

CLONIDINA EPIDURAL COMO ANALGESICO LUEGO DE OPERACION CESAREA

Comparación con fentanil

Dra. Marjori Pareja Tapia (1), Dra. Lola Quezada Quezada (1),
Dra. Alicia Vallejo Palomeque (1)

RESUMEN

En un estudio a doble ciego, aleatorio, se compara el efecto analgésico de la clonidina con el fentanil por vía epidural en dos grupos de 30 pacientes sometidas a cesárea electiva. El grupo I recibió 300 ug de clonidina y el grupo II 100 ug de fentanil. Mediante la escala análoga visual se midió la analgesia a los 5, 10, 20 y 30 min; cada hora hasta las 6 h y un control final a las 24 h.

La analgesia con clonidina se inició a los 13.33 min y se mantuvo hasta las 4.3 ± 0.82 h cuando la analgesia con fentanil comenzó a declinar ($P < 0.05$).

Los cambios hemodinámicos en ambos grupos no fueron significativos. Las reacciones secundarias fueron: hipotensión ($p < 0.02$) en el grupo I y prurito ($p < 0.001$) en el grupo II.

Summary

Double blind study randomized, the analgesic effect of epidural clonidine and

Palabras clave: Anestesia obstétrica, analgesia obstétrica, fentanil epidural, clonidina epidural.

fentanil was compared in two groups 30 female each one undergoing cesarean section. Group I received clonidine 300 ug and group II received fentanil 100 ug. Using a analogue visual scale analgesic effect was measured at 5, 10, 20 and 30 min; every hour until 6 h and one end control at 24 h.

The analgesia was superior in clonidine group. Starting at 13.33 min remains active until 4.3 ± 0.82 h when fentanil's analgesia begins to decrease ($p < 0.05$).

In both groups the hemodynamics changes weren't significative. Adverse reactions observed were: hypotension ($p < 0.02$) in group I and pruritus ($p < 0.001$) in group II.

Key words: *Obstetric anesthesia, obstetric analgesia, epidural fentanil, epidural clonidine.*

INTRODUCCION

Las parturientas a diferencia de muchos pacientes quirúrgicos desean estar conscientes y alertas durante y después de la cesárea, esto permite una recuperación temprana en beneficio de la vinculación con el neonato y su alimentación precoz y

(1) Médicos Anestesiólogos, Universidad Central del Ecuador, Quito.

así mismo la comodidad necesaria para una pronta interacción familiar.

La analgesia postoperatoria es el punto más dinámico e investigado en la anestesia obstétrica. Las tareas del anestesiólogo se han ampliado para incluir alivio inocuo y satisfactorio del dolor después de una operación en la parturienta. Entre las nuevas opciones para la analgesia están los opioides intrarraquídeos o epidurales y entre los últimos reportes científicos se encuentra la clonidina como analgésico de reciente descubrimiento. (1-7)

Este estudio pretende demostrar la eficiencia de la clonidina para analgesia prolongada frente a la conseguida con fentanil, en el control del dolor postcesárea.

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora se realizó un estudio controlado, longitudinal, aleatorio a doble ciego en 60 pacientes sometidas a operación cesárea con ASA I-II, embarazo normal a término y con labor de parto o sin ella. Se incluyeron en dos grupos de 30 pacientes cada uno. Durante la consulta preanestésica fueron informadas del procedimiento y obtuvimos el consentimiento por escrito previa a la aprobación del estudio por el Comité Etico del Hospital. El grupo I recibió 300 ug de clonidina epidural y el grupo II 100 ug de fentanil epidural. Se registraron las características antropométricas: edad, peso y talla; edad gestacional, dilatación, borramiento y actividad uterina.

Se formó los grupos de acuerdo a una tabla de números aleatorios y una persona ajena al estudio preparó las drogas en dilución en 10 ml de suero fisiológico.

Se utilizó técnica de bloqueo epidural continuo con aguja Tuohy de 16 G ó 18 G, con lidocaína al 2% con epinefrina al 1:200.000 en dosis de 5 mg/Kg en el espacio L1-L2 con la paciente en posición sédente. Se realizó un prellenado con

20 ml/Kg de lactato Ringer y mediante pérdida de la resistencia al aire y agua se administró una dosis de prueba de 5 ml de anestésico local, se introdujo el catéter en dirección cefálica, se colocó a la paciente en decúbito dorsal con lateralización izquierda en prevención del síndrome aortocava y se completó la dosis anestésica.

