

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN, MANAGUA.  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.**

**HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA.  
DEPARTAMENTO DE ANESTESIA Y REANIMACIÓN.**



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIA Y  
REANIMACION**

**TEMA:**

**CLONIDINA VERSUS FENTANIL COMO COADYUVANTE DE LA BUPIVACAINA  
AL 0.5% CON EPINEFRINA EN EL BLOQUEO EPIDURAL.  
HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA.  
ENERO-FEBRERO 2018.**

**AUTOR:**

**Dra. Geraldine de los Ángeles Miranda López.**  
Médico y Cirujano General.  
Médico Residente de Anestesia y Reanimación.

**TUTOR:**

**Dr. Carlos Alberto Gutiérrez Alemán**  
Médico y Cirujano General.  
Especialista en Anestesia y Reanimación

**Managua, Nicaragua 2018.**

## **Opinión del tutor**

Está sustentado en la literatura y en la práctica que en el bloqueo neuroaxial central el bloqueo epidural en comparación con el espinal en relación al bloqueo sensitivo y motor es de menor calidad, esto ha conducido a que los anestesiólogos busquemos la manera de mejorar la calidad de este bloqueo utilizando una variedad de fármacos como coadyuvantes de los anestésicos locales, por lo que algunos han comparado el espacio epidural como una cloaca por la diversidad de fármacos que se han utilizado con este fin.

En nuestro hospital ya hemos estudiado el efecto de la ketamina, midazolam y el sulfato de magnesio por esta vía, sin embargo los resultados no fueron significativos desde el punto de vista clínico, en este trabajo de la Dra. Geraldine de los Ángeles Miranda López en el que usa clonidina como coadyuvante la experiencia es totalmente distinta, se encontró una mejoría en todas las características del bloqueo lo que debería ser tomado en cuenta sobre todo por los que tienen el poder de decidir sobre los fármacos que tenemos a la disposición para ejercer la anestesiología con calidad y seguridad.

Felicito a la Dra. Miranda por su trabajo y una vez revisado considero que puede ser presentado como tesis para optar a su título de especialista en anestesiología.

Dr. Carlos A. Gutiérrez Alemán  
Especialista en anestesiología

## **DEDICATORIA.**

*A Dios y a la Santísima Virgen María por darme vida, salud, voluntad y por mostrarme día a día que con humildad, paciencia y sabiduría todo es posible.*

*A mi madre porque creyó en mí, por su ánimo de sacarme adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega.*

*A todos los docentes del servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, por haber enseñado de la mejor manera todos sus valiosos conocimientos.*

*A todos, espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.*

## **AGRADECIMIENTO.**

*Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mis más profundas y sinceras palabras.*

*Agradezco a Dios Todopoderoso por su infinito amor, misericordia y bondad, y darme la vida, la inteligencia y la perseverancia para alcanzar una meta más.*

*Agradezco a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización de la presente tesis, en especial al Dr. Carlos Gutiérrez por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido.*

*A nuestra querido servicio de anestesia y reanimación quien fue testigo de nuestro esfuerzo de superación. A mis amigos y compañeros que siempre me brindaron su apoyo.*

*Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.*

*A todos ellos, muchas gracias!*

## **RESUMEN.**

### **Introducción.**

El bloqueo epidural sigue siendo la técnica más utilizada por sus diversas ventajas. La adición de un  $\alpha_2$  agonista como coadyuvante mejora la anestesia con bupivacaina al 0.5% con epinefrina, por inhibición en la liberación de NA de las terminaciones adrenérgicas en el asta dorsal de la médula espinal.

### **Objetivo.**

Evaluar la eficacia del uso de clonidina versus fentanil como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural.

### **Material y método.**

Estudio tipo experimental, según el propósito del diseño metodológico es un estudio comparativo, según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información es un estudio prospectivo, por el periodo y frecuencia es un estudio longitudinal, en el campo clínico-epidemiológico es un ensayo clínico controlado aleatorizado. Se obtuvieron 30 pacientes que se dividieron en forma aleatorizada en 2 grupos. Los pacientes del grupo A recibieron clonidina por vía epidural, la mezcla fue con bupivacaina al 0.5% (90mg), clonidina (100 mcg) y SSN (1ml). Los pacientes del grupo B recibieron fentanil por vía epidural, la mezcla fue con bupivacaina al 0.5% (90mg) y fentanil (100 mcg). Se evaluaron, edad, sexo, peso, ASA, procedimiento quirúrgico, latencia, altura del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo sensitivo y motor, grado de bloqueo motor, presión arterial, frecuencia cardiaca y reacciones adversas. No hubo diferencia significativa en relación a la edad, sexo, peso, ASA y procedimiento quirúrgico en ambos grupos. Clonidina demostró reducción en la instauración de la latencia, alcanzó una mayor altura sensitiva y obtuvo mayor grado de bloqueo motor con significancia estadística. La tendencia del comportamiento en la presión arterial y frecuencia cardiaca basal, posbloqueo y durante transquirurgico no tuvieron tendencias hacia la hipotensión o bradicardia significativa entre clonidina y fentanil manteniéndose ambos grupos con signos vitales similares. Clonidina presento mayor duración del bloqueo sensitivo como la del bloqueo motor y las reacciones adversas como Prurito, Depresión respiratoria, Nauseas, Vomito, Mareo, Sedación, Cefalea no se presentaron al estudiar clonidina.

## INDICE.

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>6</b>
<b>V. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1. Objetivo General: .....</b>	<b>7</b>
<b>5.2. Objetivos Específicos:.....</b>	<b>7</b>
<b>VI. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>VII. HIPOTESIS.....</b>	<b>27</b>
<b>VIII. DISEÑO METODOLÓGICO .....</b>	<b>29</b>
<b>IX. RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>X. ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>XI. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>52</b>
<b>XII. BIBLIOGRAFÍAS.....</b>	<b>53</b>



## I. INTRODUCCIÓN.

Desde mediados del siglo XIX se observó el interés en producir pérdida de la sensibilidad por vía local en una región específica del cuerpo. En la búsqueda para lograr este objetivo se perfeccionaron varias técnicas, entre ellas la Anestesia Regional, la cual se caracteriza por un bloqueo reversible de la conducción nerviosa producida por medios físicos (frío, presión, etc.) o químicos. La lesión tisular induce cambios en el sistema nervioso central que pueden llevar a un incremento en la duración de la analgesia y la anestesia. En pacientes sometidos a cirugías selectivas las estrategias a reducir estos fenómenos son particularmente importantes debido a que las variables transoperatorias se correlacionan con el éxito de la cirugía y la presencia de complicaciones las cuales pueden afectar en forma importante la calidad de vida de los pacientes, por tal razón en las últimas décadas se han realizado estudios clínicos con la intención de utilizar diversos fármacos en la anestesia regional, tanto por vía epidural como subaracnoidea, teniendo el único propósito de mejorar la calidad anestésica; prolongando su duración con menores dosis y mínimas repercusiones fisiológicas, sobre todo en procedimientos que por su complejidad requieren mayor tiempo operatorio.

El uso del bloqueo epidural ha logrado sobrevivir a un sin número de fracasos desde su inicio por los primeros pioneros de la anestesia en Europa a finales del siglo pasado y el inicio de este siglo, desde entonces han evolucionado las técnicas, los fármacos, los equipos y por supuesto un mejor entendimiento de la fisiología y la farmacocinética del neuroeje y de todo el organismo humano.

Los opioides aplicados en el espacio epidural bloquean la transmisión del dolor al unirse a los receptores opiáceos presinápticos y postsinápticos en las láminas de Rexed del cuerno dorsal de la médula espinal, produciendo analgesia sin bloqueo simpático y motor.

La analgesia producida por opioides por vía epidural, Intratecal o intraventricular puede acompañarse por prurito, náuseas, vómitos, depresión respiratoria tardía, desarrollo de tolerancia, y a alta dosis hiperestesia. Por consiguiente, los efectos adversos que se asocian a la analgesia con opioides conllevaron a la búsqueda de nuevas alternativas de utilización de coadyuvantes.



Considerando que el principio básico de la anestesiología es evitar el dolor, con un mínimo de repercusiones sistémicas, se busca interrumpir la transmisión del dolor de forma multimodal; siendo los anestésicos locales considerados la base de este objetivo. No obstante existen diversos mecanismos adicionales para modular la transmisión nociceptiva como el efecto inhibitorio adrenérgico en el asta dorsal de la medula espinal a nivel pre y post sináptico.

Estudios experimentales han demostrado que la administración de coadyuvantes como los  $\alpha$ 2-agonistas provee analgesia y prolongan la duración de ésta, disminuyendo los requerimientos de otros analgésicos empleados en el postoperatorio. Así se estudiaron a los agonistas alfa adrenérgicos por vía Intraventricular, epidural e intratecal, las cuales dan analgesia independiente a receptores opioides, sin producir prurito, náuseas, vómitos, depresión respiratoria y no hay tolerancia y puede ocurrir sedación, hipotensión y bradicardia cuando se usa la vía intratecal, pero no hipotensión cuando se usa la vía epidural.

La Clonidina (Clorhidrato de Diclorofenilamina), es el prototipo de los agentes  $\alpha$ 2 adrenérgicos, con una selectividad de 300:1 respecto a la interacción con los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 2, en comparación con los  $\alpha$ 1. Es utilizada principalmente como antihipertensivo estimulando los receptores  $\alpha$ 2 adrenérgicos centrales reduciendo la respuesta del sistema nervioso simpático, el tono de los vasos sanguíneos y aumentando el tono vagal.

En América latina, se han realizado diversos estudios de revisión respecto a la clonidina la cual ha sido utilizada por más de 15 años en humanos, los cuales concluyen que inicialmente se usó como antihipertensivo y ha tenido infinidad de indicaciones, retomándose su utilidad en anestesia regional por vía epidural desde finales de 1996 y actualmente forma parte del armamentario terapéutico del anestesiólogo por sus propiedades analgésicas y sedantes, ofreciendo su máximo beneficio en el control del dolor en el periodo intraoperatorio y posoperatorio. La clonidina en combinación con fármacos opiáceos y anestésicos locales, mejora la calidad de la analgesia, disminuye la dosis de estos fármacos en un 50% y, por lo tanto, la incidencia de sus efectos secundarios. Por lo antes expuesto se ha considerado evaluar el efecto de la clonidina ( $\alpha$ 2-agonista adrenérgico), versus fentanil como coadyuvante a la bupivacaina al 0.5% con epinefrina (anestésico local) vía epidural.



## II. ANTECEDENTES.

En Nicaragua no se han realizado estudios con el fin de valorar de forma comparativa clonidina versus fentanil como coadyuvante por vía epidural.

Año 2003 O. J. Quiroga<sup>1</sup>, J. R. Hernández-Santos<sup>2</sup>, S. Tenopala<sup>3</sup>, V. Castillejos<sup>1</sup>, R. Porras<sup>1</sup>, M. G. Rivera<sup>2</sup>, J. C. Torres<sup>2</sup> y S. Pineda<sup>1</sup>. Estudio comparativo entre bupivacaína-morfina contra bupivacaína-morfina-clonidina por vía epidural en la analgesia postoperatoria de pacientes sometidas a cesáreas. Se estudiaron 45 pacientes ASA I y II sometidas a cesáreas, que se dividieron en 3 grupos: grupo I (n=15) quienes recibieron morfina 50  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  + bupivacaína 0,125%; grupo II (n=15) que recibieron morfina 50  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  + bupivacaína al 0,125% + clonidina 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  y grupo III (n=15) quienes recibieron morfina 35  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  + bupivacaína 0,125% + clonidina 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$ . Se determinaron las siguientes variables: náuseas, vómitos, prurito, sedación, bloqueo motor, presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, 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. El análisis estadístico incluyó pruebas de Chi cuadrado; prueba Z de comparación de proporciones, prueba de ANOVA, prueba LSD de comparaciones múltiples y análisis de varianza de Kruskal Wallis. Se consideró una  $p < 0,05$  para establecer diferencias estadísticas. Concluyendo que la adición de clonidina 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  mejoró notablemente la calidad analgésica de una infusión epidural de morfina + bupivacaína. Una mezcla analgésica compuesta de 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  de clonidina + 35  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{día}^{-1}$  de morfina + bupivacaína al 0,125% proporcionó una mejor analgesia, sin provocar mayores efectos secundarios, en el tratamiento de dicho tipo de dolor. © 2003 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Año 2003 Dres. Obdulia M. Aguado Barrenas, Jorge L. Yera Nadal y Caridad L. Cabrera Iglesias. Efectos analgésicos de la clonidina epidural en la cirugía de tórax. Introducción: Se realizó un estudio sobre los efectos de la Clonidina extradural en la analgesia postoperatoria de la cirugía torácica. Objetivos: Determinar la intensidad del dolor en los pacientes operados de tórax y el comportamiento de las variables hemogasométricas. Se evaluaron 30 pacientes



subdivididos en 3 grupos de 10 pacientes cada uno, en los que se emplearon: Morfina (grupo 1), Clonidina más Morfina (grupo 2) y Clonidina (grupo 3) respectivamente en el control del dolor postoracotomía. Se determinó la distribución de pacientes según la cantidad de dosis requeridas y el tratamiento empleado, tiempo promedio entre la primera y segunda dosis por tratamiento, la repercusión farmacodinámica sobre los signos vitales en cada grupo así como el comportamiento de las variables hemogasométricas. Se evaluó la intensidad del dolor según la escala análoga visual, el tratamiento escogido y el número de dosis, así como los efectos indeseables de los medicamentos administrados. Concluyeron el grupo en el que se administró morfina-clonidina, presentó un menor puntaje en la escala análoga visual, así como un menor número de dosis. Escasas variaciones hemodinámicas y hemogasométricas. Las reacciones sistémicas fueron nulas.

Año 2013 M.C. Marilú Uberlinda Mariaca Ramírez. Bupivacaína simple más clonidina administrados en bloqueo epidural para evaluación de calidad de anestesia y tiempo de analgesia en cirugía de fémur y pelvis. El bloqueo epidural sigue siendo la técnica más utilizada por sus diversas ventajas. La adición de un  $\alpha_2$  agonista prolonga la analgesia, por inhibición en la liberación de NA de las terminaciones adrenérgicas en el asta dorsal de la médula espinal. Con el Objetivo de evaluación de la calidad anestésica y analgesia PO en pacientes programados para cirugía de fémur y pelvis. Estudio clínico, experimental, prospectivo, aleatorizado y doble ciego. Un total de 34 pacientes se evaluaron, divididos en 2 grupos, bajo bloqueo epidural con bupivacaína al 0.5% más clonidina a 2mcg/kg, en pacientes del hospital central CRM. Revelándose el contenido de cada frasco al término del estudio (frasco A= placebo; frasco B=clonidina). Evaluando variables cada 30 minutos hasta los 270 minutos. Con el resultado Buena calidad anestésica con adecuado bloqueo motor y sensitivo. Cambios hemodinámicos mínimos. Analgesia PO adecuada para el grupo B, con una duración > a 270 minutos, EVA mayor o igual a 4, en comparación al grupo A con 210 minutos. Concluyendo que la administración de clonidina en un bloqueo epidural ofrece una buena calidad.



### III. JUSTIFICACIÓN.

El dolor participa activamente de forma negativa, incrementando los riesgos cardiovasculares, respiratorios, conductuales, psicológicos y derivados del procedimiento quirúrgico realizado; por lo tanto el manejo anestésico y analgésico inadecuado podría repercutir negativamente en la evolución del paciente.

El empleo de coadyuvantes vía epidural me sirve para reducir dichos gastos y conseguir resultados que sean satisfactorios para el paciente, familia y el personal de salud, consiguiendo un incremento del tiempo anestésico, disminución de las necesidades de los mismos, menores efectos negativos en la hemodinamia del paciente, así como menos reacciones adversas.

Con el presente trabajo estudio se quiere identificar una alternativa segura y eficaz que amplíe el arsenal de posibilidades para brindar una mejor técnica anestésica, permitiendo el inicio de una rehabilitación precoz y tranquila en el paciente, con el fin de fortalecer la evidencia ya existente, así como iniciar la experiencia en nuestro hospital.



