

**Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Carrera de Especialización en Anestesiología**

TÍTULO DEL TRABAJO FINAL

“Efectividad analgésica de la clonidina intratecal en comparación con fentanilo como adyuvante en anestesia obstétrica”

ALUMNA

Guadalupe Irungaray

guadalupemirungaray@gmail.com

TUTOR

Adriel Martinez Piazza

RADICACIÓN

Hospital Provincial de Rosario

RESUMEN

Introducción: La bupivacaína hiperbárica al 0,5% asociada con fármacos adyuvantes se ha convertido en el método anestésico de elección para cesáreas electivas y de urgencia. Además de los opioides, dentro de los posibles adyuvantes se encuentra la clonidina.

Objetivo: Comparar la efectividad analgésica de la clonidina vs fentanilo como adyuvantes en la anestesia espinal con bupivacaína hiperbárica en pacientes sometidas a cesárea programada.

Materiales y métodos: estudio prospectivo, de carácter experimental, comparativo y a simple ciego. Se incluyeron 60 pacientes con embarazo a término y feto único programadas para cesárea, con anestesia subaracnoidea, distribuidas en dos grupos. Grupo fentanilo (n = 30): bupivacaína hiperbárica 11mg más fentanilo 20µg; grupo clonidina (n = 30): bupivacaína hiperbárica 11mg más clonidina 30µg.

Resultados: Se registró un valor de EVN significativamente menor en el grupo clonidina a las 3hs de observación ($p < 0,0001$) y una diferencia significativa en el tiempo hasta la solicitud del rescate con tramadol. En el grupo fentanilo el 50% de las pacientes solicitó el rescate a 3,5 hs de finalizada la cirugía o antes, mientras que 10 de las 14 pacientes que recibieron clonidina solicitaron el rescate recién a las 6hs. No hubo pacientes con depresión respiratoria o bradicardia ni diferencias entre ambos grupos con respecto a la presencia de náuseas, vómitos, hipotensión y resultado neonatal.

Conclusión: La adición de 30µg de clonidina a la bupivacaína hiperbárica mejora la analgesia postoperatoria inmediata y prolonga el tiempo hasta la solicitud del rescate analgésico, sin producir efectos adversos maternos y neonatales clínicamente relevantes.

PALABRAS CLAVE

Clonidina – Fentanilo – Analgesia – Anestesia obstétrica – Cesárea

Clonidine – Fentanyl – Analgesia – Obstetric anhestesia – Cesarean

ÍNDICE

Resumen	2
Palabras claves.....	2
Índice	3
Introducción.....	4
Materiales y métodos.....	7
Resultados.....	10
Discusión	14
Conclusión	15
Referencias bibliográficas	16

INTRODUCCIÓN

La cesárea es una intervención quirúrgica que consiste en la extracción del feto por vía abdominal a través de una incisión en el útero. En sus inicios fue indicada cuando el parto por vía vaginal era inviable. Con la introducción de fármacos anestésicos, técnicas de asepsia, antibióticos, entre otros, se disminuyó la morbimortalidad propia de la intervención y con esto sus indicaciones han aumentado, tanto para manejo de patología de la gestante como del feto¹.

La Organización Mundial de la Salud ha considerado que la tasa ideal de cesáreas debe estar entre un 10 a un 15%. Sin embargo, estas son cada vez más frecuentes tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo². En nuestro país, la tasa de cesáreas alcanzó el 35,7% durante el año 2018³.

La anestesia subaracnoidea es la técnica de elección en la cesárea siempre que no exista contraindicación para su realización. A diferencia de la anestesia general, hay menos riesgo de broncoaspiración y se evita la posible dificultad de la intubación orotraqueal, que es la primera causa de morbimortalidad anestésica en la embarazada⁴.

La bupivacaína hiperbárica al 0,5% es el anestésico local de elección para cesáreas electivas y de urgencia. La dosis de anestésico local, factor importante en la determinación del nivel y duración del bloqueo sensitivo-motor, puede ser reducida en función de su asociación con fármacos adyuvantes⁵.

