

**CLONIDINA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
ONCOLÓGICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA.**

Juan Manuel Arias Buitrago, MD.

Juan Carlos Rodríguez Ospina, MD.

Especialización en Anestesiología y Reanimación
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina

Bogotá, Julio de 2013

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Facultad de Medicina

Clonidina para el tratamiento del dolor oncológico: una revisión sistemática de la literatura

*Trabajo de Investigación para acceder al título de Especialista en Anestesiología y
Reanimación.*

Investigadores Principales:

Juan Manuel Arias Buitrago, MD.

Juan Carlos Rodríguez Ospina, MD.

Asesor Temático:

Carlos Miguel Antonio Santacruz Escudero, MD.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

El dolor oncológico representa una de las principales causas de dolor crónico, siendo los opioides la primera línea de manejo, sin embargo 10% de los pacientes requieren estrategias analgésicas multimodales. La eficacia analgésica de la clonidina como coadyuvante ha sido demostrada para diversos modelos de dolor. Sin embargo no hay revisiones sistemáticas que validen su eficacia y seguridad en dolor crónico oncológico.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a noviembre 26 de 2012, encontrando 15 trabajos (12 reportes de caso y tres ensayos clínicos controlados), n=138 pacientes. La intervención tuvo una eficacia entre 44,7 y 100%, mostrando mayor beneficio en pacientes con componente de dolor neuropático. La adición de clonidina fue bien tolerada, siendo la sedación y la disminución en tensión arterial y frecuencia cardiaca los efectos secundarios más frecuentes, con relación dosis dependiente, de resolución espontánea y en ninguno de los casos se documentó lesión secundaria en los pacientes. La vía de administración más frecuente fue neuroaxial (intratecal y peridural). La revisión sistemática no fue susceptible de metaanálisis por la heterogeneidad clínica de los estudios.

Los resultados obtenidos sugieren que la adición de clonidina puede ser una opción terapéutica eficaz y segura en los pacientes con dolor crónico oncológico severo refractario a opioides a altas dosis asociado o no a infusión neuroaxial de anestésico local, en especial en presencia de componente neuropático. Sin embargo se identificó la necesidad de un mayor número de ensayos clínicos controlados aleatorios que permitan establecer conclusiones definitivas.

Palabras Clave: Dolor crónico, Clonidina, Neoplásia

I. INTRODUCCIÓN

El dolor oncológico es farmacológicamente controlado en el 90% de los pacientes con opioides, el 10% restante se caracteriza por tener dolores complejos que requieren ayuda de métodos intervencionistas y la adición de medicamentos coadyuvantes¹. Uno de ellos es la clonidina, un medicamento con efecto antihipertensivo a través de la estimulación de los receptores alfa2-adrenergicos centrales y de los receptores centrales imidazólicos, reduciendo de esta manera el tono simpático y la frecuencia cardiaca. Su efecto antinociceptivo ha sido bien documentado desde comienzos de las años 70.² Los primeros reportes de su uso analgésico en humanos data de 1984, desde entonces ha sido ampliamente utilizado³. La acción analgésica de la clonidina es mediada a través de los receptores alfa 2 pre y post sinápticos localizados en las capas superficiales del asta dorsal de la medula espinal⁴. La activación de estos receptores deprime la liberación pre sináptica de transmisores de las fibras C e hiperpolariza la membrana postsináptica a través de los canales de potasio acoplados a proteínas Gi⁵. Su uso ha sido descrito para el manejo del dolor agudo posoperatorio y del dolor crónico sin embargo, a pesar de su uso frecuente en algunos centros con esta indicación, la utilidad de este fármaco en el dolor oncológico no ha sido establecida, y no se dispone a la fecha de evidencia contundente que apoye o controvierta su uso en esta población⁶. Por este motivo decidimos realizar una revisión sistemática de la literatura con el fin de determinar a la luz de la evidencia disponible la eficacia analgésica, seguridad y tolerancia. Evidencia favorable podría sustentar la aprobación de presentaciones parenterales de esta molécula en aquellos países que como el nuestro solamente disponen de la presentación enteral, así como para lograr su aprobación por los entes reguladores locales con la indicación de manejo del dolor crónico de origen oncológico.