Se valoró el nivel de bloqueo y una vez terminado éste se administró la dilución analgésica por el catéter. Como tratamiento concomitante recibieron únicamente antibióticos y/o ocitócicos. Se decidió administrar atropina si la frecuencia cardíaca fuere menor a 50/min e igualmente en reducciones de la tensión arterial mayores al 35% de los valores basales, se administró líquidos parenterales o vasopresores.

Se midió la analgesia a los 5, 10, 20 y 30 min; 1, 2, 3, 4, 5 y 6 h y un control final a las 24 h utilizando una escala visual análoga (VAS) de 10 cm. y una escala de alivio del dolor en 5 grados, previo entrenamiento de evaluadores y pacientes.

Los valores obtenidos se expresan en números de casos, porcentajes, media aritmética y desviación estándar ($X \pm SD$). El análisis estadístico se realizó con chi cuadrado para las variables cualitativas y con diferencia de promedios (t de Student) para las variables cuantitativas. El nivel alfa permitido fue menor o igual al 0.05.

RESULTADOS

No fueron significativas las diferencias entre los grupos en cuanto a edad, peso, talla, edad gestacional, dilatación, borramiento, número de pacientes con actividad uterina, tiempo de duración de la cirugía, duración del bloqueo anestésico y nivel de punción lumbar. El grupo que recibió fentanil tuvo mayor número de cesáreas anteriores ($P < 0.02$), sin embargo no sería factor de influencia en el efecto analgésico.

El período de latencia fue similar para ambas drogas, 13.33 min para la clonidina

y 15.63 min para el fentanil. La duración de la analgesia para la clonidina fue de 4.71 ± 1.72 horas ($p=0.001$).

Desde los 60 min hasta los 300 min la eficacia analgésica valorada por diferencia de intensidad del dolor fue mayor para el grupo que recibió clonidina y la diferencia con el grupo que recibió fentanil fue significativa. Gráfico 1.

El alivio del dolor evaluado en una escala de cinco grados no mostró resultados diferentes a la escala análoga visual.

La disminución de la tensión sistólica con respecto a los valores basales, en el grupo que recibió la clonidina fue de 10.6% a los 20 min, 36.7% a los 30 min, 15.3% a los 60 min y 9.5% mmHg a las 5 horas. La tensión diastólica en el mismo grupo registró descensos de 11.6% a los

30 min, 12.8% a los 60 min, 13% a las 2 h, 7.9% a las 5 h y 9.2% a las 6 horas. Gráficos 2 y 3.

La frecuencia cardíaca a partir de las 3 h y hasta las 6 h en el grupo que recibió fentanil, se incrementó significativamente. Gráfico 4.

Igual incremento demostró la frecuencia respiratoria a las 2 h, 3 h y 5 h en el grupo de fentanil ($p<0.05$).

La hipotensión, como reacción secundaria del grupo que recibió clonidina es estadísticamente significativa ($p<0.02$) al igual que el prurito en el grupo que recibió fentanil ($p<0.001$). Gráfico 5.

DISCUSION

La mayor parte de las investigaciones

Gráfico 1
Eficacia analgésica entre clonidina y fentanil por diferencia de intensidad del dolor