Los opioides son las drogas más frecuentemente utilizadas como aditivos espinales. Su adición en la raquianestesia reduce la latencia, prolonga significativamente la duración y mejora la eficacia de la analgesia si la comparamos con la bupivacaína aislada¹, pero sus efectos colaterales, tales como prurito, íleo, náuseas, vómitos, retención urinaria y depresión respiratoria tardía, pueden limitar su uso⁶.

La clonidina es un agonista alfa-2 utilizado como adyuvante en la anestesia neuroaxial. Estimula los receptores adrenérgicos alfa-2 presentes en el cerebro y en la médula espinal, dando como resultado una reducción de la respuesta simpática del sistema nervioso central, lo que lleva a una disminución de las resistencias vasculares periféricas, del gasto cardíaco y de la presión arterial. Los reflejos posturales normales permanecen intactos, por lo tanto, la sintomatología ortostática es leve y poco frecuente^{7,8}. También actúa sobre los receptores α 1-adrenérgicos y los imidazólicos. Su acción analgésica espinal es mediada, en parte por la activación colinérgica y la estimulación de la liberación

de la norepinefrina a nivel espinal, a la vez que elimina la posibilidad de acción de las neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal, favoreciendo así la anestesia local⁹.

Se ha demostrado que la administración de clonidina por vía espinal y epidural en pacientes sometidos a cirugía mejora la calidad y duración de la anestesia neuroaxial, reduce las dosis de AL y asimismo las de otros aditivos neuroaxiales como, por ejemplo, opioides⁷.

Los efectos hemodinámicos después de la administración neuroaxial se inician a los 30min, alcanzando el pico máximo entre 1 y 2hs, durando este efecto entre 6 y 8hs después de una dosis única¹⁰.

Los efectos colaterales de la clonidina intratecal son dosis dependiente, e incluyen sedación, hipotensión arterial y bradicardia⁷, pero no está asociada a depresión respiratoria¹¹.

La incidencia de retención urinaria es menor que con la morfina y no retarda el vaciamiento gástrico, lo que disminuye el riesgo de náuseas y vómitos⁹.

Aunque es común la administración de hasta 150µg por vía intratecal, actualmente, como parte de la analgesia multimodal, se consideran adecuadas dosis próximas a 30µg⁹.

Diversos estudios han estudiado la eficacia analgésica y el perfil de efectos adversos de la clonidina intratecal. Entre ellos, Benhamou et al. compararon el bloqueo espinal con bupivacaína hiperbárica sola, bupivacaína combinada con 75µg de clonidina y con clonidina 75µg másfentanilo 12,5µg. En dicho estudio, se demostró una mejor analgesia intraoperatoria al agregar 75µg de clonidina a la bupivacaína mientras que los efectos secundarios no aumentaron. La combinación de clonidina y fentanilo mejoró aún más la analgesia, pero aumentó moderadamente la sedación y el prurito. Las puntuaciones de Apgar y el pH de la sangre de la arteria umbilical no fueron diferentes entre los grupos. Los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca no fueron significativamente diferentes entre los grupos¹².

Khezri M.B. et al. compararon la eficacia analgésica de la clonidina intratecal y el fentanilo añadidos a la bupivacaína después de una cesárea. Concluyeron que 75µg de clonidina intratecal con bupivacaína prolonga más el tiempo hasta la primera solicitud analgésica en comparación con fentanilo; sin embargo, el consumo total de analgésicos dentro de las primeras 24hs del posoperatorio fue similar en ambos grupos¹³.

Li Z. et al. concluyeron que la adición de dexmedetomidina y clonidina como adyuvantes a la bupivacaína hiperbárica, proporcionó una anestesia y analgesia

posoperatoria adecuadas en comparación con el adyuvante fentanilo sin causar efectos secundarios significativos¹⁴.

