 139: 267-84.
- Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 16; 139: 267-84
- Basbaum A, Jessell T. The perception of pain. *Principles of Neuroscience*, Appleton and Lange, New York 2000; pp. 472-491.
- Bautista SE, Jordt T, Nikai PR, Tsuruda AJ, Read J. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents *Cell* 2006; 124 (6): 1269-1282.
- Benavides-Caro A. Manual de práctica clínica basado en la evidencia: Controles posquirúrgicos. *Rev Colomb Anest* 2015; 4 (3):20-31
- Benavides-Caro AC. Manual de práctica clínica basado en la evidencia: Controles posquirúrgicos. *Rev Coloma anestesiol* 2015; 43(1):20-31

- Braz MA, Nassar JN, Wood AI. Parallel “pain” pathways arise from subpopulations of primary afferent nociceptor. *Neuron* 2005; 47 (2): 787-793.
- Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008; 101:17-24
- Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23: 1-20
- Buvanendran A, Kroin J. Useful adjuvant for postoperative pain management. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2007, 21 (1): 31-49.
- Caceres M, Brackmann M, Elia B, Bessac D. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106 (2): 9099-9104.
- Carranque-Chavesa JB, Fernández-Berrocalb P, Baena-Capillac E, Bazán-Valadezc R, Cárdenas Ramos B. Dolor postoperatorio e inteligencia emocional. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2004; 51: 75-79.
- Carranque-Chavesa P, Fernández-Berrocalb E, Baena-Capillac R, Bazán-Valadezc B, Cárdenas Ramos L. Dolor Postoperatorio, conceptos básicos y fundamentos. *Rev Elect Hosp Gral Arg* 2003; www.ramosmejia.org.ar
- Carrillo-Esper R, Zaragoza-Lemus G, Covarrubias-Gómez A, Genis-Rondero MA, Guadarrama-Bustamante V, Luna-Ortiz P. Guía de práctica clínica para el manejo de la anestesia regional en el paciente. *Rev Mex Anest* 2012; 35(2)390-394.
- Cervero F, Laird JM. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain* 2011; 152: 2514-20
- Chalfie M. Neurosensory mechanotransduction *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009, 10 (1): 44-52
- Chrousos GP. Organization and integration of the endocrine system. *Sleep Med Clin.* 2007; 2: 125-145
- Clark PK, Yip J, Grist C, Gentry A. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104 (1): 10655-10660.

- Connolly C, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Can J Anaesth* 1998; 45: 289-92
- Coombs O et al. Intrathecal clonidine, DADLE, and morphine tolerance: use of intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1965; 62:356-363.
- Costiga M, Woolf C. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1: 35-44.
- Coull D, Boudreau K, Bachand SA, Prescott F. Transsynaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain *Nature* 2003; 424 (22): 938-942.
- D'Mello R, Dickenson A. Spinal cord mechanisms of pain *Br J Anaesth* 2008; 10: 8-16
- Dalia A, Overdi F, Smith T. Pharmacovigilancia: a review of opioid induced respiratory depression in chronic patients. *Pain Physician* 2013; 16 (2) 85-94.
- De Felipe C, Herrero J, O'Brien J, et al. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P *Nature* 2008 26; 392: 394-7.
- Declaración de Helsinki de la AMM, Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres Humanos
- Di Cianni S, Rossi M, Casati A, Cocco C, Fanelli G. Spinal anesthesia: an evergreen technique. *ACTA Biomed.* 2008; 79:9-17
- Dib-Hajj Y, Yang SG, Waxman M. Genetics and molecular pathophysiology of Na (v) 1.7-related pain syndromes *Adv. Genet.* 2008; 63 (12): 85-110.
- Drugdex Evaluations. Bupivacana. Accesado Junio 2006.
- Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha (2)-adrenergic agonist for regional anesthesia: A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996; 88:523-526.
- Eisenach JC, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277-87.
- El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, El-Ozairy HS, Boulis SR. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth* 2009; 103:268-74