II. MARCO TEÓRICO

1. Epidemiología del cáncer y del dolor asociado

El cáncer es una de las enfermedades con mayor impacto a nivel global. Es causa de aproximadamente 7.6 millones de muertes anuales a nivel mundial que corresponden al 13.3% del total, ocupando un segundo lugar en la mortalidad por enfermedades no transmisibles después de las enfermedades cardiovasculares.⁷ Sin embargo la morbilidad asociada a esta enfermedad es mucho mayor, ya que esta enfermedad tiene un gran impacto a nivel emocional, síquico, físico y fisiológico.

Se estima que se diagnostican aproximadamente 12.7 millones de nuevos casos anuales⁸, cifra que puede llegar a más de 21.4 millones para 2030 con dos terceras partes presentándose en países de bajos y medianos ingresos.⁹

Para 2002 se estimaba vivían con cáncer 24.6 millones de personas a nivel mundial¹, número que cada día va en aumento debido al diagnóstico más precoz, tratamientos más efectivos y envejecimiento poblacional. La mayoría de los casos son ya incurables desde el momento de su diagnóstico; se calcula que aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer presentan dolor y entre los pacientes con enfermedad avanzada hasta dos terceras partes requieren de manejo del dolor¹⁰, el cual se convierte en uno de los principales objetivos del manejo clínico.

2. Causas del dolor

La causa del dolor en los pacientes con cáncer puede ser multifactorial:

- Causado por el cáncer (el más frecuente): extensión a tejidos blandos, invasión de vísceras o huesos, lesión de nervios o compresión de estos, hipertensión endocraneana, etc.
- Relacionado con el cáncer : calambres, linfedema, estreñimiento, úlceras, etc.
- Relacionado al tratamiento: dolor de cicatriz, lesiones por radiación, estomatitis por la quimioterapia, etc.
- Causado por un trastorno concomitante: Espondilosis, artrosis, artritis, etc.

Así mismo, el mecanismo del dolor también es variable según su origen, pudiendo clasificarse como de tipo somático, si se presenta a nivel óseo o muscular, etc., visceral como al distenderse la capsula hepática, nociceptivo al estimular terminaciones nerviosas o neuropático por compresión o lesión nerviosa, ya sea a nivel central o periférico, el cual también puede afectar los nervios simpáticos.¹¹

3. Tratamiento

El manejo de estos pacientes requiere una evaluación detallada, no solo del aspecto físico sino de los componentes, psicológicos, emocionales, sociales, etc., del paciente, el cual debe ser enfocado de forma multidisciplinaria, con un examen físico minucioso y en los casos que se considere necesario con exámenes complementarios.

En cuanto al manejo farmacológico podríamos considerar a los opioides como la base del manejo analgésico, sin embargo con frecuencia se requiere el uso concomitante de otros analgésicos no opioides para alcanzar una respuesta óptima y en el caso del dolor neuropático, donde los opioides suelen tener baja eficacia, toman una mayor importancia otros medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y anestésicos locales. El uso de medicamentos coadyuvantes busca contrarrestar los efectos adversos de los analgésicos, como por ejemplo antieméticos y laxantes, obtener un mayor alivio del dolor o el manejo de trastornos concomitantes como insomnio, depresión, ansiedad, etc.¹⁰

Se considera que aproximadamente 10% de los pacientes adecuadamente tratados no responden al manejo estándar y requieren del uso de terapias más invasivas como técnicas neuroquirúrgicas, bloqueos anestésicos neurolíticos, analgésicos espinales, infusiones de anestésicos locales y otras técnicas.¹¹

4. Clonidina

Desde comienzos de los años 70 se documentó su efecto antinociceptivo², su uso analgésico en humanos se reportó desde 1984³ y su uso para el manejo del dolor intratable en cáncer fue aprobado por la FDA desde 1996.¹² Aunque en nuestro país la presentación endovenosa no se encuentra disponible, es posible encontrarla en otros países en presentaciones de 100 y 150 mcg/mL.