Singh R et al. evaluaron el efecto de la adición de clonidina intratecal a la bupivacaína hiperbárica sobre el dolor posoperatorio en un total de 105 parturientas sometidas a cesárea programada comparado con fentanilo. Concluyeron que la adición de 75µg de clonidina a la bupivacaína hiperbárica en la anestesia espinal para cesárea prolonga significativamente la duración de la analgesia posoperatoria sin ningún aumento de los efectos secundarios maternos. No hubo diferencia en el resultado neonatal¹⁵.

Tuijl I. et al. investigaron el efecto de la adición de clonidina (75µg) a la bupivacaína hiperbárica sobre el consumo posoperatorio de morfina después de una cesárea. Se concluyó que la clonidina añadida a la bupivacaína para la raquianestesia en cesárea mejora las puntuaciones de dolor posoperatorio inmediato y prolonga la duración de la analgesia y del bloqueo motor, pero no reduce el consumo de morfina durante el primer día posoperatorio. No se detectaron efectos secundarios deletéreos en la madre o el niño¹⁶.

En una revisión sistemática del año 2017 realizada por Crespo S et al. se llegó a la conclusión que la clonidina es un adyuvante eficaz y seguro de los anestésicos locales para la anestesia espinal para el parto por cesárea¹⁷.

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo primario de este trabajo fue comparar la efectividad analgésica de la clonidina vs fentanilo como adyuvantes en la anestesia espinal con bupivacaína hiperbárica en pacientes sometidas a cesárea programada. Como objetivos secundarios, se evaluaron también si la adición de clonidina como adyuvante retarda la solicitud de la primera dosis de rescate con opioides en comparación con fentanilo, efectos adversos y la repercusión de ambos adyuvantes en el Apgar del recién nacido al 1° y 5° minuto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de carácter experimental, comparativo y a simple ciego.

Luego de la aprobación del proyecto por el Comité de Ética, se reclutaron 60 mujeres gestantes a las que se les realizó una cesárea programada en el Hospital Provincial de Rosario, teniéndose en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad de la madre: 18 y 40 años.
- Clasificación del estado físico de la ASA (American Society of Anesthesiology) I y II
- Edad gestacional entre 36 y 41 semanas.
- Sin contraindicación para realizar anestesia raquídea.

Criterios de exclusión:

- Embarazo múltiple.
- Preeclampsia/Eclampsia.
- Pacientes que presentan alguna contraindicación al uso de clonidina (hipersensibilidad; pacientes con bradiarritmia grave como consecuencia de síndrome del nódulo sinusal o de bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado; insuficiencia cardíaca).
- Negativa de la paciente a participar del estudio.
- Bloqueo inefectivo.

Después de la valoración preanestésica completa y la firma del consentimiento informado por parte de las participantes, las mujeres se asignaron utilizando una lista de aleatorización generada por una persona ajena al estudio, a uno de los siguientes grupos: Grupo fentanilo, al que se le administró 11mg de bupivacaína hiperbárica más 20µg de fentanilo por vía subaracnoidea; Grupo clonidina, que recibió 11mg de bupivacaína hiperbárica más 30µg de clonidina.

Previo a la administración de la anestesia, se completó la ficha de recolección con los siguientes datos: número de paciente, edad (años), talla (centímetros), peso (kg), IMC, grupo al que pertenece (fentanilo o clonidina). Se comprobó el ayuno de la paciente y se le colocó una vía periférica (Abbocath n°18). Además, se administró ranitidina 50mg,

metoclopramida 10mg y 2gr de cefalotina vía endovenosa en 500ml de solución de NaCl al 0,9% 30min antes de la cirugía y se registró la tensión arterial (TA) no invasiva.