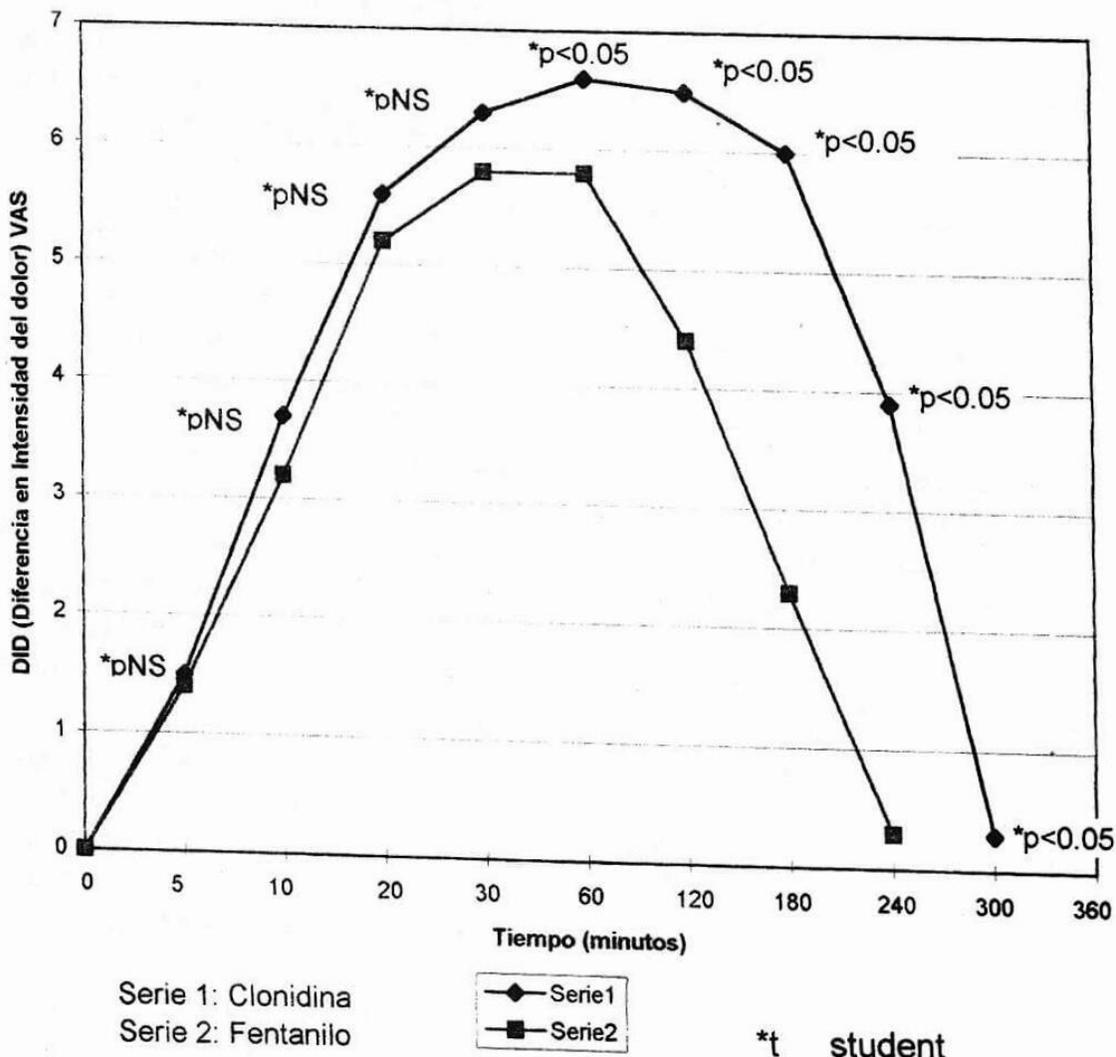
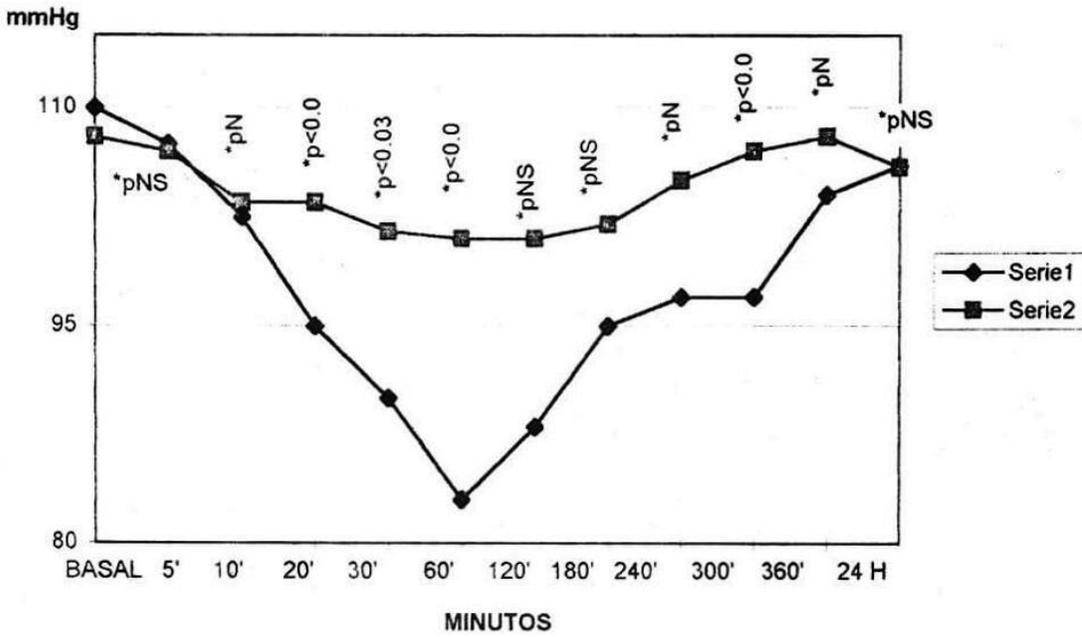