#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se realizaron varias investigaciones para encontrar el coadyuvante prototipo en anestesia regional epidural, donde se ha documentado el uso de opioides,  $\alpha 2$ -agonistas, benzodiazepinas, incluso ketamina y prostigmina. Las ventajas descritas en la adición de un  $\alpha 2$ -agonista adrenérgico fue que se observó una prolongación en la duración del anestésico local y una disminución de los requerimientos de otros analgésicos en el postoperatorio.

El dolor postoperatorio se presenta en el paciente quirúrgico, debido a enfermedad, procedimiento quirúrgico o a sus complicaciones. Aparece al inicio de la intervención quirúrgica y finaliza con la curación de la patología que lo ha generado.

En el Hospital “Antonio Lenin Fonseca” tenemos gran afluencia de pacientes, por ser hospital de referencia nacional donde la práctica de la anestesia regional se efectúa a diario y el manejo del dolor es de manera tradicional por vía parenteral, utilizando diferentes esquemas de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides, ya sean solos o combinados, en ocasiones donde la analgesia es insuficiente, con escala de dolor desde moderado a intenso en el postoperatorio inmediato y mediato.

Tomando en cuenta los efectos que proporciona la Clonidina sobre los AL a nivel epidural descritos en la literatura y a través de los diferentes estudios, nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la eficacia del uso de clonidina como coadyuvante a dosis de 100 mcg en un bloqueo epidural con bupivacaína al 0.5% con epinefrina mejoran la técnica anestésica versus bupivacaina al 0.5% con epinefrina más fentanil 100 mcg en pacientes sometidos a cirugía?



## V. OBJETIVOS.

### **5.1. Objetivo General:**

Evaluar la eficacia del uso de clonidina versus fentanil como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural, Servicio de Anestesia y Reanimación, del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Enero-Febrero 2018.

### **5.2. Objetivos Específicos:**

1. Describir características generales de la población en estudio.
2. Comparar los efectos de clonidina versus fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural en la latencia, altura del bloqueo sensitivo y grado de bloqueo motor.
3. Comparar el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca con el uso de clonidina versus fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural.
4. Conocer el tiempo de duración del bloqueo sensitivo y bloqueo motor.
5. Identificar las reacciones adversas por el uso de clonidina y fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural.



## VI. MARCO TEÓRICO

Los fármacos coadyuvantes originalmente se probaron para el tratamiento de procesos distintos al dolor. La mayoría se siguen utilizando con sus indicaciones concretas, pero alivian también el dolor en situaciones específicas. Los fármacos no están clasificados farmacológicamente como analgésicos, pero se usan solos o en combinación con opiáceos para aliviar el dolor, también se emplean con frecuencia para tratar los síntomas que comúnmente acompañan al dolor.

El uso apropiado de estos fármacos depende de una valoración cuidadosa de cada persona y de sus síntomas, están indicados cuando un síndrome doloroso no responde a los opiáceos, por ejemplo, el dolor del miembro fantasma, causalgia o neuralgia postherpética. Cuando en el dolor hay un componente que los analgésicos solos no pueden tratar, como insomnio, ansiedad, o depresión. Puede haber un considerable solapamiento de estos fármacos, es decir, un fármaco antidepressivo, puede servir para propósitos duales. El uso de un medicamento coadyuvante puede no solo aliviar el dolor, sino también abarcar una dimensión de bienestar que el opiáceo únicamente no hubiera conseguido.

Típicamente, la acción de los fármacos coadyuvantes consiste en una de estas dos:

1. Potencian los efectos analgésicos opiáceos y no opiáceos.
2. Tienen propiedades analgésicas por sí mismas.

Son ejemplos en los que pueden ser utilizados los coadyuvantes:

- ✓ Deseo de analgesia además de, o en vez de los analgésicos opiáceos o no opiáceos, cuando su uso se ve limitado por los efectos secundarios o no proporcionan un adecuado alivio del dolor, por ejemplo en el dolor neuropático.
- ✓ Insomnio con creciente ansiedad y dolor, que pueden mejorar con dosis subterapéuticas.
- ✓ El dolor agudo, punzante o lacerante, por ejemplo, la neuralgia del trigémino, puede responder a los anticonvulsivantes.
- ✓ El dolor por metástasis ósea o compresión nerviosa puede responder a los corticoides.

Los mecanismos analgésicos de los receptores adrenérgicos alfa-2 han sido explotados por más de 100 años. La cocaína fue el primer anestésico espinal utilizado; produce analgesia a



este nivel por su acción anestésica local y por la inhibición de la recaptación de norepinefrina. En los años 50, la epinefrina mostró que producía analgesia espinal en animales; un efecto que actualmente se reconoce es secundario a la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2, aunque es más común encontrarla asociada a anestésicos locales.

La clonidina, un agente antihipertensivo de acción central, ha ganado interés como coadyuvante de los analgésicos. La combinación de ésta con anestésicos locales vía epidural podría prolongar el tiempo de analgesia, disminuye los requerimientos de anestésicos locales, reduce las descargas simpáticas durante la cirugía, y mejora la estabilidad hemodinámica del paciente.

Este fármaco ha pasado por múltiples estudios que demuestran que carece de efectos perjudiciales sobre la histología medular. La asociación de clonidina con anestésicos locales ha aumentado la duración del bloqueo sensorial y motor, así como la prolongación del bloqueo motor y sensitivo, aunque algunos pacientes que la recibieron necesitaron mayor cantidad de líquidos y efedrina para tratar la hipotensión arterial.

Varios estudios han demostrado que la clonidina administrada en el espacio epidural tiene substanciales efectos antinociceptivos por su acción sobre los receptores alfa2. La clonidina epidural produce analgesia dependiente de la dosis y ha sido utilizada exitosamente en el tratamiento del dolor postoperatorio. Agregar clonidina a cualquiera de los anestésicos locales mejora los parámetros hemodinámicos intraoperatorio así como menos complicaciones que pudieran ocasionar otros fármacos coadyuvantes y puede prolongar la duración de la analgesia, resultando en un menor consumo de morfina u otros opioides y analgésicos postoperatoria.

## Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”.



Podemos clasificar el dolor de acuerdo a su cronología en: Agudo (de aparición reciente, generalmente de causa demostrable, puede persistir minutos a días), Sub-Agudo (con duración mayor a 72 horas) y Crónico (puede durar meses a años; dolor mayor a 3 meses o aquel que dure más de lo esperado para la resolución de un problema). Por su fisiología, en nociceptivo (producido por estímulo de nociceptores -terminales nerviosas libres sensitivas- en distintas partes del cuerpo) y Neuropático (provocado por lesión directa sobre el nervio). Y según su localización, en Somático (por activación de nociceptores en piel, hueso y tejidos blandos); y visceral (por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de vísceras torácicas, abdominales o pélvicas).

Existen cuatro procesos fisiológicos en el mecanismo del dolor:

- a. Transducción. Es el proceso por el que los estímulos nocivos se convierten en señales eléctricas en los nociceptores (terminaciones nerviosas libres).
- b. Transmisión. Es la segunda fase del procesamiento de señales nocivas, la propagación de la información desde la periferia se transmite a la médula espinal, luego al tálamo, y por último, a la corteza. Principalmente por dos tipos diferentes de neuronas nociceptivas aferentes primarias que conducen a diferentes velocidades. Las fibras C amielínicas (nociceptores polimodales C) y las fibras A mielínicas (mecanorreceptores de alto umbral y algunos receptores mecanotérmicos).
- c. Modulación. Es la capacidad de modificación en la transmisión del impulso nervioso nocivo por neuronas intermedias bien definidas en las capas superficiales de la médula espinal y fascículos neurales descendentes, fundamentalmente inhibición del estímulo doloroso en el asta posterior de la médula espinal.
- d. Percepción. Es el proceso final en que los tres primeros interactúan con una serie de otros fenómenos individuales, creando la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor en la corteza cerebral.

Debemos dirigir nuestra atención al paciente ya que el carácter del dolor que sufre es una experiencia única e intransferible. Está descrito que el dolor postoperatorio es uno de los más



frecuentes dolores agudos, la intensidad varía de leve a severa, dependiendo de las características individuales del paciente (sexo, edad, personalidad, estado emocional, estado social y cultural, experiencias previas, sitio y trauma quirúrgico, tipo de cirugía, tipo de anestesia).

El dolor postoperatorio es aquel que se presenta en el paciente quirúrgico debido a la enfermedad, al procedimiento quirúrgico y a sus complicaciones o a la combinación de dichos factores. Este dolor aparece al inicio de la intervención y finaliza con la curación de la patología quirúrgica que lo ha generado. Se caracteriza por ser agudo, predecible y autolimitado en el tiempo. Los componentes del dolor son: sensorial y emocional. El primero, equivale a nocicepción y el segundo, a la vivencia individual. El carácter del dolor que un individuo sufre es una experiencia única e intransferible. Está descrito que el dolor postoperatorio es uno de los dolores más frecuentes de dolores agudos, con una intensidad que varía de leve a insoportable, dependiendo de las características individuales del paciente (sexo, edad, personalidad, estado emocional, estado social y cultural, experiencias previas, sitio y trauma quirúrgico, tipo de cirugía y tipo de anestesia).

El procedimiento quirúrgico produce una lesión tisular con una consecuente liberación de mediadores o neurotransmisores (sustancia P, glutamato, péptido relacionado con el gen de calcitonina, histamina, prostaglandinas, serotonina, etc.) que activan a los nociceptores periféricos, que son terminaciones nerviosas libres de fibras aferentes con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces posteriores, y terminan en las capas superficiales del asta posterior de la médula espinal; mielínicas tipo A (que transmiten el “primer dolor” o “dolor rápido”, de retirada, bien delimitado, epicrítico); y amielínicas tipo C (representando el 60 a 90% de las aferencias cutáneas, de transmisión lenta, encargadas del “segundo dolor”, mal localizado, protático, desencadenando una acción de protección y descanso) que cruza la médula espinal hacia el lado contralateral y asciende hacia el fascículo espinotalámico hasta que llega al tálamo. Se activa la neurona de tercer orden, viajando del tálamo a la corteza somato-sensitiva, que permite la percepción del dolor. Estos nociceptores se encuentran en diferentes tejidos del cuerpo, como piel, mucosas, músculos, articulaciones, fascias, vísceras, etc. y pueden responder diferentes tipos de estímulos como térmicos, químicos y mecánicos.



## Bloqueo epidural.

Dentro de la anestesia regional, está el bloqueo epidural, que consiste en la colocación de un anestésico local, en concentración apropiada, en contacto con una estructura nerviosa que bloquea de forma temporal y reversible la propagación de los potenciales de acción de membrana, con la inhibición de la conducción del dolor en las terminaciones nerviosas a su salida de la médula espinal. En la práctica clínica es más utilizada la analgesia epidural continua, y se han descrito muchos estudios con avances en el conocimiento de conducción del dolor, el desarrollo farmacológico, la eficacia y seguridad proporcionadas por los catéteres comercializados, en la actualidad han permitido su difusión en la práctica anestésica y en el tratamiento del dolor agudo y crónico.

Se puede ocasionar un bloqueo extenso de acuerdo al nivel que se realice la punción, tanto del sistema nervioso simpático como parasimpático. La columna está constituida por vértebras y discos intervertebrales, en número de 33, siete cervicales, doce dorsales, cinco lumbares, cinco sacras fusionadas y cuatro o más vértebras rudimentarias coxígeas fusionadas; varían en forma y tamaño según su posición y su función. Una vértebra está formada por un cuerpo, detrás un arco que forma el canal medular, compuesto por dos pedículos por delante y dos láminas por detrás, en la unión de los pedículos y las láminas nacen las apófisis transversas. Donde se unen las láminas nacen las apófisis espinosas, varían con respecto a su angulación, lo cual es importante al momento de localizar el espacio epidural con una aguja. En las regiones cervicales, torácica inferior y lumbar son prácticamente horizontales, en la región torácica media están dirigidas caudalmente, entre T3 y T7 se encuentra una máxima angulación. Por ausencia de las láminas de la 5ta vértebra sacra se forma un hueco llamado hiato sacro. Las vértebras están unidas entre sí por ligamentos: ligamento supraespinoso, ligamento interespinoso, ligamento amarillo, ligamentos longitudinales posterior y anterior. La irrigación es por las arterias espinales anterior y posterior, y recibe colaterales de las intercostales y



lumbares. El espacio epidural es una cavidad virtual que se extiende desde la base del cráneo hasta la membrana sacrocoxígea. Lateralmente, está limitado por los agujeros y los pedículos intervertebrales. Este espacio contiene tejido celular graso, raíces nerviosas y vasos.

Por lo tanto, cuanto más alto sea el bloqueo, mayor será el número de fibras simpáticas afectadas, implicando una reducción del tono vascular. Así, las resistencias periféricas disminuyen, sin embargo es posible prevenir la caída de la presión sanguínea por vasoconstricción en los segmentos no bloqueados. El bloqueo epidural tiene muchas ventajas sobre la anestesia general en las intervenciones quirúrgicas, ya que afecta todas las modalidades de la función nerviosa (sensitiva, motora y autónoma), produciendo una anestesia completa. A nivel dorsal se utiliza para procedimientos quirúrgicos torácicos, insertando el catéter en el espacio T4-T6, abdomen superior en T6-T8, abdomen inferior en T9-T12, y a nivel lumbar se utiliza para intervenciones de pelvis y extremidades inferiores en T12 para abajo.

Dentro de las indicaciones para un bloqueo locorregional están: cirugía ortopédica y traumatológica de extremidades inferiores, torácica, vascular, abdomen superior, ginecológica y urológica; analgesia postraumática como politraumatizados con fracturas costales múltiples; pacientes de alto riesgo que desarrollan importantes efectos secundarios a los analgésicos sistémicos o en analgesia sistémica inefectiva; analgesia obstétrica. Las contraindicaciones pueden ser absolutas o relativas. Absolutas: falta de consentimiento del paciente, alteraciones de la coagulación (TP > 1.5-2 veces el tiempo de referencia, plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup>), dermatitis o infección localizada en el sitio de la punción, infección sistémica grave (sepsis, bacteriemia), aumento de la presión intracraneana, perforación intestinal, íleo parálítico, imposibilidad para establecer comunicación con el paciente y presencia de tatuajes en la zona de punción. Relativas: falta de cooperación del paciente (psicosis, demencia, inestabilidad emocional), tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes, trombocitopenia moderada (50.000-150.000/m<sup>3</sup>), neuropatía periférica, dolor lumbar crónico, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, ciertas lesiones cardíacas (estenosis aórtica, estenosis subaórtica, hipertrofia idiopática) o hipovolemia no corregida.



## Anestésicos locales.

Los anestésicos locales (AL) son fármacos que pueden interrumpir la generación y transmisión de impulsos nerviosos de manera temporal y reversible, que aplicados a concentración y volumen suficiente en el sitio de acción, bloquean la conducción de impulsos eléctricos por membranas del nervio y el músculo, disminuyendo la permeabilidad del canal sódico al ión sodio y por lo tanto no afectan al potencial de reposo, este efecto entraña una reducción de la corriente de despolarización que no puede alcanzar el valor umbral, resultante de la obstrucción del poro central del canal de sodio, al que llegan por la cara citoplasmática, cerca al axoplasma. Su acción no se limita a los canales de sodio, los AL también actúan en los canales de potasio y de calcio.

El bloqueo se facilita a medida que la fibra nerviosa es más delgada y esta mielinizada. Es posible bloquear selectivamente a las fibras tipo A delta y C del dolor y la temperatura (muy delgadas, mielina  $\pm$ ) sin afectación de las fibras tipo A  $\alpha$  de tipo motora eferente (gruesas, mielina ++). La cronología del bloqueo será: aumento de la temperatura cutánea con vasodilatación (bloqueo de fibras B), pérdida de la sensación de temperatura y alivio del dolor (bloqueo de fibras A y C), pérdida de la propiocepción (fibras A), d. pérdida de la sensación del tacto y presión (fibras A $\beta$ ) y e. pérdida de la motricidad (fibras A $\alpha$ ). La reversión del bloqueo se producirá inversamente. Los AL influyen en numerosos procesos celulares, sobre todo respecto a las prostaglandinas implicadas en la inflamación, las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) que cumplen una función principal en la transducción de la señal de la superficie de la célula hasta el núcleo y el mantenimiento de la señal tras la inflamación, los receptores acoplados a las proteínas G que actúan en la comunicación intra e intercelular y los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), factor fundamental del desarrollo de la hiperalgesia perioperatoria.