Con la paciente en posición sedente y técnica aséptica, se realizó la punción lumbar con aguja Whitacre 25G en el espacio intervertebral L3-L4 o L4-L5 previa infiltración con lidocaína 3ml al 2% (60mg). Se confirmó la posición correcta de la aguja con la salida libre de líquido céfalo raquídeo. Luego se procedió a administrar la mezcla anestésica asignada a una velocidad de 0,2ml/seg. Después del retiro de la aguja, se posicionó a la paciente en decúbito supino y se realizó la lateralización del útero a la izquierda con cuña, se valoró la instauración del bloqueo sensitivo por medio de la prueba del pinchazo hasta alcanzar T6 y el bloqueo motor mediante escala de Bromage¹⁸. Se procedió a la monitorización continua y registro de signos vitales: presión arterial no invasiva (PANI), electrocardiograma (ECG) y saturación de oxígeno (SaO₂). El trazo del electrocardiograma, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y oximetría de pulso se registraron de forma continua, mientras que la presión arterial cada 3min hasta el parto y luego cada 5min hasta el término de la cirugía.

Se realizó la hidratación de la paciente con 10ml/kg/hora de solución fisiológica.

Después del alumbramiento, se inició un goteo rápido de una solución de 30UI de Oxitocina en 500ml de solución fisiológica hasta lograr una correcta contracción del útero; luego se disminuyó la velocidad de la infusión.

Durante el procedimiento se valoró y registró en la ficha de recolección de datos la presencia de:

- Efectos adversos intraoperatorios: hipotensión (caída del 20% de la presión arterial sistólica o media con respecto a la basal), bradicardia (frecuencia cardíaca <50lat/min), depresión respiratoria (frecuencia respiratoria <10/min), náuseas y vómitos y prurito.
- Nivel de sedación durante y al final de la cirugía (según la escala de Richmond agitationsedationscale, RASS¹⁹).
- Apgar del recién nacido al 1° y 5° minuto de vida.
- Intensidad del dolor posoperatorio a las 0, 3, 6 y 12hs a través de la Escala Verbal Numérica (EVN -0 indica ausencia de dolor y 10 la presencia de dolor máximo²⁰).
- Necesidad (Sí/No) y horas hasta la solicitud del 1er rescate con tramadol (100mg de tramadol diluidos en 100ml de solución fisiológica por vía endovenosa a pasar en 15min.)

Como analgesia a ambos grupos se le realizó 75mg de diclofenac + 8mg de dexametasona por vía endovenosa una vez que se produjo el parto y a las 12hs del mismo.

Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar para describir las variables continuas. En su comparación se utilizó el Test t de comparación de medias en los casos donde se verificó el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov (edad e IMC). En los restantes casos se utilizó el Test U de Mann-Whitney.

Las variables categóricas se presentan mediante frecuencias y porcentajes. Su distribución entre grupos se comparó con el Test χ^2 de Pearson o el Test de Fisher, según correspondiera.

Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2021)²¹.

RESULTADOS

Se analizaron los datos correspondientes a las 60 pacientes que conformaron los grupos fentanilo y clonidina. Estos grupos fueron comparables en cuanto a IMC, pero se observaron diferencias con respecto a la edad promedio. En el grupo fentanilo fue de 29,5 años mientras que en el grupo clonidina fue 24,8 ($p=0,007$)(Tabla 1).

Tabla 1. Datos antropométricos de las pacientes según grupo

	Grupo Fentanilo (n=30)	Grupo Clonidina (n=30)	P
Edad (años)	29,5 (6,6)	24,8 (5,4)	0,007
IMC (kg/m ²)	29,0 (2,8)	28,4 (2,1)	0,407

Los datos se presentan como promedio (desvío estándar) – *p*: Probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios.

Al evaluar el dolor, se registró un valor de EVN significativamente menor en el grupo clonidina a las 3hs de observación ($p<0,0001$). El 50% de las pacientes incluidas en este grupo registraron un valor de EVN de 3,5 puntos o menos, a diferencia del grupo fentanilo donde el 50% registró un valor igual o menor a 5. También se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 12hs ($p=0,002$) dónde el 50% de las pacientes del grupo fentanilo registró un valor de 5 o menos mientras que prácticamente la totalidad de las pacientes que recibieron clonidina refirieron un valor de EVA de 5 (28/30 pacientes). A las 6hs no se observaron diferencias significativas en la EVN ($p=0,283$) (Figura 1).