Gráfico 2

Evolución promedio de la presión arterial sistólica

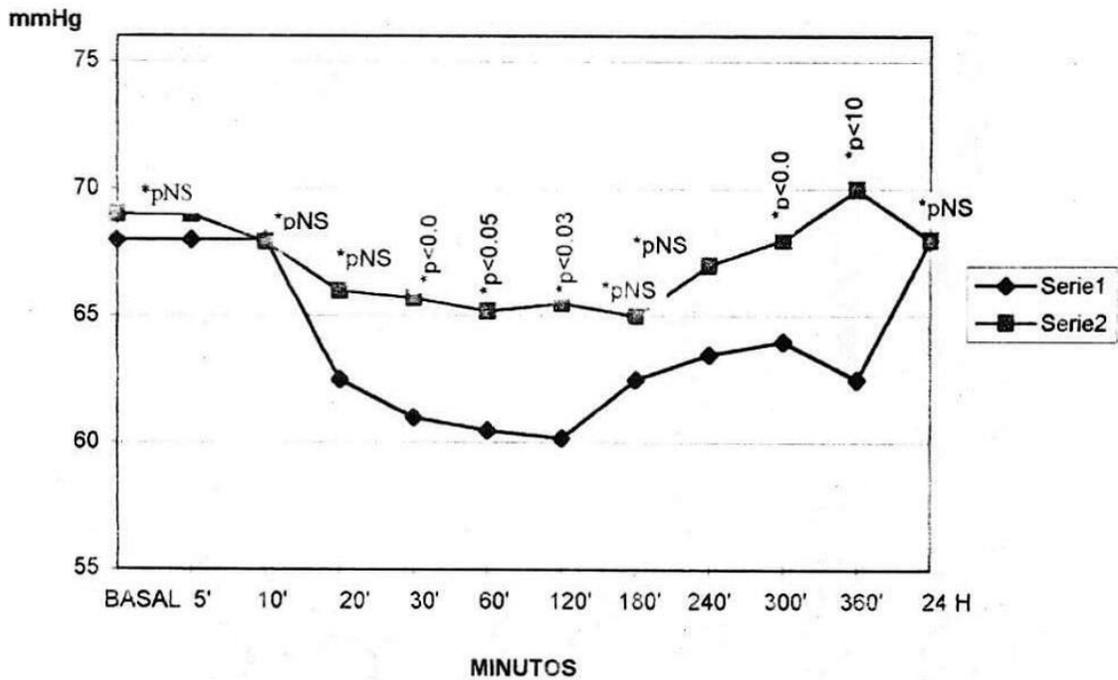


Serie 1: CLONIDINA SISTOLICA
Serie 2: FENTANIL SISTOLICA

*t student

Gráfico 3

Evolución promedio de la presión arterial diastólica