Los AL son bases débiles, fácilmente ionizables, dentro de sus propiedades generales, mencionaremos su estructura química, caracterizada por conformar cuatro subunidades:



- Subunidad 1: Núcleo aromático (porción lipofílica), responsable de la liposolubilidad de la molécula para atravesar la membrana celular, en relación directamente proporcional con la potencia. Para los ésteres el precursor es el ácido benzoico, y para las amidas es la alanina.
- Subunidad 2: Unión éster o amida, determinará la degradación de la molécula. Es la unión entre el núcleo aromático y la cadena hidrocarbonada. Los aminoésteres son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas, y las aminoamidas se metabolizan a nivel hepático por el sistema del citocromo P450.
- Subunidad 3: Cadena hidrocarbonada, mantiene la alineación del grupo amino con el canal de sodio mientras la porción lipofílica se mantiene dentro de la membrana. El tamaño de la cadena influirá de acuerdo al número de carbonos que contenga, si es menor a 3 carbonos pierde actividad y si es mayor a 8 carbonos pierde potencia.
- Subunidad 4: Grupo amino (porción hidrofílica), determinan la hidrosolubilidad de la molécula y la capacidad de unirse a proteínas. Puede ser terciaria o cuaternaria.

Los AL se clasifican químicamente de acuerdo al tipo de unión entre el núcleo aromático y la cadena hidrocarbonada en amino-ésteres (cocaína, benzocaína, procaína, tetracaína, 2-clorprocaína) y amino-amidas (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína, bupivacaína, ropivacaína, levobupivacaína).

Desde el punto de vista farmacológico, según su potencia y tiempo de acción, se clasifican en tres grupos:

- 1) Agentes de baja potencia anestésica y duración de acción corta: procaína y clorprocaína.
- 2) Agentes de potencia anestésica y duración de acción intermedias: lidocaína, mepivacaína y prilocaína.
- 3) Agentes de elevada potencia y duración de acción prolongada: tetracaína, bupivacaína, etidocaína y ropivacaína.

Bupivacaína.



Es un anestésico local derivado de la mepivacaína con sustitución de un radical metilo por un radical butilo en el núcleo piperidina. Utilizado clínicamente desde 1963, pertenece al grupo aminoamida, conocida como (RS)-1-butyl-N (2,7dimetilfenil) piperidin-2-carboxamida, su fórmula química:  $C_{18}H_{28}N_2O$ . Es una mezcla racémica de dos enantiómeros (dextro y levo), preparada en una sal soluble en agua con un pH de 6.0, es una base débil con un pKa de 8.1, tiene un peso molecular de 288,34g/mol. Después de inyectar el anestésico en el sitio de acción, se absorbe sistémicamente y se une a las proteínas plasmáticas en un 95%, tiene un volumen de distribución de 0.9 L/kg, una depuración de 7.1 ml/min/kg, y una vida media de  $\pm$  3.5 horas. Su elevada liposolubilidad explica que la bupivacaína sea cuatro veces más potente que la lidocaína y su duración de acción es cinco veces mayor. Tiene metabolismo hepático (4-hidroxibupivacaína y desbutilbupivacaína; vida media más prolongada pero inactivas), y una excreción urinaria total  $< 40\%$ . La dosis para anestesia epidural es de 1 a 2 mg/kg, con una latencia entre 5 a 15 minutos. Terminado el efecto anestésico queda un efecto residual analgésico muy favorable en el post-operatorio de los procedimientos quirúrgicos. No ha demostrado ser neurotóxica en humanos pero la punción intramuscular provoca miotoxicidad y degeneración tisular que requiere por lo menos dos semanas para lograr recuperación. Elevada toxicidad sistémica 15 a 20 veces más que la lidocaína, especialmente cardíaca provocando hipotensión, arritmias cardíacas y bloque A-V por una disminución de la fase rápida de despolarización en las fibras de Purkinje por el bloqueo selectivo de los canales de  $Na^+$ . La perfusión epidural continua provoca menos acumulación plasmática que con otros anestésicos locales de semivida más corta.

### **Alfa2 Agonistas.**

Estos agentes actúan sobre los receptores  $\alpha_2$  ( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  y  $\alpha_2C$ ) que se encuentran distribuidos en diferentes estructuras, como la sustancia gelatinosa de Rolando, asociados a la proteína G, ubicados sobre todo en las terminaciones nerviosas presinápticas, inhibiendo la actividad de la adenilciclase, que a su vez produce una disminución del segundo mensajero intracelular monofosfato de adenilato ciclase (AMPC) que atenúa la estimulación de la proteincinasa dependiente de AMPC y bloquea la fosforilación de proteínas reguladoras diana; también conlleva a una apertura de los canales de  $K^+$ , en otros sitios promueve el intercambio  $Na^+/K^+$



y estimula la fosfolipasa C $\beta$ 2 que moviliza el ácido araquidónico, aumentando el Ca<sup>++</sup> y disminuyendo su ingreso a la terminal neuronal, limitando la exocitosis de las vesículas de almacenamiento que contienen noradrenalina, creando así, un asa de retroalimentación negativa que inhibe la liberación adicional neuronal. El músculo liso vascular contiene receptores  $\alpha$ 2B posinápticos que produce vasoconstricción, siendo lo más importante de la estimulación que a nivel del sistema nervioso central genera sedación y reduce el flujo de salida simpático, conduciendo vasodilatación periférica y disminución de la presión arterial.

El uso clínico de agonistas  $\alpha$ 2, en dosis relativamente bajas, es útil, sobretodo como coadyuvantes de la analgesia y anestesia regional (epidural y espinal), ya que prolongan la duración de los AL y de los opioides, aumentando su potencia.

### **Clonidina.**

Los mecanismos analgésicos de los receptores adrenérgicos alfa-2 han sido explotados por más de 100 años. La cocaína fue el primer anestésico espinal utilizado; produce analgesia a este nivel por su acción anestésica local y por la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

En los años 50, la epinefrina mostró que producía analgesia espinal en animales, un efecto que actualmente se reconoce es secundario a la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2, aunque es más común encontrarla asociada a anestésicos locales.

La clonidina es un agonista alfa2-adrenérgico con una selectividad de 200/1 para receptores alfa2 / alfa1. La clasificación de los receptores alfa-adrenérgicos por su localización anatómica en alfa 2 presinápticos y alfa1 postsinápticos ya no es apropiada desde que han sido descritos receptores alfa2 postsinápticos y extrasinápticos. Se han sintetizado fármacos mucho más selectivos que la propia clonidina: la dexmetomidina, con una relación de afinidad 1600/1 de alfa2 / alfa1, y una lipofilia 3.5 veces mayor que la clonidina es un agonista mucho más potente, y parece pueda tener acciones analgésicas así mismo más notorias que la clonidina.

Realmente, el mayor campo de acción de estos agentes probablemente acabará siendo la potenciación de agentes opiáceos como la morfina, el fentanil, alfentanil o sufentanil, o incluso de los anestésicos locales con lo que las dosis de estos pueden ser menores, su efecto más prolongado, y se han comprobado mejorías en cuanto a la depresión respiratoria con el empleo de ambos tipos de analgésicos conjuntamente. Algunos trabajos incluso demuestran



que la acción, no solo de los dos agonistas citados, sino de otros menos utilizados, como la medetomidina, la xylazina o la detomidina, ejercen esa acción potenciadora de la analgesia sobre los opiáceos, incluso por vía general, y no solamente por vía epidural.

La clonidina fue sintetizada a principios de la década de los años 60 e inicialmente se utilizó como descongestivo nasal tópico, observándose entonces que causaba hipotensión, sedación y bradicardia, por lo que se inició su utilización en el tratamiento de la hipertensión arterial desde hace más de 30 años. Posteriormente, se inició su empleo en anestesiología con las observaciones de una crisis hipertensiva aguda en el periodo post-operatorio de pacientes a quienes se les discontinuó abruptamente la clonidina. También se utilizó continuamente en el periodo perioperatorio, observando que era capaz de prevenir las crisis hipertensivas y disminuir la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano en un 50%.

Después de realizar estudios de neurotoxicidad en animales, se reportó el uso de la clonidina por vía epidural en dos pacientes con dolor de origen neuropático de difícil control. Posteriormente, se utilizó la clonidina en el manejo del dolor post-operatorio y de origen oncológico. A partir de entonces, la clonidina se utilizó por mucho tiempo como coadyuvante en los procedimientos anestésicos, gracias a sus propiedades como ansiolítico, sedante, analgésico y antiemético, contribuyendo de esta forma a la medicación pre-anestésica.

Los veterinarios han utilizado los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos (xylazine, detomidina, medetomidina) desde los años 70. Sin embargo, fue hasta la década de los 80 que se hicieron estudios de neurotoxicidad en animales (ratas, perros, ovejas), inyectando una preparación parenteral de clonidina a nivel epidural, realizándose estudios de histopatología y de toxicología, los cuales concluyeron que la clonidina era segura para uso por vía espinal.

Los adrenorreceptores alfa-2 se localizan en terminales aferentes primarias, a nivel periférico pre y postsináptica y en raíces nerviosas. Existen dos clasificaciones de estos receptores. La primera de éstas es una clasificación farmacológica, que los agrupa de la siguiente manera:

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. 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 sistema nervioso central (SNC) implicados en la analgesia, lo que soporta entonces una posibilidad analgésica a nivel periférico, espinal y encefálica.

La segunda de estas clasificaciones concuerda en que existen tres tipos de adrenorreceptores alfa-2, pero los agrupa según una clasificación biológico-molecular definida por la localización cromosómica del gen que sintetiza para dicho receptor, siendo, entonces alfa-2C2, alfa-2C4 y alfa-2C. Todos los subtipos de receptores alfa-2 producen sus acciones celulares a través de las proteínas G.

Estas proteínas llevan a cabo su efecto inhibiendo la adenilciclase, lo que da por resultado una disminución del monofosfato de adenilato ciclase (AMPC) que atenúa la estimulación de la proteína cinasa dependiente de AMPC y bloquea la fosforilación de proteínas reguladoras diana. Existen más de 20 especies de proteínas G que se caracterizan por diferencias en la secuencia de aminoácidos en una alfa de las tres subunidades. Estas pequeñas diferencias en la subunidad alfa es lo que origina las distintas respuestas de cada subtipo de receptor alfa-2. Por lo menos cuatro tipos diferentes de proteínas G se unen a los adrenorreceptores alfa-2, e incluyen a las Gi1-3 y G0. Sin embargo, en muchos casos, la disminución en la producción de AMPC no es suficiente para mediar los efectos del adrenorreceptor alfa-2.

Existe también una activación en el flujo de los canales iónicos de potasio que hiperpolariza a la membrana celular y suprimen los disparos neuronales. Además, la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2 suprime la entrada de calcio hacia las terminales nerviosas, lo que inhibe la liberación de neurotransmisores.

Estos efectos moleculares son los que determinan los mecanismos por los cuales la clonidina produce analgesia, y son los siguientes:

1. Acción en la activación de vías descendentes noradrenérgicas, serotoninérgicas y adenosinérgicas.



2. Inhibición de la liberación de noradrenalina, serotonina, dopamina y sustancia P.
3. Disminución de la liberación de neurotransmisores.
4. 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 LCR; la cual tiene una función inhibitoria en la transmisión nociceptiva.
5. Bloquea la conducción de fibras C y A delta e incrementa la conductancia al K+.
6. Efecto estabilizador de membrana en el axón similar al de los anestésicos locales.
7. Deprime la actividad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR) en el asta dorsal de la médula espinal.

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). En varios modelos de acción, la clonidina ha sido identificada como un agonista parcial.

Es liposoluble, con un alto volumen de distribución. Después de la administración epidural, la clonidina es rápidamente absorbida, encontrándose concentraciones picos en sangre arterial a los 10 minutos y en sangre venosa de 30-45 minutos. Además, la administración de clonidina puede realizarse por vía transdérmica a través de parches; sin embargo, se necesitan dos días como mínimo para alcanzar concentraciones terapéuticas. La eliminación de la sangre es lenta comparado con la duración relativamente corta de la analgesia. Su vida media de eliminación es de 12 horas y aproximadamente el 50% de la droga es metabolizada en el hígado hacia metabolitos inactivos, mientras que el resto es excretado por el riñón sin cambios.

La clonidina es rápida y extensivamente absorbida dentro del líquido cefalorraquídeo con concentraciones pico a los 30-60 minutos, encontrándose una correlación entre la concentración de clonidina en el líquido cefalorraquídeo y la analgesia; con una concentración efectiva máxima (EC 95%) de 130 ng/mL. Su vida media en líquido cefalorraquídeo es de 1-2 horas, por lo que se requiere una infusión continua para un efecto sostenido.

La clonidina ejerce diferentes efectos en cada uno de los sistemas estudiados:

#### **Sistema cardiovascular:**

Los efectos hemodinámicos son debidos en parte por la acción de la clonidina en el sistema nervioso central y en la periferia. La hipotensión es producida por la activación de



adrenorreceptores alfa-2 pos-sinápticos en el núcleo del tracto solitario que modula el control autonómico, incluyendo la actividad vagal, y el locus cereleus que es un núcleo de relevo noradrenérgico principal del tallo cerebral. Otros núcleos implicados en estas acciones son el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo reticular lateral, reduciendo, por consiguiente, la actividad simpática.

Además, se ha observado que la presión arterial disminuye más en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos. A nivel periférico la activación de adrenorreceptores alfa-2 presinápticos en terminales sinápticas disminuye la liberación de norepinefrina por las terminales nerviosas simpáticas, causando vasodilatación y reduciendo el cronotropismo, con la consiguiente disminución en la demanda de oxígeno miocárdico y disminución de la poscarga. Inhibe además directamente las neuronas preganglionares simpáticas en la médula espinal; por lo cual el grado de hipotensión inducido por la clonidina está relacionado con el nivel de inyección epidural (es más pronunciada la hipotensión a nivel torácico).

La clonidina reduce la frecuencia cardíaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presináptica y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario, manifestado por una prolongación del segmento PR, por depresión de la conducción a nivel del nodo auriculo-ventricular. Estos efectos cardiovasculares se observan dentro de 30 minutos después de la aplicación epidural, con un máximo de 1-2 horas y permanecen aproximadamente por espacio de 6-8 horas después de una sola inyección, son dosis dependientes y se correlaciona este efecto con concentraciones séricas menores de 2 ng/mL.

### **Sistema Nervioso Central.**

Produce sedación. Este efecto se debe a la acción de la clonidina sobre el locus cereleus. Otro efecto característico es la ansiólisis y supresión de las crisis de pánico, aunque a grandes dosis pueden tener efectos ansiogénicos.

Estudios experimentales sugieren que la clonidina puede tener efectos neuroprotectores en modelos de isquemia cerebral, aunque estos efectos parecen ser mediados por la activación del receptor imidazólico, sea por agonistas o antagonistas del mismo, más que por la clonidina como tal. El efecto más atractivo de la clonidina sobre el sistema nervioso central es su capacidad para reducir los requerimientos anestésicos.



### **Sistema respiratorio.**

No tiene efectos depresores de la respiración a menos que se administren dosis masivas. Se reporta también que la clonidina tiene un efecto hipóxico en modelos animales, al parecer debido a un efecto agregante plaquetario. La clonidina nebulizada atenúa la broncoconstricción de pacientes asmáticos.

### **Sistema endocrino.**

Hay estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento e inhibición de la esteroidogénesis, al parecer sin consecuencias clínicas aparentes. Además, estos agentes disminuyen el flujo simpático-adrenal con la consiguiente supresión de la respuesta hormonal al estrés durante y después de la estimulación quirúrgica. Asimismo, inhiben la liberación de insulina de las células beta del páncreas, también sin implicaciones clínicas negativas.

### **Sistema gastrointestinal.**

Disminuye la secreción salival, modula la secreción ácida estomacal y previene la secreción de agua y electrolitos del intestino grueso.

### **Sistema renal.**

Induce la diuresis por inhibición de la hormona antidiurética (ADH).

### **Sistema hematológico.**

Inducción de la agregación plaquetaria.