En cuanto a la solicitud de rescates con tramadol, en el grupo fentanilo lo solicitaron 15 pacientes y en el grupo clonidina 14 ($p=0,796$ -Tabla 2-). Sin embargo, se pudo observar una diferencia significativa en el tiempo hasta la solicitud del mismo ($p=0,044$). En el grupo fentanilo el 50% de las pacientes solicitó el rescate a 3,5hs de finalizada la cirugía o antes y el 75% a las 4,5hs. En el grupo al que se le administró clonidina, 10 de las 14 pacientes solicitó el rescate recién a las 6hs (Figura 2).

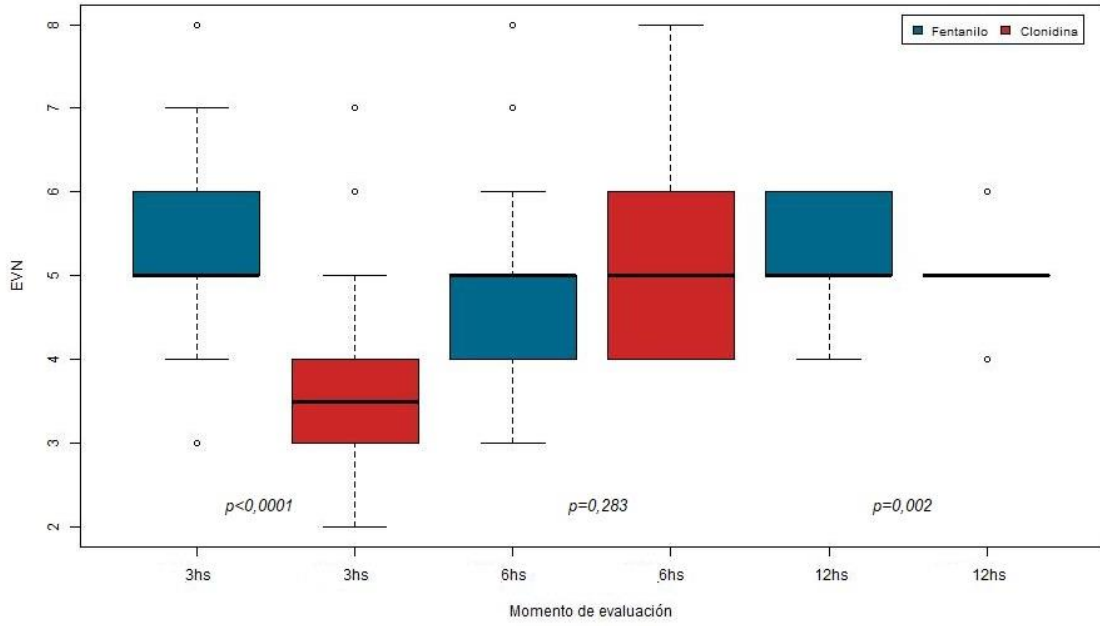


Figura 1. Distribución de la intensidad de dolor según grupo.

p : probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney para la comparación de ambos grupos en cada momento de evaluación.