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Elsenach J, Grlice S. Epidural Clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. *Anesthesiology* 1988; 68:335-340.
 - Escalas de valoración del dolor. Documentos en línea www.laria.com
 - Falcone NO, Méndez MD, Gómez J, Romero M, Yuste JA. Analgesia epidural con clonidina intra y postoperatoria en cirugía pediátrica. *Rev. Arg. Anest* 2000; 58 (2): 75-78.
 - Faria-Silva S, Camara-Rezende D, Mundim-Ribeiro J, Heleno-Gomes T, Maciel-Faria O, Mota-Oliveira J, et al. Asociación de clonidina y ropivacaína en bloqueo de plexo braquial para artroscopia de hombro. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016; 66(4):335-340.
 - Faust-Soler T, Montaner-Abasolo M. El Dolor Postoperatorio en la actualidad: Un problema de calidad asistencial. *Farm Hosp*. 2000; 24 (3): 123-135.
 - Fentanyl. Drug Enforcement Administration. Drug & Chemical Evaluation Section 2016.
 - Fielding S et al. A comparison antinociceptive 1978; 207:899-905
 - Gallardo-Gutiérrez N. El dolor postoperatorio: pasado, presente y futuro. *Rev Chil Anest*, 2010; 39: 69-75.
 - García-Huidrobo T. Receptores Biológicos, pilares de la comunicación celular, sitio de acción de fármacos. *Rev. Ciencias Médicas, Univ Cat de Chile* 1984; 17 (2): 53-58.
 - Garduño-Juárez MA. Toxicidad por anestésicos locales. *Rev Mex Anesthesiol* 2012; 35 (1): 78-82.
 - Gladden RM, Martinez, P, Pujá S. Fentanyl Law Enforcement Submissions and Increases in Synthetic Opioid-Involved Overdose Deaths 27 States, 2013–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016; 65 (33): 838-843.
 - González MA, Condón MJ. Incapacidad por dolor lumbar en España. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 491-2.
 - Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Anestésicos locales. 11th edition 2007: 369-386.

- Gordh T Jr, Jansson I, Hartvig P, et al. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anesthesiol Scand* 1989; 33: 39-47
- Guía de la práctica Clínica para el tratamiento farmacológico del dolor IMSS-441-11.
- H. Beloeil, J.-X. Mazoit. *Farmacología de los anestésicos locales. Anestesia-Reanimación. Elsevier Masson* 2010; 36 (3)20-30.
- Harmatz A. Local anesthetics: uses and toxicities. *Surg Clin North Am* 2009 Jun; 89(3): 587-98.
- Hernández-Ortiz A. Equianalgesia y rotación opioide en el perioperatorio. *Rev Mex Anest* 2015; 38 (1): 171-174.
- Immke EW, McCleskey. Protons open acid-sensing ion channels by catalyzing relief of Ca²⁺ blockade. *Neuron* 2003; 37 (23): 75-84
- IMSS Dirección de Prestaciones Médicas. Procedimiento para la evaluación, registro, seguimiento y modificación de protocolos de investigación en salud presentados ante el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en salud. 2810-003-002.
- JF Abreu-Baptista, DN Salomão-Paulo, IC Andreatta-Lemos, MC Brocco IV, RR Serafim V, et al. Epidural anesthesia using a 0, 75% ropivacaine and subarachnoid anesthesia with a 0, 5% bupivacaine associated or not with clonidine in hemorrhoidectomies. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2008; 23 (6)536-542.
- Ji TA, Samad SX, Jin R, Schmolz CJ, Woolf PJ. MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002; 36 (3): 57-68
- Julius A, Basbaum L. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413 (1): 203-210.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77:1049.
- Lacassie HG. Anestesia y analgesia epidural y subaracnoidea. *Rev. Chil. Anestesia* 2007; 36 (1): 93-102.