### **Órganos de los sentidos.**

Disminución de la presión intraocular.

**Sus efectos anestésicos y analgésicos permite su uso en:**



1. Dolor crónico: Dolor mantenido simpáticamente, de origen neuropático. Dolor de origen oncológico y no oncológico. Estados de tolerancia a los opiáceos en dosis de 150 mg por vía epidural.

2. Anestesia:

Pre-operatorio: se utiliza como medicación pre-anestésica, por sus propiedades ansiolíticas, antisialagogos y de sedación, a dosis de 5 mg/kg por VO.

Durante la inducción de la anestesia: Para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia e intubación endotraqueal.

Intra-operatorio: En diferentes estudios se ha comprobado que la clonidina epidural disminuye los requerimientos de los opioides 45 hasta en un 50%, potencia las propiedades analgésicas de los opioides, presentando un efecto supra-aditivo y provee analgesia postoperatoria por cuatro horas; además disminuye los requerimientos de los anestésicos inhalatorios en el transoperatorio. Potencia o prolonga los efectos del bloqueo neural de los anestésicos locales por una vasoconstricción local, manteniendo de esta forma una concentración alta del anestésico local cerca del tejido neural. Además disminuye la absorción de estos fármacos de la misma forma que la epinefrina. A nivel epidural, prolonga el bloqueo sensorial y motor de los anestésicos locales, en dosis de 75 a 225 mg.

Post-operatorio: La clonidina epidural en este periodo produce claramente analgesia y disminuye los requerimientos de otros agentes analgésicos, se recomienda que para mantener el efecto analgésico es necesario permanecer con infusión continua a dosis de 25-50 mg/hora. Además, también disminuye la incidencia de escalofríos hasta en un 40% a dosis de 1-1.5 mg/kg.

Obstetricia: Los estudios en animales han demostrado que la clonidina no afecta el flujo sanguíneo uterino en ovejas embarazadas. A dosis mayores de 100 mg epidural hay sedación transitoria maternal y bradicardia, por lo que se sugiere que la dosis apropiada para analgesia obstétrica en combinación con la bupivacaína sea de 75 mg en un solo bolo. Es conocido que la transferencia placentaria es extensa después de la administración epidural, disminuyendo la frecuencia cardiaca del feto aunque no se ha observado una alteración significativa en la calificación de Apgar. Para operación cesárea se recomienda la misma dosis que para cualquier procedimiento quirúrgico abdominal, pero tomando en cuenta todos los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo.



Pediatría: La clonidina epidural a dosis de 1-5 mg/kg mejora el efecto de la bupivacaína en la analgesia caudal en el periodo post-operatorio en niños.

3. Bloqueo de nervios periféricos: La clonidina ha sido combinada con anestésicos locales tipo bupivacaína para bloqueo de plexo braquial a dosis variables que oscilan entre 30-90 mg, de tal modo se disminuye la latencia, se mejora la calidad de la analgesia y extensión del bloqueo sensitivo. Para bloqueo de nervios intercostales la clonidina se emplea a dosis de 2 mg/kg disminuyendo el dolor postoperatorio y los requerimientos de analgésicos en dicho periodo. En el bloqueo peribulbar se logra excelente calidad de la analgesia, a dosis de 100-150 mg, a esta dosis se prolonga la akinesia, se requiere menos dosis subsecuentes y reduce también la dosis de anestésico local.

4. Otros: La administración intraarticular prolonga la duración de los anestésicos locales, mejorando la calidad de la analgesia en el post-operatorio de cirugía ortopédica, a dosis de 1 mg/kg a 150 mg en dosis única. Igualmente se han descrito sus usos en el tratamiento del síndrome de abstinencia por opiáceos, alcohol y benzodiazepinas.

Algunos de los efectos secundarios que se han atribuido a la acción sobre los receptores  $\alpha_2$ , pueden ser posiblemente mediados por otros receptores, ya que tanto la clonidina como la dexmetomidina son derivados del imidazol, y como tales, tienen afinidad además por otros receptores noradrenérgicos, los imidazolin-receptores, que pueden ser responsables de algunos efectos como la vagotonía.

### **Analgésicos Narcóticos**

En escritos de Teofrasto fueron encontradas las primeras referencias del Opio y datan del siglo III a de C., pero resulta verosímil que los Sumerios ya conocieran sus propiedades. Introducido en el Oriente, por mercaderes árabes, se utilizó en el tratamiento de la disentería; se usó además, en la cultura Egipcia, Griega y Romana. Paracelso preparó la primera tintura del Opio, el láudano. A mediados del siglo XVI su uso se extendió por toda Europa. Sydenham escribió en 1680 "Entre los remedios que Dios ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos ninguno es tan efectivo como el opio". En 1817, Serturner, aisló la morfina del opio; este descubrimiento fue rápidamente seguido de otros, como la Codeína en 1832 y la Papaverina en 1848 y su utilización se extendió en el mundo médico.



A principios del siglo XX, en los Estados Unidos, se encontraron con el problema de la toxicomanía por la introducción del opio por inmigrantes chinos y el uso terapéutico de la morfina en los heridos de la guerra civil. Posteriormente se descubre la Nalorfina, utilizada en 1951, como antídoto de la morfina y su acción analgésica fue puesta en evidencia en 1954. La Nalorfina reveló una utilización difícil debido a sus efectos secundarios y la investigación se desarrolló hacia sustancias puramente antagonistas (Naloxona) o de acción mixta (Pentazocina).

La existencia de péptidos endógenos opioides y de receptores específicos determina el modo de acción de los morfínicos que semejan un sistema de defensa natural contra el dolor. Se han identificado tres familias de péptidos endógenos opioides que son: Encefalinas, Endorfinas, Dinorfinas. Los receptores específicos están presentes en el sistema Límbico; en el fascículo espino-reticular y el fascículo solitario, en el núcleo del trigémino y en el núcleo del Vago. Hasta la fecha se han identificado cinco tipos de receptores: Mu, Kappa, Delta, Sigma y Épsilon. Los efectos generados para la fijación de los opiáceos no se conocen bien, solo en cuatro de ellos.

#### Receptores Péptidos Opioides:

Los receptores Mu se dividen en Mu1 (analgesia) y Mu2 (depresión respiratoria), los receptores que participan en la medición de la analgesia se encuentran con mayor densidad en el área gris periacueductal del mesencéfalo y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Todos los opiáceos que estimulan a los receptores Mu, actúan en forma directa en el centro respiratorio del tronco cerebral ya que reducen la sensibilidad de estos centros al CO<sub>2</sub>, así reduce el estímulo respiratorio hipóxico y frena el estímulo respiratorio que se asocia con el aumento de las vías aéreas. Se llama endorfina al ligado de los receptores opioides endógenos. Beta Endorfinas (de origen hipofisiario).

#### Encefalinas

- A) Meta Encefalinas
- B) Leu Encefalinas



### Dinorfinas

La biosíntesis de estos opioides endógenos es compleja, en la actualidad se sabe que la proopiocortina, prohormona, con un peso molecular de 30,000 daltons, se une para formar la beta endorfina.

### **Fentanil**

Farmacodinamia: Este narcótico es muy potente, tiene un comienzo rápido de acción y su actividad dura poco tiempo. La duración óptima de acción es de 30 a 60 minutos. Esta brevedad depende de la redistribución rápida en los compartimientos líquidos del cuerpo. Por lo expuesto el medicamento tiene un efecto residual que se extiende dos o tres horas, durante el cual las dosis repetidas o la administración de otros narcóticos adquieren características acumulativas y hay que disminuirlas.

Potencia: En comparación con la morfina, se obtiene el mismo grado de analgesia con 1/150 de dosis, esto es de 100 a 180 veces más potente que la morfina, el mecanismo de acción parece ser similar al de la morfina. La dosis promedio de saturación es en la práctica, de 5,0ucg/Kg. de peso.

Sistema Nervioso Central: El fármaco ejerce su acción a nivel talámico o hipotalámico, sistema reticular o neuronas gamma. Se aprecia depresión en los trazos electroencefalográficos y también ataxia en la actividad motora. Otros signos de narcosis incluyen miosis, euforia y depresión respiratoria. El fármaco tiene una débil acción emética. Por su acción central, existe la probabilidad de hábito y abuso. No se recomienda el fentanil en presencia de inhibidores de la MAO.

Efectos del Aparato Cardiovascular: Son mínimos, se aprecia bradicardia moderada y esta acción es importante básicamente en sujetos con defectos de conducción o infarto reciente, con la atropina suele aliviarse esta complicación. No se ha sabido que cause depresión del miocardio, no se aprecia depresión importante del sistema vascular. Puede observarse una disminución mínima en la presión sistólica, compatible con la sedación y analgesia que produce la droga.



Efectos en la respiración: En dosis equianalgésicas, la depresión respiratoria que producen 2ucg/Kg. de fentanil, es semejante a meperidina. En grandes dosis intravenosas 2ucg/Kg. de peso y 2.0mg de meperidina por Kg. de peso, hay notable depresión de los tres principales parámetros respiratorios. También suprime de manera similar, el reflejo tusígeno. Hay una depresión importante en la curva de la respuesta a CO<sub>2</sub>.



## VII. HIPOTESIS

**Hipótesis alterna:** Los pacientes que recibieron anestesia con la técnica por vía epidural con clonidina como coadyuvante mejoraron la latencia, la altura máxima alcanzada, el grado de bloqueo motor, duración del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo motor, comportamiento de la presión arterial y frecuencia cardiaca, así como la presencia de reacciones adversas que los pacientes que recibieron fentanil como coadyuvante por vía epidural.

**Hipótesis nula:** Los pacientes que recibieron anestesia con la técnica por vía epidural con clonidina no mostraron diferencia en cuanto a la latencia, la altura máxima alcanzada, el grado de bloqueo motor, duración del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo motor, comportamiento de la presión arterial y frecuencia cardiaca, así como la presencia de reacciones adversas que los pacientes que recibieron fentanil como coadyuvante por vía epidural.



## VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

Clonidina versus fentanil como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural, Servicio de Anestesia y Reanimación, del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Enero-Febrero 2018.

### 7.1. Tipo de estudio:

Experimental:

Es un estudio tipo experimental, según el propósito del diseño metodológico es un estudio comparativo, según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información es un estudio prospectivo, por el periodo y frecuencia es un estudio longitudinal, en el campo clínico-epidemiológico es un ensayo clínico controlado aleatorizado.

### 7.2. Área de Estudio:

Se llevará cabo, en el servicio de quirófano por los médicos de Anestesia y Reanimación, del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, el cual está ubicado en el departamento de Managua.

### 7.3. Universo:

Conformado por todos los pacientes atendidos en el servicio de Quirófano por la especialidad de anestesia y reanimación, sin distinción de género y programados para cirugía.

### 7.4. Muestra:

Se conformó por todos los pacientes para procedimiento quirúrgico a los cuales se les pudiera realizar técnica de anestesia regional, en el periodo de enero y febrero del año 2018.

Se obtuvieron 30 pacientes que se dividieron en forma aleatorizada en 2 grupos. Los pacientes del grupo A recibieron clonidina por vía epidural, la mezcla fue con bupivacaina al 0.5% (90mg), clonidina (100 mcg) y SSN (1ml). Los pacientes del grupo B recibieron fentanil por vía epidural, la mezcla fue con bupivacaina al 0.5% (90mg) y fentanil (100 mcg).



**7.5.** Criterios de inclusión son los siguientes:

- ✓ Pacientes de 18 a 60 años.
- ✓ Pacientes con estado físico ASA I, II y III.
- ✓ Pacientes programados para cirugía

**7.6.** Criterios de Exclusión:

- ✓ Pacientes fuera de rango del grupo etáreo.
- ✓ Pacientes con contraindicaciones para la aplicación de anestesia regional.
- ✓ Pacientes con HTA, cardiopatías y ERC.

**7.7.** Variables:

A partir de los objetivos específicos se definen las siguientes variables:

**Objetivo No 1:** Identificar la distribución etaria de la población en estudio.

- ✓ Sexo
- ✓ Edad
- ✓ Peso
- ✓ ASA
- ✓ Procedimiento

**Objetivo No 2:** Comparar los efectos de clonidina versus fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural en la latencia, altura del bloqueo sensitivo, grado bloqueo motor.

- ✓ Latencia
- ✓ Nivel sensitivo
- ✓ Grado de bloqueo motor

**Objetivo N° 3:** Comparar el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca con el uso de clonidina versus fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural

- ✓ Presión arterial



- ✓ Frecuencia cardiaca

**Objetivo N°4:** Conocer el tiempo de duración del bloqueo sensitivo y bloqueo motor.

- ✓ Duración del bloqueo sensitivo
- ✓ Duración del bloqueo motor

**Objetivo No 5:** Identificar las reacciones adversas por el uso de clonidina y fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural.

- ✓ Reacción adversa

**7.8.** La fuente de información: Se obtuvo de forma:

- ✓ Primaria: Tomada a través de un formulario de recolección de datos (ver anexo), de la observación y evaluación directa del paciente, en el quirófano y sala de recuperación.
- ✓ Secundaria: Con la revisión y evaluación de los expedientes clínicos.
- ✓ Revisión de artículos científicos
- ✓ Páginas web referente a la información que se requiere para este estudio

**7.9.** Instrumento de recolección de la Información:

Técnicas e instrumentos de la recolección de información:

Se realizó mediante una ficha de recolección de datos y a través del registro gráfico de anestesia.

Se registró edad, peso, procedimiento quirúrgico, clasificación ASA, latencia, nivel del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo sensitivo, cambios hemodinámicos (presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardiaca) basal, posbloqueo, posbloqueo cada 5 minutos hasta los primeros 30 minutos y luego cada 10 minutos, grado de bloqueo motor, duración del bloqueo motor y reacciones adversas.



**7.10.** Procedimiento de recolección de la información:

Para obtener la información de interés, se captaron los participantes en sala de operaciones el día de la cirugía, se solicitó participación en el estudio y se realizó consentimiento informado, explicando con palabras claras y sencillas el propósito del estudio, procedimientos, riesgos y medidas de seguridad del estudio. Se realizó interrogatorio verbal y revisión del expediente clínico para valorar si cumplían criterios de inclusión por parte del investigador. Una vez que el paciente acepto ser incluido y cumpliera con los criterios de inclusión, se determinó al azar en que grupo seria incluido (grupo A o grupo B).

Ambos grupos se les monitorizo con equipo de monitoreo no invasivo estándar (presión arterial, frecuencia cardiaca, electrocardiograma y saturación de oxígeno), anotándose en hoja de registro de anestesia las lecturas obtenidas y en la hoja de recolección de datos. Se premedicaron con midazolam 1.5 mg IV y recibieron una adecuada hidratación parenteral, con 7-10 ml/Kg. de solución salina normal al 0.9% en un tiempo de 15-20 minutos, previo al inicio del protocolo de anestesia. En ambos grupos de estudio se administró como profilaxis de vomito metoclopramida 10 mg IV y dexametasona 4 mg IV y dipirona 2 gramos IV antes del término del procedimiento quirúrgico.

La técnica de la realización del bloqueo epidural fue la misma para ambos grupos ( A y B), se colocaron en posición sentada, asepsia y antisepsia de la región, se infiltro con lidocaína simple y se utilizó técnica de Dogliotti y Pages para bloqueo epidural con aguja de Tuohy # 18G a nivel del espacio intervertebral L4-L5 de les realizó la punción lumbar en el espacio L4-L5, con dosis de prueba estándar de lidocaína más epinefrina al 2% de 60mg y posteriormente se administró la mezcla epidural correspondiente para cada grupo, con un volumen total de 20 ml. Después de realizar el bloqueo epidural se evaluaron los cambios hemodinámicos (PA y FC) de acuerdo a las cifras basales previas y hasta el final del procedimiento quirúrgico. Los efectos hipotensores mayores o iguales al 20% de las cifras basales se corrigieron con vasopresores IV (efedrina 5-10 mg).