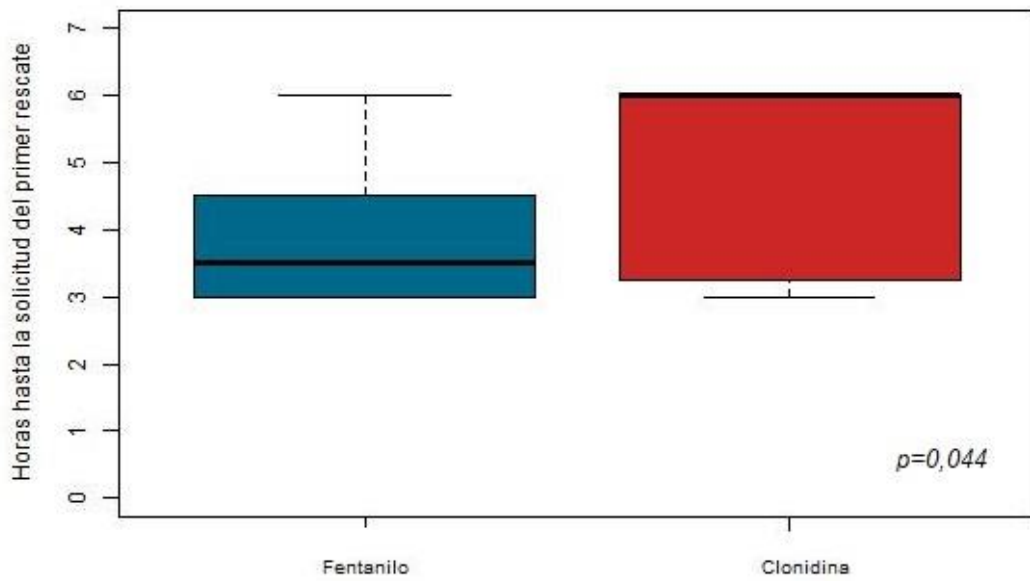


Figura 2. Tiempo hasta la solicitud del rescate con tramadol

Distribución del tiempo hasta la solicitud del primer rescate (en horas) según grupo. p : Probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

Tabla 2. Necesidad de rescates con tramadol y presencia de efectos adversos

	Grupo Fentanilo (n=30)	Grupo Clonidina (n=30)	P
Necesidad de rescate con tramadol	15 (50%)	14 (47%)	0,796 ^a
Presencia de náuseas	9 (30%)	8 (27%)	0,775 ^a
Presencia de vómitos	3 (10%)	3 (10%)	1,000 ^b
Presencia de hipotensión	6 (20%)	9 (30%)	0,371 ^a
Presencia de prurito	6 (20%)	0 (0%)	0,024 ^b

Los datos se presentan comonúmero (%) – *p*: Probabilidad asociada al ^aTest Chi-cuadrado de independencia; ^bTest exacto de Fisher.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de náuseas, vómitos e hipotensión. En el grupo fentanilo se constató la presencia de prurito en 6 pacientes (20%) mientras que ninguna de las pacientes del grupo clonidina lo refirió ($p=0,024$)(Tabla 2). No se presentó en ninguna paciente bradicardia ni depresión respiratoria.

Con respecto al valor de Apgar de los recién nacidos y el nivel de sedación intraoperatoria y al final de la cirugía, no hubo diferencias significativas en los grupos. En el 30% de las pacientes de ambos grupos el valor de la escala de RASS fue de -1 durante la cirugía (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Apgar al 1er y 5to minuto

	Grupo Fentanilo (n=30)	Grupo Clonidina (n=30)	<i>P</i>
Apgar minuto 1			0,237
8	3 (10%)	0 (0%)	
9	27 (90%)	29 (97%)	
10	0 (0%)	1 (3%)	
Apgar minuto 5			
10	30 (100%)	30 (100%)	-

Los datos se presentan como número (%) – *p*: Probabilidad asociada al Test exacto de Fisher.

Tabla 4. Nivel de sedación intraoperatoria y al final de la cirugía

	Grupo Fentanilo (n=30)	Grupo Clonidina (n=30)	<i>P</i>
Nivel de sedación transoperatoria (-1)	9 (30%)	9 (30%)	1,000 ^a
Nivel de sedación final (-1)	1 (3%)	2 (6%)	0,999 ^b

Los datos se presentan como número (%) – *p*: Probabilidad asociada al ^aTest Chi-cuadrado de independencia; ^bTest exacto de Fisher.