Serie 1: CLONIDINA DIASTOLICA
Serie 2: FENTANIL DIASTOLICA

*t student

Gráfico 4

Evolución promedio de la frecuencia cardíaca

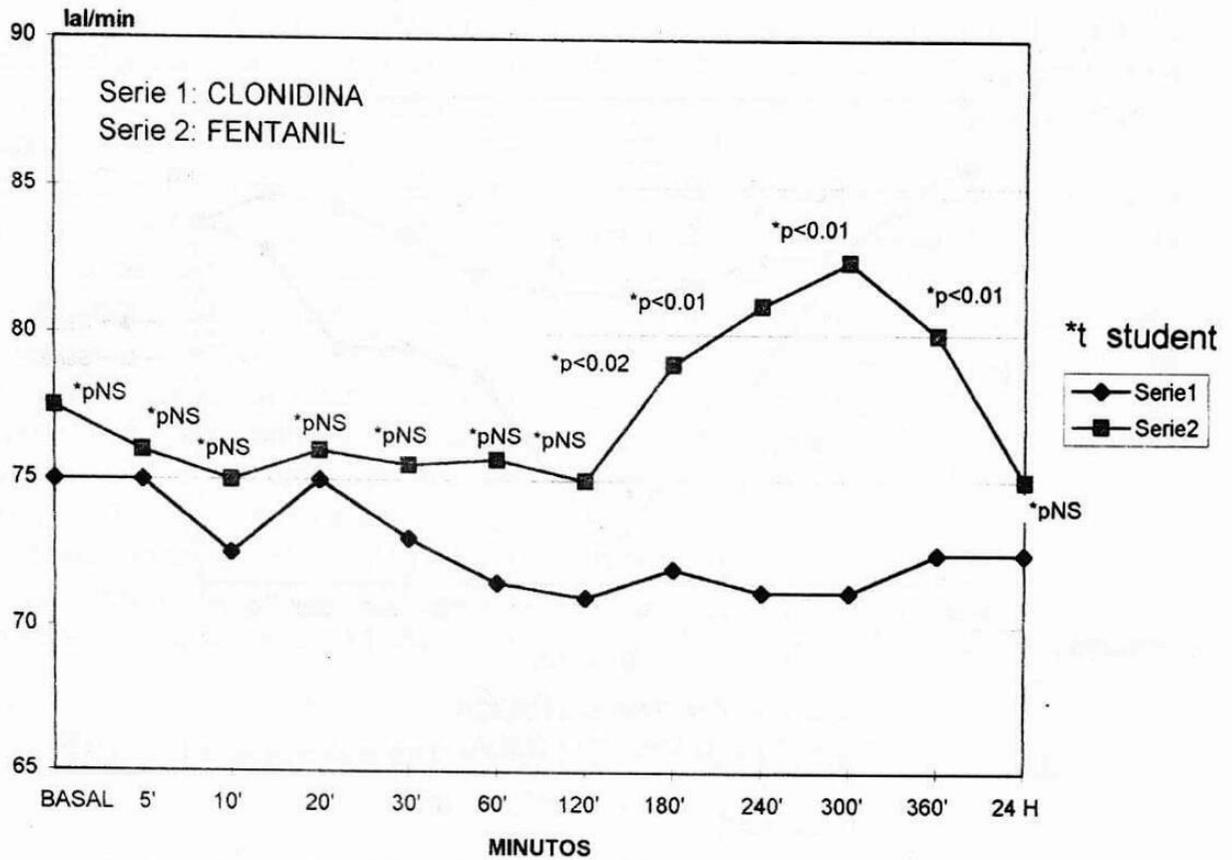
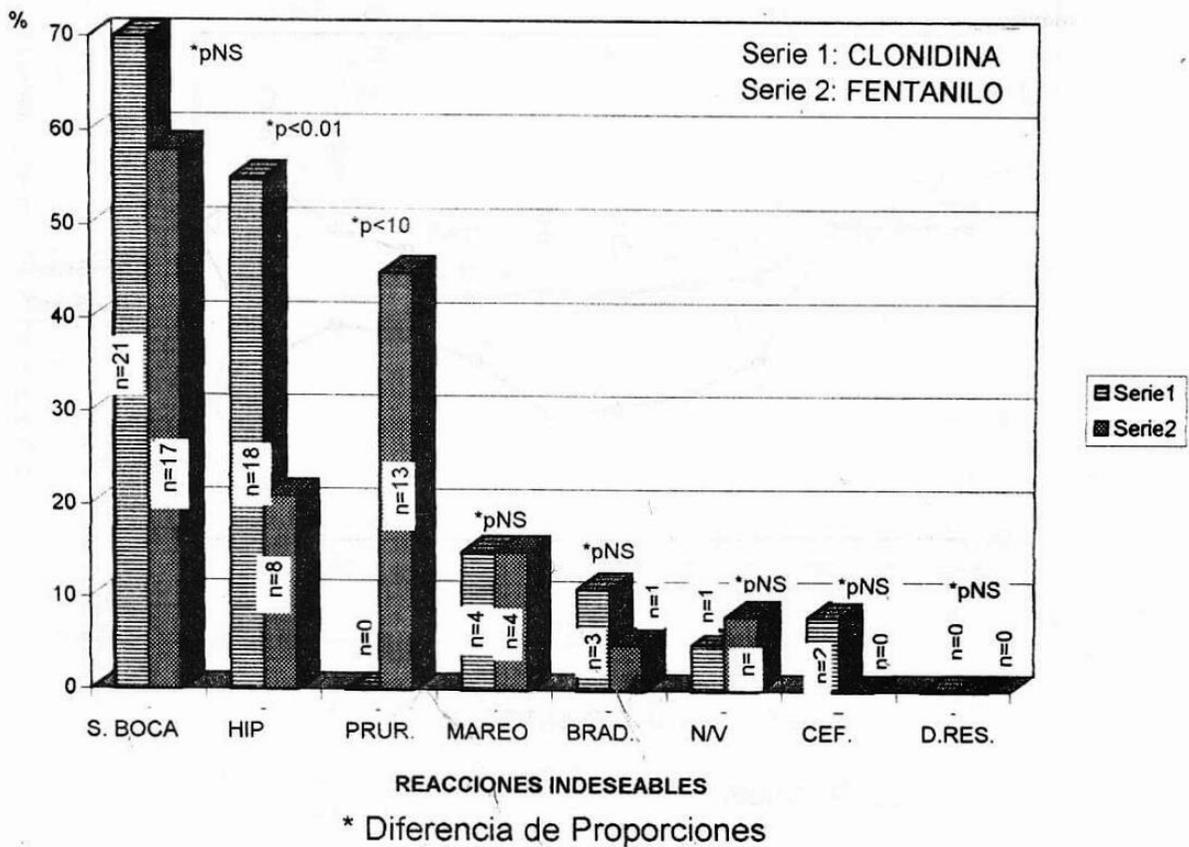