Se determinó el período de latencia, de acuerdo al tiempo transcurrido desde la administración del fármaco vía epidural hasta alcanzar la falta de percepción dolorosa en T8 al ser esta área estimulada con un objeto punzante (aguja), duración del bloqueo sensitivo, nivel máximo



sensitivo alcanzado, la duración del bloqueo sensitivo se determinó según el tiempo desde que alcanzo T8 hasta la regresión de dos dermatomas. El grado de bloqueo motor fue valorado a los 25 minutos posbloqueo epidural a través de la escala de Bromage y la duración del bloqueo motor por medio del tiempo transcurrido desde su instauración a los 25 minutos posbloqueo hasta su regresión completa (sala de recuperación).

La incidencia de reacciones adversas se registraron por el investigador bien porque éste los detectó o los reportados por el paciente durante el transquirúrgico y posquirúrgico.

Procesamiento de los Datos:

Una vez recolectada la información será procesada y analizada en el programa SPSS (statistics statistical procederes companion) versión 22, para todo el universo en estudio con estadísticas descriptivas a través de frecuencia simple y contingencias de variables, para facilitar el análisis de la información de acuerdo a los objetivos planteados.

**7.11.** Plan de análisis:

La información será procesada a través del paquete estadístico SPSS 22. Para el análisis estadístico se utilizó cálculo de frecuencia, porcentajes comparación de ambos grupos en estudio a través de P. valor (0.05) para variables cuantitativas y CHI cuadrado para variables cualitativas. La presentación de los resultados se realizó a través de cuadros y gráficos, en el informe final del estudio se utilizó el paquete de Microsoft office 2013.

**7.12.** Presentación de Datos:

Los datos serán presentados en diapositivas programa (PowerPoint), donde tendrán los principales resultados obtenidos del estudio en porcentajes, tablas simples para un mejor análisis de la información con gráficos incluidos con una expresión exacta de cifras, pero permite una visión más clara y rápida acerca de la que presentan los datos.

**7.13.** Aspecto Éticos:

Se realizó la carta formal a la Dirección General del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca del Departamento de Managua, para poder obtener información de los expedientes clínicos para el periodo de estudio, luego se procederá a la aplicación del instrumento.



### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

**Objetivo N° 1:** Describir características generales de la población en estudio.

N°	Nombre de la variable	Definición Operacional	Indicador	Valores / Escalas	Instrumento
1	Edad	Número de años vividos desde su nacimiento hasta el momento actual.	Años cumplidos.	Promedio más desviación estándar	Encuesta
2	Sexo	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Masculino Femenino	Frecuencia y porcentaje	Encuesta
3	Peso	Masa corporal	Kilogramos	Promedio más desviación estándar	Encuesta
4	ASA	Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	I (Normal, sano). II (Con enfermedad sistémica moderada a leve, sin limitaciones funcionales). III (Con enfermedad sistémica moderada a grave, limitante, pero no incapacitante). IV (Con enfermedad sistémica grave, incapacitante con amenaza para su vida). V (Moribundo, que no se espera que sobreviva 24 horas, con cirugía o sin ella). VI (Con muerte cerebral, cuyos órganos se toman para trasplante).	Frecuencia y porcentaje	Encuesta
5	Cirugía	Práctica médica que consiste en la manipulación mecánica de estructuras anatómicas mediante instrumental quirúrgico, con la finalidad de realizar un tratamiento o un diagnóstico.	RAFI de cadera. RAFI de MI Apendicectomía. Herniorrafia Hernioplastia umbilical. Colocación de catéter doble J Lavado quirúrgico APTV LAVE	Frecuencia y porcentaje	Encuesta



### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

**Objetivo N° 2:** Comparar los efectos de clonidina versus fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural en la latencia, altura del bloqueo sensitivo, grado bloqueo motor.

N°	Nombre de la variable	Definición Operacional	Indicador	Valores / Escalas	Instrumento
1	<b>Latencia</b>	Tiempo transcurrido desde la administración del fármaco hasta alcanzar nivel sensitivo en T8.	Minutos.	Promedio y desviación estándar.	Encuesta
2	<b>Nivel sensitivo</b>	Máximo nivel alcanzado, después de la instauración del bloqueo	Dermatomas alcanzado. (T10, T8, T6, T4, T2).	Frecuencia y porcentajes.	Encuesta
3	<b>Grado de bloqueo motor</b>	Porcentaje en la pérdida de movilización de MI alcanzado con el bloqueo motor (Inhibición de la respuesta motora).	Escala de Bromage: Movimientos libres en M.I: 0 Flexiona rodillas y mueve pies: 1 No flexiona rodillas pero mueve pies: 2 Imposible: 3	Frecuencia y porcentaje.	Encuesta



### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

**Objetivo N° 3:** Comparar el comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca con el uso de clonidina versus fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural.

<b>N°</b>	<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores / Escalas</b>	<b>Instrumento</b>
<b>1</b>	<b>Presión arterial</b>	Fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared vascular del vaso.	mm/Gh.	Promedio más desviación estándar, mínima y máxima.	Encuesta
<b>2</b>	<b>Frecuencia cardiaca</b>	Es el número de contracciones o latidos del corazón en un minuto.	Minutos.	Promedio más desviación estándar	Encuesta



### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

**Objetivo N° 4:** Conocer el tiempo de duración del bloqueo sensitivo y bloqueo motor.

<b>N°</b>	<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores / Escalas</b>	<b>Instrumento</b>
<b>1</b>	Duración de bloqueo sensitivo	Tiempo transcurrido desde su instauración en T8 hasta la regresión de 2 dermatomas	Minutos	Promedio más desviación estándar	Encuesta
<b>2</b>	Duración de bloqueo motor	Tiempo transcurrido desde que se alcanza T8 hasta su desaparición.	Minutos	Promedio más desviación estándar	Encuesta



### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

**Objetivo N° 5:** Identificar las reacciones adversas por el uso de clonidina y fentanil como coadyuvante de bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural.

N°	Nombre de la variable	Definición Operacional	Indicador	Valores / Escalas	Instrumento
1	Reacción adversa	Es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, diagnostico o tratamiento de enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas.	Prurito Depresión respiratoria Nauseas Vomito Mareo Sedación Cefalea	Frecuencia y porcentajes.	Encuesta



## VIII. RESULTADOS

### Tabla numero 1

Las características generales, son sexo, edad, peso y ASA.

El grupo de clonidina tuvo una edad promedio de 49 años, con desviación estándar de 13, valor mínimo de 20 años y máximo de 60 años. El 47% de los pacientes de este grupo (7) fue del sexo femenino y el 53% (8) del sexo masculino. El peso promedio fue de 66 kg con una desviación estándar de 8, valor mínimo de 55 kg y máximo de 80 kg. El 80% de los pacientes en estudio corresponde a la clasificación ASA II (12pacientes), ASA I 13% ( 2 pacientes) y ASA III 7% (1 paciente).

El grupo de fentanil tuvo una edad promedio de 42años, con desviación estándar de 17, valor mínimo de 18 años y máximo de 60 años. El 13% de los pacientes de este grupo (2) fue del sexo femenino y el 87% (13) del sexo masculino. El peso promedio fue de 76kg con una desviación estándar de 15, valor mínimo de 50 kg y máximo de 100 kg. El 40% de los pacientes en estudio corresponde a la clasificación ASA I (6pacientes), 40% (6 pacientes) ASA II y 20% (3 pacientes) ASA III.

El valor de P fue de 0.19 para la edad, 0.046 para el sexo, 0.036 para el peso y 0.08 para el ASA.

### Tabla numero 2

Procedimiento quirúrgico.

Las cirugías realizadas en el grupo de clonidina fueron apendicectomía 7%, RAFI de miembro inferior 13%, RAFI de cadera 13%, LAVE 7%, Herniorrafia 20%, colocación de catéter doble J 13%, amputación supracondilea 7%, APTV 20%.

Las cirugías realizadas en el grupo de fentanil fueron colocación de fijador externo 13%, lavado quirúrgico 7% apendicectomía 7%, RAFI de miembro inferior 13%, RAFI de cadera 27%, Herniorrafia 20%, amputación supracondilea 7%, APTV 7%.



### **Tabla número 3**

Respecto a las características del bloqueo.

El grupo de clonidina, presento latencia hasta llegar a T8 de 11 minutos, con desviación estándar de 2 minutos, valor máximo de 15 minutos y mínimo de 10 minutos. Duración del bloqueo sensitivo presento media de 196 minutos, con desviación estándar de 32 minutos, valor máximo 275 minutos y mínimos de 147 minutos. La duración del bloqueo motor tuvo media de 318 minutos, con desviación estándar de 118 minutos, valor máximo 555 minutos y mínimos de 166 minutos.

El grupo de fentanil presento una latencia hasta llegar a T8 de 16 minutos, con desviación estándar de 4 minutos, valor máximo de 25 minutos y mínimo de 10 minutos. Duración del bloqueo sensitivo presento media de 154 minutos, con desviación estándar de 30 minutos, valor máximo 204 minutos y mínimos de 106 minutos. La duración del bloqueo motor tuvo media de 205 minutos, con desviación estándar de 63 minutos, valor máximo 413 minutos y mínimos de 140 minutos.

El valor P fue de 0.001 para la latencia hasta llegar a T8, 0.001 para la duración del bloqueo sensitivo y de 0.003 para la duración del bloqueo motor.

### **Tabla número 4**

Grupo de clonidina el 7% (1 paciente) alcanzo altura máxima a nivel de T10, 13% (2 pacientes) a nivel de T8, 80% (12 pacientes) a nivel de T4.

En el grupo de fentanil el 20% (3 paciente) alcanzo altura máxima a nivel de T10, 7% (1 pacientes) a nivel de T8, 67% (10 pacientes) a nivel de T6 y el 7% (1 paciente) a nivel de T4.

El valor P fue de 0.000



### **Tabla número 5**

En la evaluación del grado de bloqueo motor a los 25 minutos según escala de Bromage.

En el grupo de clonidina grado 1 con 13% (2pacientes), grado 2 de 13% (2 pacientes) y grado 3 de 73% (11 pacientes).

En el grupo de fentanil grado 1 con 53% (8pacientes), grado 2 de 40% (6 pacientes) y grado 3 de 7% (1pacientes).

El valor P fue de 0.001.

### **Tabla número 6**

Comportamiento de la presión arterial sistólica basal, posbloqueo y transquirurgico.

El grupo de clonidina la presión arterial sistólica basal tuvo media de 135 mmHg con desviación estándar de 19, la presión arterial posbloqueo tuvo media de 125 mmHg con desviación estándar de 21. A los 5 minutos posbloqueo la media fue de 113 mmHg con desviación estándar de 23. A los 10 minutos posbloqueo la media fue de 108 mmHg con desviación estándar de 22. A los 15 minutos posbloqueo la media fue de 105mmhg con desviación estándar de 20. A los 20 minutos posbloqueo la media fue de 105 mmHg con desviación estándar de 21. A los 25 minutos posbloqueo la media fue de 105 mmHg con desviación estándar de 15. A los 30 minutos posbloqueo la media fue de 102 mmHg con desviación estándar de 10. A los 40 minutos posbloqueo la media fue de 106 mmHg con desviación estándar de 18. A los 50 minutos posbloqueo la media fue de 102 mmHg con desviación estándar de 15. A los 60 minutos posbloqueo la media fue de 98 mmHg con desviación estándar de 9. A los 70 minutos posbloqueo la media fue de 100 mmHg con desviación estándar de 10. A los 80 minutos posbloqueo la media fue de 99 mmHg con desviación estándar de 11. A los 90 minutos posbloqueo la media fue de 102 mmHg con desviación estándar de 15. A los 100minutos posbloqueo la media fue de 105 mmHg con desviación estándar de 12. A los 110 minutos posbloqueo la media fue de 108 mmHg con desviación estándar de 16. A los 120 minutos posbloqueo la media fue de 107 mmHg con desviación estándar de 17. A los 130 minutos posbloqueo la media fue de 100 mmHg con desviación estándar de 12. A los 140 minutos posbloqueo la media fue de 99 mmHg con



desviación estándar de 10. A los 150 minutos posbloqueo la media fue de 100 mmHg con desviación estándar de 13.

El grupo de fentanil la presión arterial sistólica basal tuvo media de 138 mmHg con desviación estándar de 15, la presión arterial posbloqueo tuvo media de 126 mmHg con desviación estándar de 18. A los 5 minutos posbloqueo la media fue de 120 mmHg con desviación estándar de 11. A los 10 minutos posbloqueo la media fue de 113 mmHg con desviación estándar de 12. A los 15 minutos posbloqueo la media fue de 111 mmHg con desviación estándar de 18. A los 20 minutos posbloqueo la media fue de 112 mmHg con desviación estándar de 18. A los 25 minutos posbloqueo la media fue de 112 mmHg con desviación estándar de 21. A los 30 minutos posbloqueo la media fue de 112 mmHg con desviación estándar de 17. A los 40 minutos posbloqueo la media fue de 110 mmHg con desviación estándar de 17. A los 50 minutos posbloqueo la media fue de 113 mmHg con desviación estándar de 14. A los 60 minutos posbloqueo la media fue de 109 mmHg con desviación estándar de 15. A los 70 minutos posbloqueo la media fue de 107 mmHg con desviación estándar de 12. A los 80 minutos posbloqueo la media fue de 110 mmHg con desviación estándar de 12. A los 90 minutos posbloqueo la media fue de 112 mmHg con desviación estándar de 15. A los 100 minutos posbloqueo la media fue de 104 mmHg con desviación estándar de 16. A los 110 minutos posbloqueo la media fue de 99 mmHg con desviación estándar de 12. A los 120 minutos posbloqueo la media fue de 95 mmHg con desviación estándar de 14. A los 130 minutos posbloqueo la media fue de 104 mmHg con desviación estándar de 6. A los 140 minutos posbloqueo la media fue de 105 mmHg con desviación estándar de 5. A los 150 minutos posbloqueo la media fue de 105 mmHg con desviación estándar de 6.

El P valor de la presión arterial sistólica basal fue de 0.65. De la presión arterial posbloqueo de 0.92. A los 5 minutos posbloqueo de 0.33. A los 10 minutos posbloqueo de 0.42. A los 15 minutos posbloqueo de 0.37. A los 20 minutos posbloqueo de 0.29. A los 25 minutos posbloqueo de 0.27. A los 30 minutos posbloqueo de 0.07. A los 40 minutos posbloqueo de 0.50. A los 50 minutos posbloqueo de 0.09. A los 60 minutos posbloqueo de 0.05. A los 70 minutos posbloqueo de 0.17. A los 80 minutos posbloqueo de 0.04. A los 90 minutos posbloqueo de 0.18. A los 100 minutos posbloqueo de 0.92. A los 110 minutos posbloqueo de



0.33. A los 120 minutos posbloqueo de 0.29. A los 130 minutos posbloqueo de 0.61. A los 140 minutos posbloqueo de 0.41. A los 150 minutos posbloqueo de 0.62.

### **Tabla número 7**

Comportamiento de la presión arterial diastólica basal, posbloqueo y transquirúrgico.

En el grupo de clonidina la presión arterial diastólica basal tuvo media de 85mmHg con desviación estándar de 12, la presión arterial posbloqueo tuvo media de 73mmHg con desviación estándar de 11. A los 5 minutos posbloqueo la media fue de 65mmHg con desviación estándar de 15. A los 10 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 12. A los 15 minutos posbloqueo la media fue de 63mmhg con desviación estándar de 13. A los 20 minutos posbloqueo la media fue de 62mmHg con desviación estándar de 11. A los 25 minutos posbloqueo la media fue de 64mmHg con desviación estándar de 11. A los 30 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 8. A los 40 minutos posbloqueo la media fue de 63mmHg con desviación estándar de 10. A los 50 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 10. A los 60 minutos posbloqueo la media fue de 60mmHg con desviación estándar de 7. A los 70 minutos posbloqueo la media fue de 63mmHg con desviación estándar de 10. A los 80 minutos posbloqueo la media fue de 62mmHg con desviación estándar de 9. A los 90 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 10. A los 100 minutos posbloqueo la media fue de 62mmHg con desviación estándar de 10. A los 110 minutos posbloqueo la media fue de 63mmHg con desviación estándar de 12. A los 120 minutos posbloqueo la media fue de 64mmHg con desviación estándar de 13. A los 130 minutos posbloqueo la media fue de 59mmHg con desviación estándar de 8. A los 140 minutos posbloqueo la media fue de 57mmHg con desviación estándar de 11. A los 150 minutos posbloqueo la media fue de 59mmHg con desviación estándar de 2.