DISCUSIÓN

La bupivacaína hiperbárica al 0,5% asociada con fármacos adyuvantes se ha convertido en el método anestésico de elección para cesáreas electivas y de urgencia⁵. Además de los opioides, dentro de los posibles adyuvantes se encuentra la clonidina, que ha demostrado reducir el dolor neuropático y somático^{9,11}.

En este trabajo, se observaron diferencias con respecto a la edad promedio de ambos grupos. Sin embargo, no tiene relevancia clínica.

De acuerdo a lo analizado, la analgesia postoperatoria inmediata fue mejor con la combinación de bupivacaína y clonidina, como lo demuestra una solicitud de analgesia significativamente más tardía y puntuaciones EVA a las 3hs de la cirugía más bajas que en el grupo fentanilo. Estos hallazgos se asemejan a los resultados obtenidos en estudios previos, como el de Khezri M.B. et al. quienes reportaron que con la adición de clonidina se prolongó más el tiempo hasta la primera solicitud analgésica¹³. Singh R et al. concluyeron que la clonidina prolonga significativamente la duración de la analgesia posoperatoria¹⁵. Sin embargo, en ambos se utilizó una dosis más elevada de clonidina intratecal (75µg).

En el presente trabajo, la solicitud de rescate analgésico fue similar en ambos grupos. Esto concuerda con el estudio de Tuijl I. et al. donde se concluyó que la clonidina mejora las puntuaciones de dolor posoperatorio inmediato y prolonga la duración de la analgesia y del bloqueo motor, pero no reduce el consumo de morfina durante el primer día posoperatorio¹⁶.

Al igual que en los trabajos mencionados, no fueron detectados efectos secundarios nocivos en la madre.

Con respecto a la sedación durante la cirugía y al final, no hubo diferencias entre las pacientes que recibieron clonidina y las que recibieron fentanilo. El 30% de las pacientes de ambos grupos tuvieron un valor intraquirúrgico según escala de RASS de -1. En el estudio realizado por Z Li et al. se observó una sedación significativa en el grupo que recibió 75µg de clonidina intratecal, pero además le adicionaron 15µg de fentanilo¹⁴.

Al igual que lo reportado por Benhamou et al., Singh R et al. y Tuijl I. et al, no hubo diferencias en el resultado neonatal.

Algunas limitaciones deben ser consideradas. En primer lugar, se trató de un trabajo simple ciego, por lo que el profesional que realizó el bloqueo subaracnoideo fue

el encargado de recabar los datos. En segundo lugar, los rescates no se realizaron cuando la intensidad del dolor fue ≥ 4 por EVN, sino ante la solicitud de la paciente. La analgesia postoperatoria estuvo a cargo del servicio de Gineco-obstetricia.

CONCLUSIÓN

La adición de 30 μ g de clonidina a la bupivacaina hiperbárica mejora la analgesia postoperatoria inmediata y prolonga el tiempo hasta la solicitud del rescate analgésico, sin producir efectos adversos maternos y neonatales clínicamente relevantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schnapp C, Sepúlveda E, Robert J A. Operación cesárea. RevMed Clin Condes. 2014; 25(6): 987-992. Disponible en:<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864014706480>
2. Declaración de la OMS sobre tasas de cesáreas [Internet]. Reproductive health. 2015 [citado 8 mayo 2021]. Disponible en:https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/cs-statement/es/
3. Espinoza M, Bonet de Viola A M, Bustos F, Costa L. Percepciones sobre la vía de nacimiento. Un estudio a partir de los aportes de mujeres-madres del distrito noreste de la ciudad de Santa Fe, Argentina. RevFasgo. 2020; 9. Disponible en:http://fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/quienes-somos/115-revista-fasgo/n-9-2020/2215-percepciones-sobre-la-via-de-nacimiento-un-estudio-a-partir-de-los-aportes-de-mujeres-madres-del-distrito-noreste-de-la-ciudad-de-santa-fe-argentina#_ftn1
4. Aragón M C, Calderón E, Pernia A, Vidal M, Torres L M. Analgesia perioperatoria en cesárea: eficacia y seguridad del fentanilo intratecal. RevSocEsp Dolor. 2004; 11: 68-73.
5. Braga A F A, Frias J A F, Braga F S S, Pinto D R S. Anestesia Espinal con 10 mg de Bupivacaína Hiperbárica Asociada a 5 µg de Sufentanil para Cesárea. Estudio de Diferentes Volúmenes. RevBrasAnesthesiol. 2010; 60(2): 69-73.
6. Rodríguez Zamorano D L, Silva Sánchez L, Rubio Negrete R, Rendón Macías M E. Igual efectividad analgésica postcesárea con morfina intratecal a dosis de 50 y 100 µg. Acta méd. Grupo Ángeles [Internet]. 2018 [citado 8 mayo 2021]; 16 (4): 298-303. Disponible en:http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000400298&lng=es
7. Whizar Lugo V M, Flores Carrillo J C, Preciado Ramírez S. Clonidina intratecal como adyuvante en la anestesia espinal. ¿Hay alguna dosis mágica? Anestesia en México. 2014; 26(1): 28-42. Disponible en:https://www.researchgate.net/publication/278244886_Clonidina_intratecal_como_adyuvante_en_la_anestesia_espinal_Hay_alguna_dosis_magica