Gráfico 5

Efectos secundarios



sobre los alfa 2 agonistas se han centrado en la clonidina y la dexmedetomida, fármaco con efecto más selectivo que la alfametilidopa. Descubierta en 1962 por Wolf y usada inicialmente como descongestionante nasal de acción prolongada, se introdujo como droga antihipertensiva a partir de 1974.

Recientes estudios han demostrado que posee efectos analgésicos por vía intrarraquídea o epidural. Su efecto analgésico radica en la estimulación de los receptores pre y postsinápticos alfa 2 localizados en las astas posteriores de la médula interfiriendo en la liberación de la sustancia P y elevando el umbral del dolor (8).

La analgesia producida es independiente del sistema opioide endógeno y no es antagonizada por la naloxona pero sí por antagonistas alfa 2 como la yohimbina aunque existe evidencia de interacción entre las dos (5,9). La administración combinada de un agonista adrenorreceptor alfa 2 y un opioide podría aumentar la analgesia con reducción de dosis habituales en beneficio de prevenir fluctuaciones hemodinámicas y efectos secundarios (10-12).

Después de la administración IV se produce una gran distribución por la elevada liposolubilidad de la droga, cerca del 20% al 40% se fija a las proteínas plasmáticas y se depura por excreción renal.

Puede administrarse por vía parenteral (5,13,14), bucal (10), intratecal (15-17), epidural (18,19) y por parche transdérmico (20). Como coadyuvante de la anestesia general disminuye el MAC de los agentes anestésicos volátiles y produce sedación.

Usada epiduralmente por primera vez por Tamsem y Gordh (21) en dos pacientes con dolor intratable. Eisenach y col (18) comprobaron analgesia profunda en pacientes quirúrgicos y en cancerosos. Se ha demostrado analgesia adecuada en un paciente tolerante a la morfina (13,22) y se ha llegado a obtener eficacia hasta por 18 horas.

Rade y col (23,24) usaron como coadyuvante durante la anestesia raquídea con bupivacaína y observaron que la adición de clonidina a la bupivacaína isobárica subaracnoidea disminuye el dolor causado por el torniquete. Se ha demostrado prolongación de la analgesia y el bloqueo motor posterior a la tetracaína, con 50 a 150 ug de clonidina intratecal. (16,25,26)

Aunque Eisenach y col (18) reportaron que dosis de 300 ug de clonidina, mínimas para producir analgesia por sí sola, se acompañan de hipotensión, bradicardia y sedación, nuestro ensayo no tuvo hallazgos similares. Por otro lado, dosis de 2 y 3 ug/Kg por cateter epidural no han ofrecido analgesia satisfactoria (27,28) y se han utilizado hasta 800 ug para el postoperatorio de cirugía abdominal y reemplazo de rodilla sin aumento de los efectos adversos observados con dosis menores (18).