En el grupo de fentanil la presión arterial diastólica basal tuvo media de 80mmHg con desviación estándar de 10, la presión arterial posbloqueo tuvo media de 70mmHg con desviación estándar de 10. A los 5 minutos posbloqueo la media fue de 64mmHg con desviación estándar de 9. A los 10 minutos posbloqueo la media fue de 60mmHg con desviación estándar de 8. A los 15 minutos posbloqueo la media fue de 58mmhg con



desviación estándar de 9. A los 20 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 8. A los 25 minutos posbloqueo la media fue de 59mmHg con desviación estándar de 7. A los 30 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 8. A los 40 minutos posbloqueo la media fue de 62mmHg con desviación estándar de 10. A los 50 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 9. A los 60 minutos posbloqueo la media fue de 58mmHg con desviación estándar de 8. A los 70 minutos posbloqueo la media fue de 62mmHg con desviación estándar de 10. A los 80 minutos posbloqueo la media fue de 62mmHg con desviación estándar de 8. A los 90 minutos posbloqueo la media fue de 63mmHg con desviación estándar de 8. A los 100 minutos posbloqueo la media fue de 60mmHg con desviación estándar de 6. A los 110 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 5. A los 120 minutos posbloqueo la media fue de 61mmHg con desviación estándar de 11. A los 130 minutos posbloqueo la media fue de 68mmHg con desviación estándar de 2. A los 140 minutos posbloqueo la media fue de 63mmHg con desviación estándar de 1. A los 150 minutos posbloqueo la media fue de 64mmHg con desviación estándar de 5.

El P valor de la presión arterial diastólica basal fue de 0.20. De la presión arterial posbloqueo de 0.44. A los 5 minutos posbloqueo de 0.83. A los 10 minutos posbloqueo de 0.73. A los 15 minutos posbloqueo de 0.24. A los 20 minutos posbloqueo de 0.71. A los 25 minutos posbloqueo de 0.17. A los 30 minutos posbloqueo de 0.92. A los 40 minutos posbloqueo de 0.77. A los 50 minutos posbloqueo de 0.94. A los 60 minutos posbloqueo de 0.43. A los 70 minutos posbloqueo de 0.81. A los 80 minutos posbloqueo de 0.99. A los 90 minutos posbloqueo de 0.73. A los 100 minutos de 0.62. A los 110 minutos posbloqueo de 0.66. A los 120 minutos posbloqueo de 0.66. A los 130 minutos posbloqueo de 0.13. A los 140 minutos posbloqueo de 0.40. A los 150 minutos posbloqueo de 0.16.

### **Tabla Número 8**

Comportamiento de la frecuencia cardiaca basal, posbloqueo y transquirúrgico.

En el grupo de clonidina la frecuencia cardiaca basal tuvo media de 89 por minutos con desviación estándar de 20, la frecuencia cardiaca posbloqueo tuvo media de 83 por minutos con desviación estándar de 23. A los 5 minutos posbloqueo la media fue de 79 por minutos



con desviación estándar de 20. A los 10 minutos posbloqueo la media fue de 76 por minutos con desviación estándar de 18. A los 15 minutos posbloqueo la media fue de 77 por minutos con desviación estándar de 21. A los 20 minutos posbloqueo la media fue de 76 por minutos con desviación estándar de 20. A los 25 minutos posbloqueo la media fue de 74 por minutos con desviación estándar de 17. A los 30 minutos posbloqueo la media fue de 74 por minutos con desviación estándar de 19. A los 40 minutos posbloqueo la media fue de 75 por minutos con desviación estándar de 22. A los 50 minutos posbloqueo la media fue de 73 por minutos con desviación estándar de 21. A los 60 minutos posbloqueo la media fue de 71 por minutos con desviación estándar de 19. A los 70 minutos posbloqueo la media fue de 71 por minutos con desviación estándar de 19. A los 80 minutos posbloqueo la media fue de 72 por minutos con desviación estándar de 19. A los 90 minutos posbloqueo la media fue de 68 por minutos con desviación estándar de 16. A los 100 minutos posbloqueo la media fue de 69 por minutos con desviación estándar de 17. A los 110 minutos posbloqueo la media fue de 68 por minutos con desviación estándar de 10. A los 120 minutos posbloqueo la media fue de 66 por minutos con desviación estándar de 8. A los 130 minutos posbloqueo la media fue de 68 por minutos con desviación estándar de 7. A los 140 minutos posbloqueo la media fue de 69 por minutos con desviación estándar de 5. A los 150 minutos posbloqueo la media fue de 71 por minutos con desviación estándar de 2.

En el grupo de fentanil la frecuencia cardiaca basal tuvo media de 82 por minutos con desviación estándar de 18, la frecuencia cardiaca posbloqueo tuvo media de 81 por minutos con desviación estándar de 15. A los 5 minutos posbloqueo la media fue de 84 por minutos con desviación estándar de 15. A los 10 minutos posbloqueo la media fue de 82 por minutos con desviación estándar de 13. A los 15 minutos posbloqueo la media fue de 84 por minutos con desviación estándar de 14. A los 20 minutos posbloqueo la media fue de 80 por minutos con desviación estándar de 14. A los 25 minutos posbloqueo la media fue de 79 por minutos con desviación estándar de 13. A los 30 minutos posbloqueo la media fue de 79 por minutos con desviación estándar de 15. A los 40 minutos posbloqueo la media fue de 80 por minutos con desviación estándar de 14. A los 50 minutos posbloqueo la media fue de 81 por minutos con desviación estándar de 15. A los 60 minutos posbloqueo la media fue de 78 por minutos con desviación estándar de 15. A los 70 minutos posbloqueo la media fue de 77 por minutos con desviación estándar de 15. A los 80 minutos posbloqueo la media fue de 77 por minutos



con desviación estándar de 14. A los 90 minutos posbloqueo la media fue de 75 por minutos con desviación estándar de 14. A los 100 minutos posbloqueo la media fue de 78 por minutos con desviación estándar de 15. A los 110 minutos posbloqueo la media fue de 77 por minutos con desviación estándar de 15. A los 120 minutos posbloqueo la media fue de 84 por minutos con desviación estándar de 15. A los 130 minutos posbloqueo la media fue de 95 por minutos con desviación estándar de 14. A los 140 minutos posbloqueo la media fue de 95 por minutos con desviación estándar de 14. A los 150 minutos posbloqueo la media fue de 94 por minutos con desviación estándar de 15.

El P valor de la frecuencia cardiaca basal fue de 0.30. De la frecuencia cardiaca posbloqueo de 0.77. A los 5 minutos posbloqueo de 0.43. A los 10 minutos posbloqueo de 0.31. A los 15 minutos posbloqueo de 0.32. A los 20 minutos posbloqueo de 0.53. A los 25 minutos posbloqueo de 0.37. A los 30 minutos posbloqueo de 0.50. A los 40 minutos posbloqueo de 0.50. A los 50 minutos posbloqueo de 0.31. A los 60 minutos posbloqueo de 0.32. A los 70 minutos posbloqueo de 0.46. A los 80 minutos posbloqueo de 0.45. A los 90 minutos posbloqueo de 0.33. A los 100 minutos posbloqueo de 0.32. A los 110 minutos posbloqueo de 0.20. A los 120 minutos posbloqueo de 0.56. A los 130 minutos posbloqueo de 0.28. A los 140 minutos posbloqueo de 0.24. A los 150 minutos posbloqueo de 0.72.

### **Tabla número 9**

Reacciones adversas.

El grupo de clonidina presento vomito en 6.7% (1 paciente), y el 93.3% (14 pacientes) no presento ninguna reaccion adversa.

El grupo de fentanil el 100% (15 pacientes) no presentaron reacciones adversas.

El P valor fue de 0.30.



## IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Numerosos estudios en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos han investigado los efectos de la clonidina epidural co-administrada con anestésicos locales. La clonidina para anestesia regional ha sido usada en amplios rangos de dosis, y ha sido administrada tanto solo como con diferentes anestésicos locales y opioides, y sus efectos anestésicos han sido cuantificados y calificados en numerosas formas. Recientemente, solo unos pocos estudios se han enfocado sobre el uso de clonidina vía epidural en pacientes quirúrgicos más a nivel internacional que a nivel nacional, lo que motivó la realización de dicha investigación.

En la evaluación estadística de los datos de la edad, sexo, peso y ASA, encontramos que la media para los grupos de edad fueron similares, 49 años para el grupo de clonidina y 42 años para el grupo de fentanil. El sexo en el grupo de clonidina 47% correspondió al sexo femenino y 53% al sexo masculino y en el grupo de fentanil el 13% sexo femenino y 87% sexo masculino. El peso en el grupo de clonidina el promedio fue de 66kg y en el grupo de fentanil 77 kg, por último en relación al ASA para el grupo de clonidina 80% de los pacientes ASAII, ASA I 13% (2 pacientes) y ASA III 6.7% (1 paciente) y en grupo de fentanil ASA I 40% ASA II 40% y ASA III 20%. La distribución de acuerdo a la edad, sexo, peso y ASA no ha sido un factor determinante en este estudio coincidiendo con estudios publicados, como el del Dr. Costa Lostaunau Fernando y colls. en el uso de clonidina y bupivacaina vía epidural. En estas variables no se encontró significancia estadística.

En el presente estudio los procedimientos quirúrgicos donde más se empleó esta técnica fueron en cirugía urológica con porcentaje global de 40%, habiéndose empleado también en cirugía de ortopedia con porcentaje total de 33% coincidiendo con estudios donde el procedimiento quirúrgico donde más se ha administrado clonidina aparte de procedimientos ginecológicas fueron cirugías urológicas seguidas de las traumatológicas, sin significancia estadística.



Al comparar los coadyuvantes el grupo de clonidina, presento latencia hasta llegar a T8 de 11 minutos y el grupo de fentanil latencia de 16 minutos, en cuanto al tiempo de latencia de los pacientes en estudio con clonidina se coincide con los trabajos de Ota y colaboradores y la Dra. Guevara Romero Martha y colaboradores en el uso de clonidina por vía epidural quienes reportan que el tiempo de latencia se reduce significativamente, teniendo como cifras promedios de 8-10 minutos de latencia y en otros casos reportan que la latencia fue menor a los 5 minutos comparado a la utilización de otros anestésicos locales, con significancia estadística de 0.001. Duración del bloqueo sensitivo con clonidina de 196 minutos y con fentanil de 154 minutos, con significancia estadística de 0.001. Los resultados obtenidos apoyan los potentes efectos de la clonidina epidural en la prolongación de la duración del bloqueo sensitivo en los pacientes que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos. Estos hallazgos también son similares a trabajos experimentales usando agonistas alfa2-adrenérgicos en otros tipos de anestésias regionales. Filos y colaboradores evaluaron varias dosis de clonidina epidural administrada durante las variables anestésicas trans y postoperatoria. Con una dosis similar a la utilizada en este estudio, los autores encontraron una alta eficacia anestésica con prolongación del bloqueo sensitivo. Clonidina potencia o prolonga los efectos del bloqueo neural de los anestésicos locales por una vasoconstricción local, manteniendo de esta forma una concentración alta del anestésico local cerca del tejido neural. La duración del bloqueo motor con clonidina de 318 minutos y fentanil de 205 minutos, con significancia estadística de 0.003, con el presente estudio se mejora el bloqueo motor cuando se usa clonidina, la Dra. Olivero Vásquez Yuliana Isabel y colaboradores en su revisión sobre la utilidad de clonidina epidural hace referencia en cuanto a la duración del bloqueo motor generado con dicho fármaco cuando es utilizado en pacientes donde la anestesia general o espinal está contraindicada.

Al valorar la altura máxima alcanzada tenemos que el grupo de clonidina llego o alcanzo en 80% (12 pacientes) a nivel de T4 en relación al grupo de fentanil en el cual solo 7% (1 paciente) alcanzo a nivel de T4, con significancia estadística de 0.000, no habiendo encontrado bibliografía que hagan referencia a esta variable en estudio.



Al comparar el grado de bloqueo de bloqueo motor a los 25 minutos posbloqueo por medio de la escala de Bromage, clonidina presento mayor grado de bloqueo motor 73% (11 pacientes), el cual según la escala fue de 3 y fentanil con grado de bloqueo motor 3 según la escala, lo que corresponde al 13% (1 paciente), siendo para este estudio de relevancia, con significancia estadística de 0.001 y concordando con estudios publicados por el Dr. Costa Lostaunau Fernando y colaboradores donde indican que se mejora el bloqueo motor cuando se usa clonidina-bupivacaina, el cual fue dosis dependiente de clonidina entre el rango de 100-150 mcg lo cual los induciría a recomendar este fármaco para cirugía que requiera de mayor tiempo operatorio y de buena relajación muscular como cirugías de ortopedia y ginecología.

La clonidina, un agonista adrenérgico alfa-2, ha sido considerada como un coadyuvante anestésico para el manejo de las diferentes variables hemodinámicas anestésicas, particularmente, en los procedimientos regionales. Los mecanismos subyacentes del efecto farmacológicos se basan sobre la modulación de la farmacodinámica y farmacocinética de los neurotransmisores, principalmente a nivel de la médula espinal. Se ha descrito que estas neuronas están bajo control tanto de receptores excitadores como inhibitorios. La norepinefrina exógena y sus derivados, como la clonidina, promueven el sistema inhibitorio gabaérgico tanto en zonas centrales como espinales. Por lo tanto la administración epidural de clonidina probablemente contribuye a disminuir la activación de las neuronas inducido por la cirugía lo que se traduce en variables hemodinámicas más estables durante el procedimiento quirúrgico que coincide con los resultados obtenidos en esta investigación.

La administración epidural de drogas agonista adrenérgico alfa-2 antes de la cirugía previene el estímulo del sitio de la lesión hacia la médula espinal. Eisenach y colaboradores demostraron que existe un elevado rango de potencia con respecto al control de las variables hemodinámicas después de la administración epidural de clonidina. Si se comparan las variables hemodinámicas del uso de la clonidina vía epidural con las variables hemodinámicas con el uso de fentanil vía epidural se puede decir que no hubo significancia estadística en cuanto a las variables hemodinámicas de ambos grupos.



Esta observación se confirma con los resultados de un meta-análisis entre la cantidad de modificaciones anestésicas y hemodinámicas y la evolución de los procedimientos anestésicos y quirúrgicos. La clonidina epidural produce un mayor bloqueo neuronal que fentanil.

La clonidina reduce la frecuencia cardiaca parcialmente por una inhibición de la liberación de norepinefrina presinápticas y por un efecto vagomimético por estimulación del núcleo del tracto del haz solitario, manifestado por una prolongación del segmento PR, por depresión de la conducción a nivel del nodo auriculo-ventricular. Estos efectos cardiovasculares se observan dentro de 30 minutos después de la aplicación epidural, con un máximo de 1-2 horas y permanecen aproximadamente por espacio de 6-8 horas después de una sola inyección, son dosis dependientes y se correlaciona este efecto con concentraciones séricas menores de 2 ng/mL.

Este estudio revela que la media de FC para clonidina basal, posbloqueo y transquirurgico fue en promedio de 89-74 por minuto y fentanil de 82-72 siendo para ambos similares, sin significancia estadística no coincidiendo con estudios como el de la Dra. Nell Cilisnatty Salas Viloria que reporta que en su estudio sobre el uso de clonidina vía epidural en cirugías abdominales su mayor inconveniente fueron los efectos bradicardicos e hipotensores durante el transquirurgico, descritos como una incidencia global de efectos adversos del 14% en la literatura similar a los resultados que ella describió.

Está bien estudiado para ambos fármacos los diferentes tipos de reacciones adversas que se pueden presentar secundario a su administración por las diferentes vías a utilizar; prurito, depresión respiratoria, nauseas, vomito, mareo, sedación y cefalea. El grupo de clonidina presento vomito en 6.7% (1 paciente), y el 93.3% (14 pacientes) no presentó ninguna reacción adversas. El grupo de fentanil el 100% (15 pacientes) no presentaron reacciones adversas. Según reportes de otros estudios se coincide con este estudio en el cual a las dosis utilizadas muy baja la frecuencia de que se puedan presentar efectos adversos.