8. Roewer N, Thiel H. Anestesia, texto y atlas. 4ta edición. Madrid, España: Editorial Panamericana. 2011.
9. Rocha Lauretti G. Utilidad y seguridad de los coadyuvantes a nivel regional central. [Internet] Anestesia.org.ar [Citado 8 mayo 2021]. Disponible en: https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/1145/c.pdf
10. De la Paz Estrada C. Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial. [Internet] sld.cu [citado 8 mayo 2021] Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/editorial_adyuvantes.pdf
11. Mille Loera J E, Ramírez Guerrero A, Aréchiga Ornelas G. Fármacos adyuvantes por vía neuroaxial. Rev Mex Anes[Internet]. 2010 [citado 8 mayo 2021]; 33 (1): S22-S25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2010/cmas101e.pdf>
12. Benhamou D, Thorin D, Brichant J F, Dailland P, Milon D, Schneider M. La clonidina intratecal y el fentanilo con bupivacaína hiperbárica mejoran la analgesia durante la cesárea. Anestesia y analgesia. 1998; 87(3): 609-613.
13. Khezri M B, Rezaei M, DelkhoshReihany M, Haji SeidJavadi E. Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal clonidine and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing cesarean section: a prospective randomized double-blind study. [Internet] Pain Res Treat. 2014; [citado 8 mayo 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932201/>
14. Li Z, Tian M, Zhang CY, Li AZ, Huang AJ, Shi CX, et al. A Randomised Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Intrathecal Bupivacaine Combined with Different Adjuvants (Fentanyl, Clonidine and Dexmedetomidine) in Caesarean Section. Drug Res. 2015; 65(11): 581-586.
15. Singh R, Gupta D, Jain A. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain after lower segment caesarean section: A randomized control trial. Saudi J Anaesth. 2013; 7(3):283-90.
16. Van Tuijl I, van Klei WA, van der Werff DB, Kalkman CJ. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain and morphine requirements after Caesarean section: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia. 2006; 97(3):365-370.
17. Crespo S, Dangelser G, Haller G. Intrathecal clonidine as an adjuvant for neuraxial anaesthesia during caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Int J ObstetAnesth. 2017; 32:64-76.

18. Ricardo Arlía. Esquemas para la práctica de la anestesia conductiva. [Internet] Anestesia.org.ar [Citado 20 Junio 2021] Disponible en: https://www.anestesia.org.ar/search/varios/pdfs_esquemasyconceptos/04_anestesia_conductiva.pdf
19. Chamorro C, Martínez-Melgar JR, Barrientos R, et al. Monitorización de la sedación. Med Intensiva. 2008; 32(1):45-52.
20. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. RevSocEsp Dolor 2018; 25(4): 228-236.
21. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.