- Latremoliere C, Woolf S. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain* 2009; 10 (1):895-926
- Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Lineamiento para la elaboración de trabajos de investigación y tesis de los cursos de formación de personal técnico del área de la salud
- Logan MR, McClure JH, Wildsmith JA. Plain bupivacaine: an unpredictable spinal anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1986; 58: 292-6.
- Longnecker De. Alpine Anesthesia: Can pretreatment with Clonidina decrease the peaks and valleys? *Anesthesiology* 1987; 67 (1): 1-2.
- López JM. Valeron J, Pérez E, Consuegra L, Urquía A. Morón Y. Seguridad y efectividad de la sedoanalgesia con fentanilo y propofol. *Med Intensiva*. 2007; 31(8):417-22
- Lui AC, Polis TZ, Cicutti NJ. Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45: 297-303
- Lumpkin MJ, Caterina L. Mechanisms of sensory transduction in the skin *Nature* 2007; 445 (1): 858-865.
- M. Casals, D. Samper. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2004 11: 260-269.
- Mahendru V, Tewari A, Katya, Grewal A, Rupinder-Singh M. A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery: A double blind controlled study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2013; 29 (4) 496-502.
- Malan H, Mata F, Porreca S. Spinal GABA(A) and GABA(B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain *Anesthesiology* 2002; 96 (1): 1161-1167.
- Martínez Vázquez de Castro et al. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas. *Rev. Soc. Esp. Del Dolor* 2010; 7: 465-476.
- Martínez-Vázquez de Castro J, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev Soc. Esp Dolor* 2000; 7:465-76.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Martínez-Vázquez de Castro J, Torres-López L. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. Rev Soc. Esp Dolor 2010; 7 (1): 465-476.
 - Melzack R, Katz J, Jeans ME. The role of compensation in chronic pain: Analysis using a new method of scoring the McGill Pain Questionnaire. Pain 1985; 23 (1):101-112.
 - Mervivirta R, Kuusniemi K, Jaakkola P, Pihlajamaki K, Pitkanen M. Unilateral spinal anesthesia for outpatient surgery: A comparison between hyperbaric bupivacaine and bupivacaine-clonidine combination. Acta Anaesthesiol Scand 2009; 53:788-93.
 - Mille-Loera JE, Ramírez-Guerrero A, Aréchiga-Ornelas G. Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial. Rev Mex Anest 2010; 33 (1): 22-25.
 - Mille-Loera JE, Ramírez-Guerrero A, Aréchiga-Ornelas G. Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial. Rev Mex Anest 2010. 33 (1): 22-25.
 - Mordecai MM, Brull SJ. Spinal anesthesia. Current Opinion in Anaesthesiology 2005; 18:527-533.
 - Mordecai MM, Brull SJ. Spinal anesthesia. Current Opinion in Anaesthesiology 2005; 18:527-533.
 - Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Marcote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. Revista Soc. Española Dolor 2001; 8: 194-211.
 - Muñoz-Blanco F, Salmeron J, Santiago J, Marcote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. Rev Soc Esp Dolor 2001; 8:194-211.
 - Nalda M. Gonzalez Machado J. Pharmacokinetics of epidural clonidine. Europ J Anasth 1986; 60:31.
 - Norma Oficial Mexicana NOM-040-SSA2-2004, en materia de información en salud.
 - NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
 - O. J. Quiroga, J. R. Hernández-Santos, S. Tenopala, V. Castillejos. Estudio comparativo entre bupivacaína-morfina contra bupivacaína-morfina-

clonidina por vía peridural en la analgesia postoperatoria de pacientes sometidas a cesáreas. Rev. Soc. Esp. Dolor 2003; 10: 135-144.

- Olivero-Vázquez YI, Muños-Cuevas JH, Sánchez-Vergara J, González-Navarro P. Uso de la clonidina en anestesiología. Rev Med Hosp Gen Mex 2000; 63 (4): 261-266.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, normas éticas para la investigación en Seres Humanos.
- Paalzow L. Analgesia produced by Clonidine In mice and rats. J. Pharm Pharmacol 1974; 26:361-363.
- Pastor Luna-Ortiz y Jorge Romero-Borja. Efectos Hemodinámicos de la Clonidina en la Anestesia del Paciente Coronario Hipertenso. Rev. Mex, Anest. 1989; 12:117-123
- Peralta-Zamora E. Actualidades y nuevas perspectivas de la anestesia neuroaxial. Rev Mex Anest 2007; 30 (1): 256-260.
- Price SL, McIlwrath J, Xie C, Cheng J. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice Neuron 2001; 32 (2): 1071-1083.
- Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. BMJ 1974;2 (920):656-659
- Rebollo-Manrique RE. Bloqueo subaracnoideo: una técnica para siempre. Rev Mex Anest 2013; 36 (1): 145-149.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Reyes-Patiño R, Aldana-Díaz JL. Anestésicos locales: de los conceptos básicos a la práctica clínica. 2010; 24 (1):34-36.
- Robles-Adrián J, Sanz-Lipúzcoa J, Sanz-Fernández J, Olmos M, Ayes MA. Asociación bupivacaína-morfina por vía intratecal: correlación entre alivio del dolor y respuesta neuroendocrina postoperatoria. Revista Médica Navarra 2008; 23 (1): 34-37.