## X. CONCLUSIONES

1. Las características generales que se identificaron en los pacientes del grupo de clonidina, la edad que predominó fue de 49 años, sexo femenino, peso promedio de 66 kg y ASA II. Los procedimientos quirúrgicos donde más se empleó esta técnica fueron en cirugía urológica.
2. Clonidina demostró reducción en la instauración de la latencia, se alcanzó una mayor altura sensitiva de los dermatomas y se obtuvo mayor grado de bloqueo motor valorado por medio de la escala de Bromage.
3. Al estudiar clonidina observamos que los cambios hemodinámicos en la presión arterial y frecuencia cardíaca basal, posbloqueo y durante transquirúrgico no tuvieron tendencias hacia la hipotensión o bradicardia significativa entre clonidina y fentanil manteniéndose ambos grupos con signos vitales similares.
4. Clonidina presentó mayor duración del bloqueo sensitivo como la del bloqueo motor.
5. Las reacciones adversas que se presentaron en el grupo de clonidina fueron mínimas y en el grupo de fentanil no hubieron.



## **XI. RECOMENDACIONES**

Basándonos en nuestro estudio se considera:

1. Usar clonidina como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina para mejorar la calidad del bloqueo epidural.
2. Instar al MINSA a incluir en la lista básica clonidina como coadyuvante del bloqueo epidural.



## XII. BIBLIOGRAFÍAS

1. Anand, KJS y Craig. New perspectives on the definition of pain, Pain. 1996; 67: 3-6.
2. Micheloud D, Sevillano JA, Gil FJ, García ME. Protocolos de manejo del dolor en Urgencias. Medicine. Vol.10 - N° 90. 2011; 10: 6143-5.
3. Fukel D, Hertz S. Dolor postoperatorio. Conceptos Básicos y fundamentos para un tratamiento adecuado. Volúmen III - N° 1. 2005.
4. Torres LM, Elorza J. Medicina del dolor. MASSON. 1991; 762-768.
5. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Miller's Anesthesia 7th ED 2001; 413: 203.
6. Collins VJ. Mecanismo y control del dolor. Anestesiología. Tomo II 3ra ED. Cap.46. Editorial Interamericana McGraw - Hill. 1336-1368.
7. Romero P. Consecuencias clínicas de estimulación sensorial persistente: La sensibilización espinal persistente. Boletín del Dolor N° 14. 2005; 42-50.
8. Hernández JR, Tenopala S. Analgesia postoperatoria. Texto de anestesiología. Teórico-práctica. ALDRETE. Cap.24 pp. 447.
9. Aladana L, Lima L, Casanova P. Enfoque Psicológico Y Fisiológico Del Dolor Agudo. Rev Cubana Med Milit. 2003; 32(3): 197-203.
10. Robert WH, Christopher WU. Cap. 87 Acute postoperative pain. MILLER'S Anesthesia 7th ED. 2009.
11. Esteva, Estilita. Analgésicos. Clasificación y usos. Offarm. Vol.27 - N° 08. 2008; 27: 68-76.
12. Vanderah TW. Fisiopatología del dolor. ELSEVIER Saunders. Med Clin N Am. 2007; 91: 1-12.
13. Finkel DM, Schlegel HR. El dolor postoperatorio. Conceptos básicos y Fundamentos para un Tratamiento Adecuado. Revista del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía. Vol. VIII - N°1. 2003.
14. Planas RA, Rodríguez RE. Cap. 14. Bloqueo epidural dorsal. Manual de anestesia regional. Práctica clínica y tratamiento el dolor. Elsevier España. 2006; pp 279.
15. Alonso F, Estebanez M, Rico C. Analgesia locorregional. UCI Trauma y Emergencias. Hospital 12 de Octubre. Med Intensiva. 2008; 32 Sup11:100-6.
16. Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. Anesth Analg. 2000; 91: 1232.
17. Scott DB, Covino BG. Cap. 5. Consideraciones clínicas. Manual de analgesia y anestesia epidurales. pp 110-111.



18. Covino BG, Scott DB. Cap. 1. Consideraciones anatómicas Manual de analgesia y anestesia epidurales. pp 10-26.
19. Frutos LS, Ramos G-MA. Cap. 13. Bloqueos centrales. Manual de anestesia regional. Práctica clínica y tratamiento el dolor. Elsevier España. 2006; 263.
20. Butterwoth JF, Striachartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990; 72: 711-734.
21. Covino BG, Scott DB. Cap. 2. Consideraciones fisiológicas. Manual de analgesia y anestesia epidurales. pp 49.
22. Beloeil H, Mazoit JX. Farmacología de los anestésicos locales. *EMCAnestesia-Reanimación*. Vol. 36, Issue 4. 2010; 1-18.
23. De Carlos JM, Viamonte MA. Pharmacology of local anaesthetics. *ANALES Sis Navarra*. Vol. 22, Suplemento 2.1999.
24. Tejada PP, Jiménez C-CJ. Farmacología de los anestésicos locales. *Anestesiólogos Mexicanos en Internet, A.C.*
25. Covino BG. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic aspects of local anesthetics. *Ann Chir Gynaecol*. 1984; 73(3): 118-122.
26. Osses CH, Poblete AM. Uso de anestésicos locales y aditivos en bloqueos regionales. *Clínica Alemana, Santiago*. Vol. 32, N° 1. Junio 2003.
27. Anestésicos locales. Departamento de farmacología y terapéutica. Facultad de medicina. Universidad autónoma de Madrid. Guión N° 19.
28. Catteral WA, Mackie K. Local Anesthetics. En: Hardman JG, Limbird LE, ed. *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutic*, 10th edition. McGraw - Hill. USA. 2001; 367 -84.



### XIII. ANEXOS.

#### RECOLECCION DE DATOS.



**Clonidina versus fentanil como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural, Servicio de Anestesia y Reanimación, del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Enero-Febrero 2018.**

GRUPO A

Dosis total: Clonidina 1 ml (100mcg) + bupivacaina al 0.5% con epinefrina 18 ml (90mg) + 1ml SNN

Datos generales:

Número de expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Femenino: \_\_\_\_\_ Masculino: \_\_\_\_\_

Diagnóstico:

Cirugía:

ASA: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Hora de bloqueo: \_\_\_\_\_ Hora en T8: \_\_\_\_\_ Latencia: \_\_\_\_\_

Nivel de bloqueo sensitivo: \_\_\_\_\_ Duración de bloqueo sensitivo: \_\_\_\_\_

Bloqueo motor a los 25 min: \_\_\_\_\_ Bloqueo motor en recuperación: \_\_\_\_\_

Duración del bloqueo motor: \_\_\_\_\_

	Basal	P.B	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
PA																		
FC																		

	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290
PA																
FC																



**Bloqueo Motor en Recuperación**

Movilidad y % de bloqueo Clasificación según puntaje	Stat hora																		
Movimientos libres en M.I																			
Flexiona rodilla y mueve pies																			
No flexiona rodillas, pero mueve pies																			
Imposible																			

REACCION ADVERSA	SI	NO
Nauseas		
Vomito		
Sedación		
Depresión respiratoria		
Prurito		
Cefalea		
Mareo		



**Clonidina versus fentanil como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural, Servicio de Anestesia y Reanimación, del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Enero-Febrero 2018.**

**GRUPO B**

Dosis total: fentanil 2 ml (100mcg) + bupivacaina al 0.5% con epinefrina 18 ml (90mg)

Datos generales:

Número de expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: Femenino: \_\_\_\_\_ Masculino: \_\_\_\_\_

Diagnóstico:

Cirugía:

ASA:

Peso:

Hora de bloqueo:

Hora en T8:

Latencia:

Nivel de bloqueo sensitivo:

Duración de bloqueo sensitivo:

Bloqueo motor a los 25 min:

Bloqueo motor en recuperación:

Duración del bloqueo motor:

	Basal	P.B	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130
PA																		
FC																		

	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290
PA																
FC																



**Bloqueo Motor en Recuperación**

Movilidad y % de bloqueo Clasificación según puntaje	Stat hora																		
Movimientos libres en M.I																			
Flexiona rodilla y mueve pies																			
No flexiona rodillas, pero mueve pies																			
Imposible																			

REACCION ADVERSA	SI	NO
Nauseas		
Vomito		
Sedación		
Depresión respiratoria		
Prurito		
Cefalea		
Mareo		



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: \_\_\_\_\_ mayor de edad y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que se me explico en un lenguaje sencillo los beneficios, molestias y complicaciones que los métodos y tratamientos del estudio **“Clonidina versus fentanil como coadyuvante de la bupivacaina al 0.5% con epinefrina en el bloqueo epidural, Servicio de Anestesia y Reanimación, del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Enero-Febrero 2018”** Comprendiendo y aceptando participar en dicho estudio, en beneficio de mi manejo médico-quirúrgico, sin riesgo de compromiso a mi salud y permitiéndome hacer preguntas, con el objeto de aceptar o rechazar dicha participación, sin que se me afecte mi atención como paciente, entiendo muy bien, firmo voluntariamente.



**Tabla N°1**  
**Características generales.**

<b>Características</b>	<b>Clonidina</b>	<b>Fentanil</b>	<b>P. valor.</b>
	n: 15	n: 15	
<b>Edad (años)</b>			
X ±DE	49±13	42±17	0.191
Mínimo/máximo	20/60	18/60	
<b>Sexo</b>			
Femenino (n/%)	7/47	2/13	0.046
Masculino	8/53.3	13/87	
<b>Peso ( Kg)</b>			
X̄ ±DE	66±8	76±15	0.036
Mínimo/máximo	55/80	50/100	
<b>ASA</b>			
<b>I</b> n/%	2/13	6/40	0.082
<b>II</b> n/%	12/80	6/40	
<b>III</b> n/%	1/7	3/20	

Fuente: base de datos.



**Tabla N°2**  
**Procedimientos quirúrgicos.**

Procedimiento quirúrgico	Coadyuvante utilizado para el bloqueo epidural	
	Clonidina n ( %)	Fentanil n(%)
Colocación de fijador externo	0 (0)	2 (13.3)
Lavado quirúrgico	0 (0)	1 (6.7)
Apendicectomía	1 (6.7)	1 (6.7)
RAFI de miembro inferior	2 (13.3)	2 (13.3)
RAFI de cadera	2 (13.3)	4 (26.7)
LAVE	1(6.7)	0(0)
Herniorrafia	3 (20)	3(20)
Colocación de catéter doble J	2(13.3)	0(0)
Amputación supracondilea	1(6.7)	1(6.7)
APTV	3(20)	1(6.7)
Total	15(100)	15(100)

Fuente: base de datos.



**Tabla N°3.**  
**Características del bloqueo epidural.**

Tiempo en minutos	Coadyuvante utilizado para el bloqueo epidural.		P. valor.
	Clonidina n: 15	Fentanil n: 15	
<b>Latencia</b>			
Ā±DS	11±2	16±4	0.001
Máximo/ mínimo	15/10	25/10	
<b>Duración del bloqueo sensitivo</b>			
Ā±DS	196±32	154±30	0.001
Máximo/ mínimo	275/147	204/106	
<b>Duración del bloqueo motor</b>			
Ā±DS	318±118	205±63	0.003
Máximo/ mínimo	555/166	413/140	

Fuente: base de datos.

**Tabla N°4.**  
**Máxima altura alcanzada con el bloqueo epidural.**

Nivel de bloqueo sensitivo.	Coadyuvante utilizado para el bloqueo epidural		P. Valor
	Clonidina n (%)	Fentanil n (%)	
<b>T 10</b>	1 (6.7)	3 (20)	0.000
<b>T 8</b>	2 (13.3)	1 (6.7)	
<b>T6</b>	0 ( 0)	10 (66.7)	
<b>T 4</b>	12 (80)	1 (6.7)	
<b>Total</b>	15 (100)	15 (100)	

Fuente: base de datos.



**Tabla N°5.**  
**Evaluación del grado de bloqueo motor según escala de Bromage.**

<b>Grado de bloqueo motor según escala de Bromage.</b>	<b>Coadyuvante utilizado para el bloqueo epidural</b>		<b>P. Valor</b>
	<b>Clonidina n (%)</b>	<b>Fentanil n (%)</b>	
<b>1</b>	2 (13.3)	8 (53.3)	<b>0.001</b>
<b>2</b>	2 (13.3)	6 (40)	
<b>3</b>	11 ( 73.3)	1 (6.7)	
<b>Total</b>	15 (100)	15 (100)	

Fuente: base de datos.



**Tabla N°6.**  
**Comportamiento de la presión arterial sistólica.**

<b>Presión arterial sistólica</b>	<b>Clonidina X̄ ±DE</b>	<b>Fentanil X̄±DE</b>	<b>P. Valor</b>
Basal	135± 19	138± 15	0.65
Posbloqueo	125± 21	126±18	0.92
5´ posbloqueo	113±23	120±11	0.33
10´ posbloqueo	108±22	113±12	0.42
15´ posbloqueo	105±20	111±18	0.37
20´ posbloqueo	105±21	112±18	0.29
25´ posbloqueo	105±15	112±21	0.27
30´ posbloqueo	102±10	112± 17	0.07
40´ posbloqueo	106±18	110±17	0.50
50´ posbloqueo	102±16	113±14	0.09
60´ posbloqueo	98±9	109±15	0.05
70´ posbloqueo	100±10	107±12	0.17
80´ posbloqueo	99±11	110±12	0.04
90´ posbloqueo	102±15	112±15	0.18
100´ posbloqueo	105±12	104±16	0.92
110´ posbloqueo	108±16	99±12	0.33
120´ posbloqueo	107±17	95±14	0.29
130´ posbloqueo	100±12	104±6	0.61
140´ posbloqueo	99±10	105±5	0.41
150´ posbloqueo	100±13	105±6	0.62

Fuente: base de datos.



**Tabla N ° 7**  
**Comportamiento de la presión arterial diastólica.**

<b>Presión arterial diastólica</b>	<b>Clonidina <math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>Fentanil <math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>P. Valor</b>
Basal	85± 12	80±10	0.20
Posbloqueo	73±11	70±10	0.44
5´ posbloqueo	65±15	64±9	0.83
10´ posbloqueo	61±12	60±8	0.73
15´ posbloqueo	63±13	58±9	0.24
20´ posbloqueo	62±11	61±8	0.71
25´ posbloqueo	64±11	59±7	0.17
30´ posbloqueo	61±8	61±8	0.92
40´ posbloqueo	63±10	62±10	0.77
50´ posbloqueo	61±10	61±9	0.94
60´ posbloqueo	60±7	58±8	0.43
70´ posbloqueo	63±10	62±10	0.81
80´ posbloqueo	62±9	62±8	0.99
90´ posbloqueo	61±10	63±8	0.73
100´ posbloqueo	62±10	60±6	0.62
110´ posbloqueo	63±12	61±5	0.66
120´ posbloqueo	64±13	61±11	0.66
130´ posbloqueo	59±8	68±2	0.13
140´ posbloqueo	57±11	63±1	0.40
150´ posbloqueo	59±2	64±5	0.16

Fuente: base de datos.



**Tabla N°8**  
**Comportamiento de la frecuencia cardiaca**

<b>Frecuencia cardiaca por minutos.</b>	<b>Clonidina <math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>Fentanil <math>\bar{X} \pm DE</math></b>	<b>P. Valor</b>
Basal	89±20	82±18	0.30
Posbloqueo	83±23	81±15	0.77
5´ posbloqueo	79±20	84±15	0.43
10´ posbloqueo	76±18	82±13	0.31
15´ posbloqueo	77±21	84±14	0.32
20´ posbloqueo	76±20	80±14	0.53
25´ posbloqueo	74±17	79±13	0.37
30´ posbloqueo	74±19	79±15	0.50
40´ posbloqueo	75±22	80±14	0.50
50´ posbloqueo	73±21	81±15	0.31
60´ posbloqueo	71±19	78±15	0.32
70´ posbloqueo	71±19	77±15	0.46
80´ posbloqueo	72±19	77±14	0.45
90´ posbloqueo	68±16	75±14	0.33
100´ posbloqueo	69±17	78±15	0.32
110´ posbloqueo	68±10	77±15	0.20
120´ posbloqueo	66±8	84±15	0.56
130´ posbloqueo	68±7	95±14	0.28
140´ posbloqueo	69±5	95±14	0.24
150´ posbloqueo	71±2	94±15	0.72

Fuente: base de datos.