Estudios en animales han demostrado que la inyección epidural y raquídea de clonidina no tiene efecto significativo sobre el flujo sanguíneo ni la estructura histológica de la médula (29,30).

La liposolubilidad de la droga explicaría su período de latencia de 15 a 30 min (3,29,30). El tiempo medio de analgesia obtenido en cirugía perineal y ortopédica ha sido de 3.3 h. (5).

Su acción analgésica se debería al efecto directo de la clonidina sobre los receptores alfa 2 adrenérgicos de las astas medulares posteriores (31,32) inhibiendo la descarga de las neuronas nociceptivas, liberación de sustancias P y de otros péptidos (1,2,3,8,33). Es posible que su mecanismo de acción implique modulación del AMPc y la serotonina.

Se ha establecido que sus acciones sobre el aparato cardiovascular dependen de la dosis. A concentraciones plasmáticas bajas producen hipotensión central y bradicardia por disminución de la precarga y poscarga (4,34,35,36), a concentraciones de 4 ng/ml los pacientes se vuelven normotensos (37,38) y a concentraciones mayores de 10 ng/ml se produce hipertensión

por efecto alfa sobre el músculo liso. Nuestras cifras concuerdan con varios estudios en los que se encontró una reducción del 20 al 30% de la presión arterial, porcentaje estadísticamente significativo (3,5,18,39,40,41,42,43).

El fentanil es un opioide sintético derivado de la 4-anilopiperidina emparentado con las fenilpiperidinas. Su efecto analgésico por vía I.V. se inicia a los 2-3 min y alcanza el máximo a los 15 min. Es de 100 a 180 veces superior a la morfina (21) y 450 veces al petidine. La analgesia se acompaña de sedación con indiferencia pero sin sueño el que suele aparecer a dosis mayores a los 3 mg. Al igual que la morfina posee fuerte actividad colinérgica. Su efecto principal se debería a la interferencia en la liberación de la sustancia P originando elevación del umbral del dolor.

Sus efectos colaterales más comunes son la depresión respiratoria, prurito, náusea, vómito, retención urinaria y disminución del tránsito intestinal.

Nuestros hallazgos imputables al fentanil fueron: incremento de las frecuencias cardíaca y respiratoria y prurito con diferencias significativas en comparación con la clonidina.

Creemos finalmente, que la clonidina epidural es una alternativa válida para procedimientos selectivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Brodsky, JB. Caudal epidural morphine for post-thoracotomy pain. *Anesthesia & Analgesia*, 1988; 67:409-410.
2. Neil A, terenius L. Receptor mechanisms for nociception. In Sjostrand UH, Rawal N. Eds. *Regional Opioids in Anesthesiology and Pain Management*. Boston, Little Brown, 1986; p.2.
3. Carabine UA, Milligan KR, Mulholland d, Noore J. Extradural clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. *British Journal of Anaesthesia*, 1991; 68:338-343.
4. Eisenach JC, Castro ML, Dewan D, Rose JC. Epidural clonidine analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology*, 1989; 70:51-56.
5. Bonnet F, Boico o, Rostain S, Saada M, Loriferne JF, Touboul C, Abhay K, Gtignone M. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *British Journal of Anaesthesia*, 1989; 63:456-469.
6. Davies DS, Wing LMH, Reid JL, Neill E, Tippet G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1979; 21:593-601.
7. Reid JL. The clinical pharmacology of clonidine and related central anti-hypertensive agents. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1981; 12:206-302.
8. Carabine UA, Wriqth PMC, Moore J. Preanesthetic Medication with clonidine: a dose-response study. *British Journal of Anaesthesia*, 1991; 67:79-93.
9. Maze M, Segal I, Bloor BC. Clonidine and other alpha-2-adrenergic agonists: strategies for the rational use of these novel agents. *Journal od Clinical Anaesthesia*, 1988; 1:146-157.
10. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE. Reduced narcotic requeriments by clonidine with improved hemodynamics and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1987; 67:11-19.
11. Wright PMC, Carabine UA, McClune DA, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine. *British Journal of Anaesthesia*, 1990; 65:628-632.
12. Bellaiche S. et.al. Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. *British Journal of Anesthesia*, 1991; 66:353-357.
13. Byron C, Bloor PhD. Clonidine and other alpha-2-adrenergic agonist and important new drug class for the perioperative period. *Seminars in Anaesthesia*, 1988; VII(3):170-177.
14. Dollery CT et.al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1976; 19:11-17.
15. Huntoon MA, Eisenach JC, Boese P. Epidural clonidine following cesarean section: effect of prior local anesthetic. *Anesthesiology*, 1992; 76(2):187-193.
16. Jean P, Racle MD, Abdllatif B. Prolongation of isobaric bupivacaine spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesthesia & Analgesia*, 1987; 66:442-446.
17. Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requeriments by clonidine and alpha adrenergic agonist. *Anesthesia & Analgesia*, 1982; 61:741-745.