- Sahi S, Rupinder-Singh M, Katyal S. Comparative efficacy of intravenous dexmedetomidine, clonidine, and tramadol in postanesthesia shivering. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2016; 32 (2): 240-245.
- Savarrese JJ, Covino BG. Farmacología básica y clínica de los fármacos anestésicos locales. En: Miller RD, ed. *Anesthesia*, vol. 2. Barcelona: Doyma, 2008.
- Schug SA, Chong Ch. Pain management after ambulatory surgery. *Current opinión in Anesthesiology* 2009; 22:738-43.
- Smith BH, Elliot AM, Chambers WA, et al. The impact of chronic pain in the community. *Family Practice* 2001; 18: 292-9.
- Stein C, Gramsch C, Herz A. Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioide receptors and beta endorphin. *J Neurosci* 2009; 10: 1292-8
- Stienstra R, Gielen M, Kroon JW, Van Poorten F. The influence of temperature and speed of injection on the distribution of a solution containing bupivacaine and methylene blue in a spinal canal model. *Reg Anesth* 1990; 15: 6-11.
- Svensson CL, Brodin E. Spinal astrocytes in pain processing: non neuronal cells as therapeutic Targets. *Mol Interv* 2010; 10: 25-38.
- Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia (letter). *Lancet* 1984; 2: 231-2.
- Tornero-Tornero A, Gómez-Gómez M, Fabregat-Cid G, Aliaga-Font L, Roqués-Escolar V. Complicaciones tras técnicas de anestesia regional. *Rev. Esp. Anestesiol Reanim* 2008; 55: 552-562
- Treede R, Kenshalo D, Gracely R. The cortical representation of pain. *Pain* 2009; 79: 105-11
- Valencia-Gómez RE. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. *Rev. Col. Anest* 2011; 39 (1): 40-54.
- Valentín López B, García-Caballero J, Muñoz Ramón JM. Atención del dolor postoperatorio en un hospital de tercer nivel: situación inicial previa a la

implantación de un programa de calidad. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2006; 53: 408-418.

- Vargas-Trujillo C, Popoca-Mondragón X, Peñuelas-Acuña J. Efectos anestésicos y hemodinámicos del uso de lidocaína más clonidina peridural contra lidocaína con epinefrina en cirugías de abdomen bajo y miembros inferiores. Rev Mex Anest 2006; 29 (2): 86-91.
- Vidal MA, Torres LM, De Andrés JA, Moreno Azcoitia M. Estudio observacional sobre el dolor postoperatorio leve o moderado desde el punto de vista del anestesiólogo en España. PATHOS. Rev Soc Esp Dolor 2007; 8:550-67.
- Whizar-Lugo V, Flores-Carrillo JC, Preciado-Ramírez S, Campos-León J, Silva. Anestesia espinal para cirugía de corta estancia en cirugía plástica. Anestesia en México 2017; 29 (1): 41-63
- Wolf CJ, Chong M. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 2003; 77:362-79.
- Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. J Neuroimmunol 2006; 172: 38-58.
- WSAVA Tratado Global del dolor. www.wsava.org
- Wu L, Xu H, Ko W, Yoshimura M. Feed-forward inhibition: a novel cellular mechanism for the analgesic effect of substance P Mol Pain 2005 18; 1:34
- Young-Chang P, Wasa Ueda J, Takimoto E. The Influence of Hyperbaric Bupivacaine Temperature on the Spread of Spinal Anesthesia. Anesthesia & Analgesia 2006;102:272-275
- Yuan-Shiou H, Liu-Chi L, Billy K, Sheen MJ, Chun-Chang Y, et al. Epidural Clonidine for Postoperative Pain After Total Knee Arthroplasty: A Dose-Response Study. Anesth Analg 2007; 104:1230-5.