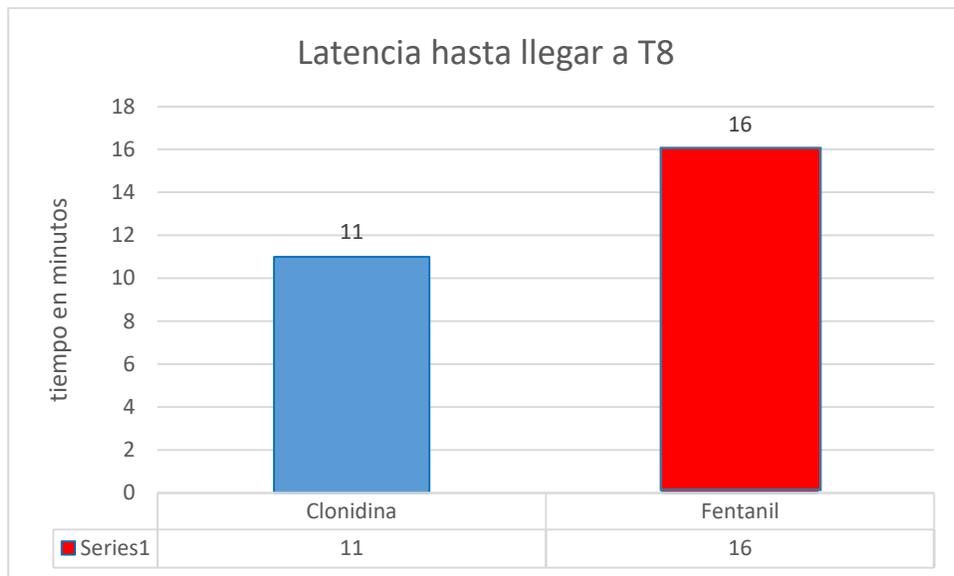
**Tabla N 9**  
**Reacciones adversas**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Coadyuvante utilizado para el bloqueo</b>		<b>P. Valor</b>
	<b>Clonidina</b> n (%)	<b>Fentanil</b> n (%)	
Ninguna	14 (93.3)	15 (100)	0.30
Vómitos	1 (6.7)	0 (0)	
Total	15 (100)	15 (100)	

Fuente: base datos.



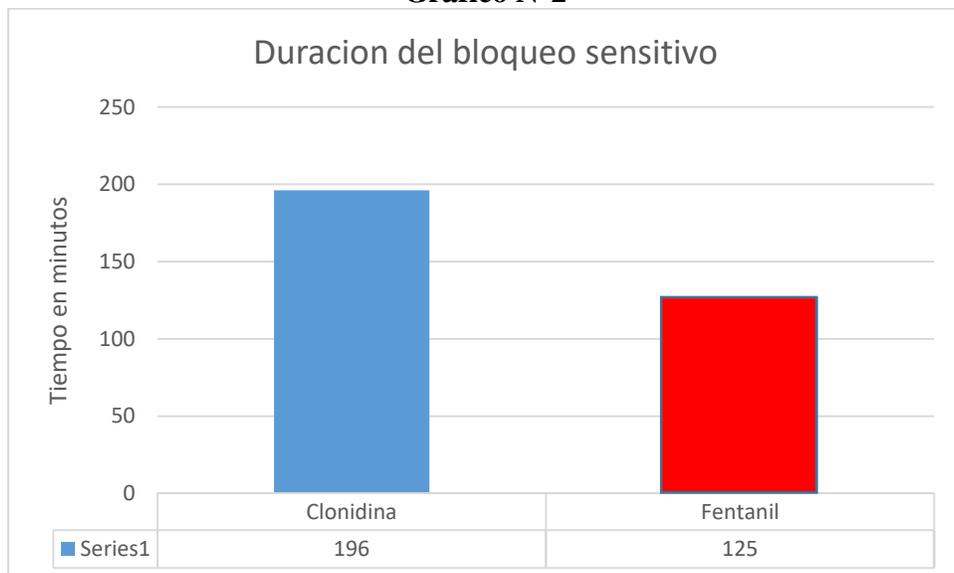
**Grafico N°1**



Fuente: Tabla N°3

P. valor: 0.001

**Grafico N°2**

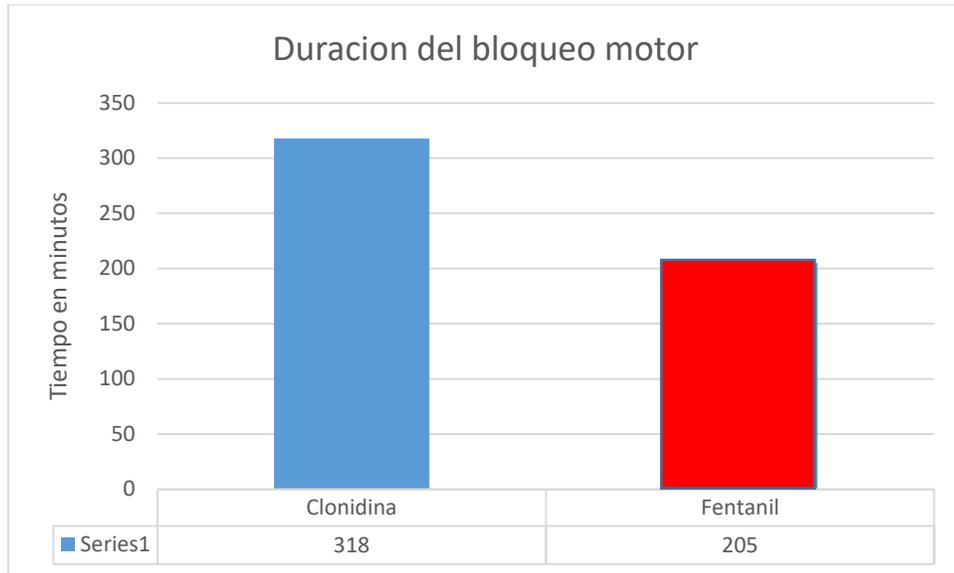


Fuente: Tabla N°3

P. valor: 0.001



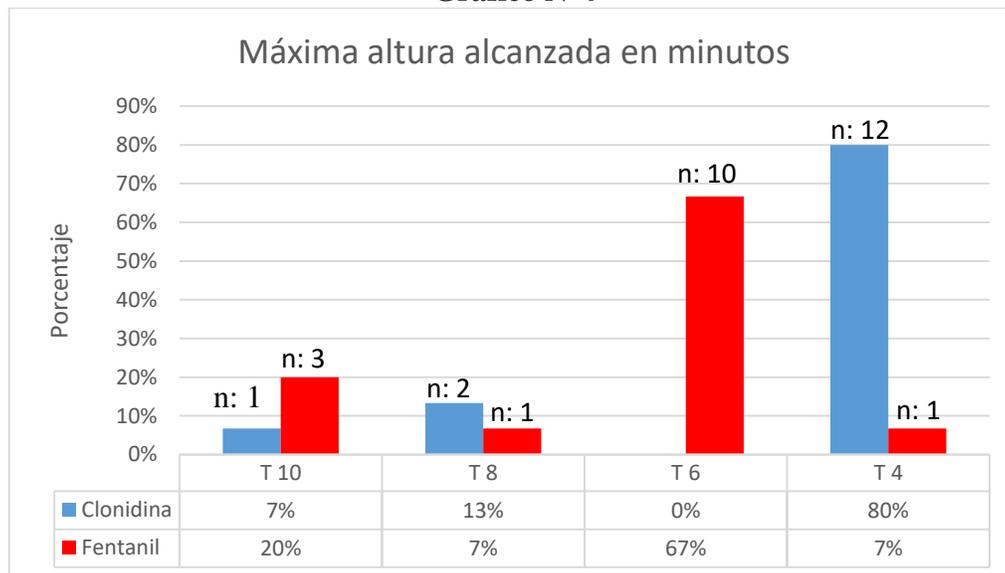
**Gráfico N°3**



Fuente: Tabla N°3

P. valor: 0.003

**Gráfico N°4**

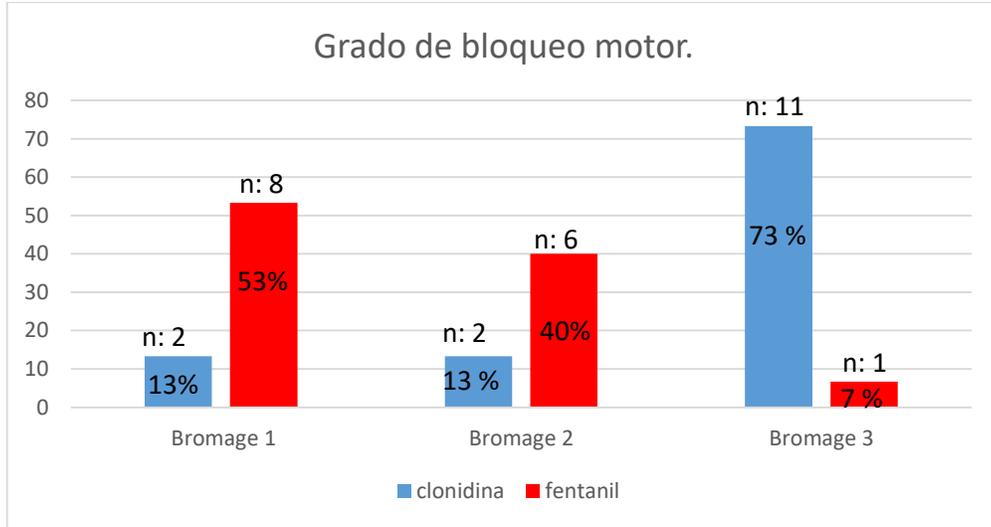


Fuente: Tabla N° 4.

P. valor: 0.000



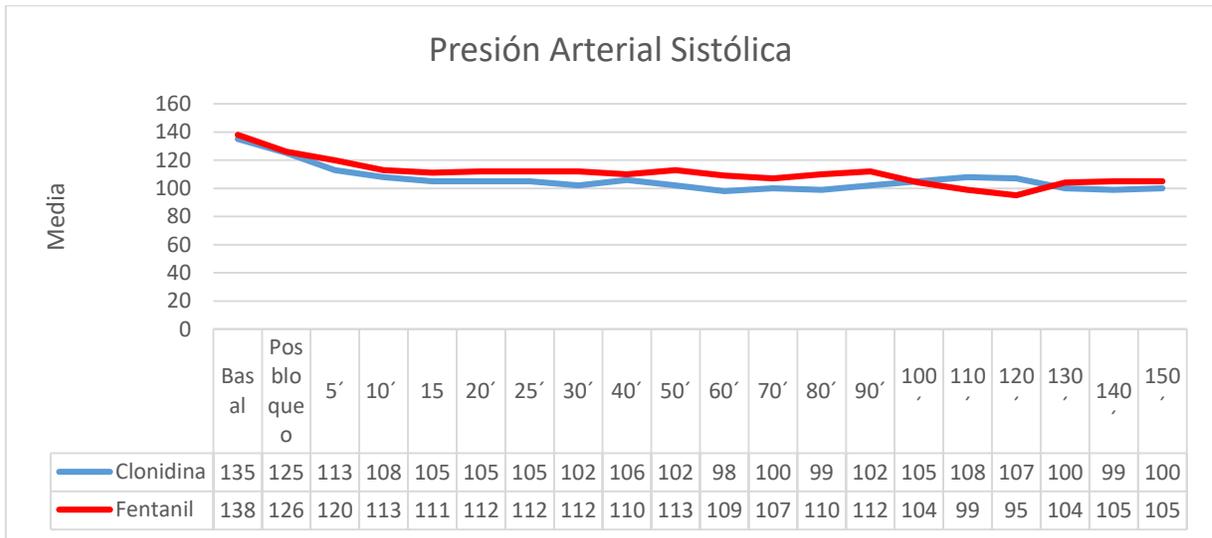
**Gráfico N°5**



Fuente: tabla N°5

P. valor: 0.001

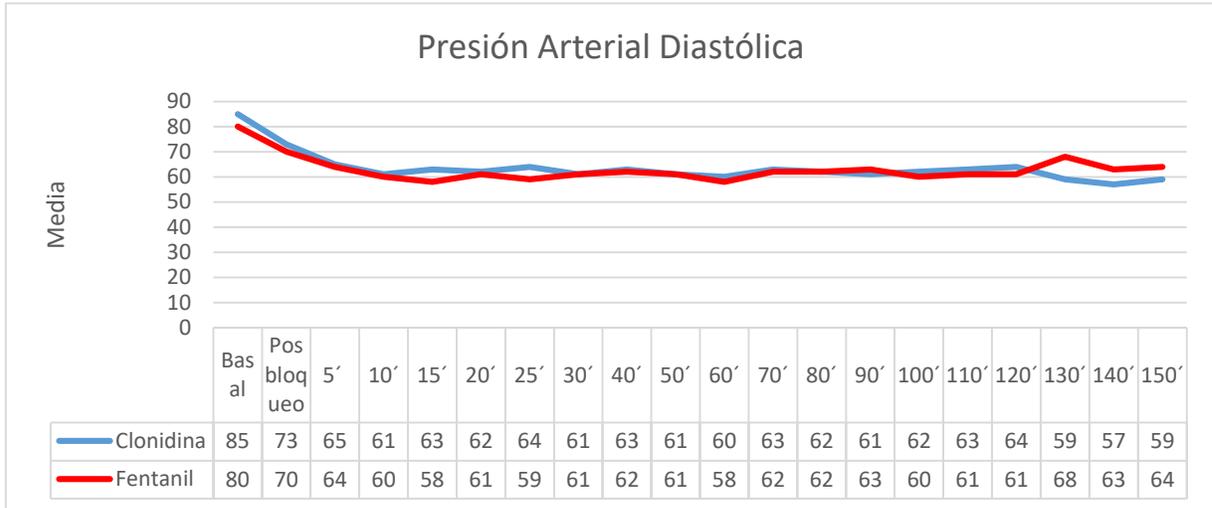
**Gráfico N°6**



Fuente: Tabla N°6

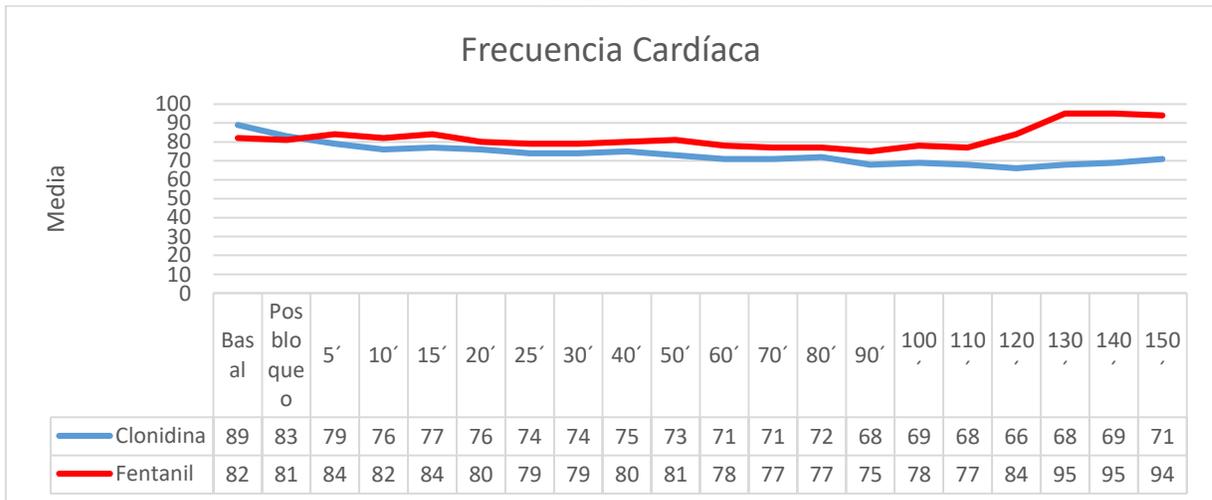


**Gráfico N°7**



Fuente: Tabla N°7

**Gráfico N°8**



Fuente: Tabla N°8