18. Boico O, Bonnet F. Epidural clonidine produces postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 1989; 69:3A.
19. Anders et.al. Epidural clonidine produces analgesia. *The Lancet*, 1984; 28:231-232.
20. Houston C. Clonidine hydrochloride. Review of pharmacology and clinical aspects. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1981; 23:5.
21. Bonnet F, Brun V. Dose-related prologation of hiperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesthesia & Analgesia*, 1989; 68:619-622.
22. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural vs intramuscular administration. *Anesthesiology*, 1990; 72:423-427.
23. Lund C, Qvitzau S, Graulich A, Hjortso NC, Kehlet H. Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain, stress responses, cardiopulmonary function and motor and sensory block. *British Journal of Anaesthesia*, 1989; 63:516-519.
24. Mendez R, Eisenach JC, Castan K. Epidural clonidine analgesia following cesarean section. *ASA Abstracts*, 1990.
25. Bonnet F et al. Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine. *Regional Anesthesia*, 1990; 15:211-214.
26. Mensink FJ, Kosody R, Kehla CH, Wade JC. Dose-response relationship of clonidine in tetracaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1987; 67:717-721.
27. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ, Lac Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *European Journal Pharmacology*, 1979; 58:19-25.
28. Ghignone M, Cavillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension. The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requeriments. *Anesthesiology*, 1987; 67:3-10.
29. Racle JP, Poy Y, Benkhadra A, et.al. Prolonging hiperbaric bupivacaine spinal anaesthesia with adrenaline and clonidine in the elderly. *Annalles Francois Anesthesiology Reanimation*, 1988; 7:139-144.
30. Silva LA, De La Paz JL. Efectos analgésicos de la clonidina administrada en el espacio peridural. *Revista Mexicana de Anesthesiologia*, 1991; 3(2):62-68
31. Petit J, Oksenhendler G, et.al. Pharmacokinetics and effects of epidural clonidine in acute postoperative pain. *Reg Anesth*, 1989; 14:25-43.
32. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural on postoperative patients. *Anesthesiology*, 1991; 75(3):420-425.
33. Reisner LS. Anestesia Obstétrica. Prevención y alivio del dolor después de cesárea. *Clinicas de Anesthesiologia de Norteamérica*, 1990; 1:155-170.
34. Pitkin RM et.al. Anelgesia epidural y raquídea con narcóticos. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*, 1987; 3:521-532.
35. Premuda L. Historical perspective in opioid analgesia. *Satellite Symposium of the 5th World Congress on Pain*, 1987: 26-28.
36. Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristic of pain in a sample of medical surgical in patients. *Pain*, 1987; 30:69-78.
37. Donovan BD. Patient attitudes to postoperative pain relief. *Anesthesiology Intensive Care*, 1983; 11:125-129.
38. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparisson with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology*, 1988; 68:444-448.
39. Harrison DM, Sinatra R, Morgece L, et.al. Epidural narcotic and patient-controlled analgesia for post-cesarean pain relief. *Anesthesiology*, 1988; 68:454-457.
40. Cohen SE, Woods WA. The role of epidural morphine in the post-cesarean patient: efficacy and effects on bonding. *Anesthesiology*, 1983; 58:500-504.
41. Rosen MA, Hughes SC, Schneider SM, et.al. Epidural morphine for relief of postoperative pain after cesarean delivery. *Anesthesia & Analgesia*, 1983; 62:666-672.
42. Naulty JS, Datta S, Ostheimer GW, et al. Epidural fentanil for post-cesarean delivery pain management. *Anesthesiology*, 1985; 63:694-698.
43. Cousins MI, Mather LE. Intrathecal and administration administration of opioids. *Anesthesiology*, 1984; 61:276-310.