El efecto analgésico de la clonidina es producido por su acción sobre receptores alfa-2-adrenérgicos pre y post sinápticos localizados en regiones superficiales del asta dorsal de la médula espinal,^{11,13} esto causa una disminución de transmisores de fibras C como sustancia P, suprime el flujo simpático postganglionar^{4,14} e hiperpolariza la membrana postsináptica a través de los canales de potasio acoplados a proteínas Gi.⁵ Otros datos sugieren que la estimulación de receptores alfa-2-adrenérgicos causan la activación de interneuronas colinérgicas en la médula espinal para producir analgesia.¹⁵ El efecto positivo de la clonidina y en general de los agonistas alfa-2-adrenérgicos sobre el dolor neuropático mediado por el simpático, se cree podría ser debido a su acción en al menos 3 sitios: el asta posterior de la medula espinal al inhibir la liberación de neurotransmisores nociceptivos,^{15,16} en la columna celular intermediolateral de la medula espinal al inhibir el flujo simpático¹⁷ y en la periferia al inhibir la liberación de norepinefrina de las terminales simpáticas.¹⁸

Clínicamente la clonidina es usualmente utilizada en combinación otros fármacos, usualmente opioides y anestésicos locales; y ha mostrado ser más efectiva que éstos para el manejo del dolor neuropático.^{3,19} Algo importante con respecto a su uso, es que la clonidina no interacciona con receptores de opioides, por lo cual no causa los efectos adversos comunes de estos (nauseas, prurito, retención urinaria, etc.), por lo cual representa una alternativa muy importante en pacientes que presentan tolerancia o experimentan efectos secundarios indeseables por los opioides.²⁰

Su vía de administración es variable, siendo la epidural e intratecal las de uso más frecuente, sin embargo se ha reportado su uso a nivel intraventricular y de nervio periférico. La analgesia que produce la clonidina se debe a su acción local a nivel espinal sobre los receptores alfa-2-adrenérgicos, por lo cual ha mostrado ser un mal analgésico al utilizarse por vía sistémica.²¹

En cuanto a efectos adversos de su uso, los más comunes y clínicamente relevantes son hipotensión, bradicardia y sedación,²⁰ las 2 primeras se deben a los efectos de la clonidina sobre fibras preganglionares medulares a nivel torácico, por lo cual las mayores alteraciones se deben a inyecciones en esta región,^{18,22} aunque también debido a acciones a nivel de tallo cerebral²³ y sistema nervioso periférico.¹⁹ En cuanto a la sedación se considera puede ser debido a sus acciones a nivel del locus ceruleus en el tallo cerebral.²⁴

III. OBJETIVOS

1. Objetivo Principal

- Determinar, a partir de la evidencia disponible en la literatura actual, la eficacia analgésica de la adición de clonidina en pacientes con dolor crónico de origen oncológico que reciben tratamiento con opioides y/o infusión de anestésico local.

2. Objetivos secundarios

- Evaluar la seguridad de la clonidina como coadyuvante del manejo de dolor crónico oncológico.
- Identificar el rango de dosis/vía de administración de clonidina para el manejo del dolor crónico de etiología oncológico
- Establecer la existencia de predictores de respuesta favorables a la intervención, tales como tipo de dolor, tratamientos previos e indicación de la adición de clonidina al tratamiento previo.
- Identificar el beneficio de disponer en nuestro país de presentación parenteral de clonidina para su uso en el tratamiento del dolor crónico en el paciente oncológico.

IV. MÉTODOS

1. Fuentes de los datos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, OVID y Tripdatabase, sin restricción de idioma, con fecha límite de tiempo hasta el 26 de noviembre del 2012.

Los términos y las combinaciones fueron establecidas utilizando los términos MESH para la búsqueda: “"Pain"[Mesh] AND "Clonidine"[Mesh] AND ("Terminally Ill"[Mesh] OR "Terminal Care"[Mesh] OR "Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice Care"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh]).

2. Selección de los estudios

La selección de artículos fue realizada por los dos investigadores, empleando el acuerdo por un tercero en caso de discrepancia.

Se buscaron revisiones sistemáticas, estudios de diseño aleatorio, estudios de cohorte, de casos y controles y reportes de caso relacionados con el uso de clonidina administrada por cualquier vía para el control de dolor de origen oncológico o relacionado con el mismo. Fueron excluidos todos aquellos trabajos que evaluaban el control de dolor agudo posoperatorio y dolor secundario a enfermedades no relacionados con la enfermedad oncológica de base.

3. Extracción de los datos y calidad metodológica

Para cada uno de los estudios seleccionados, se extrajo información como título, autor, año, tipo de estudio, población (número de pacientes, características demográficas), tipo de dolor (somático, neuropático, mixto, visceral), enfermedad oncológica de base, indicación de clonidina (dolor no controlado, tolerancia opioide, efectos adversos, inespecífica), esquema de clonidina utilizado (vía de administración, dosis inicial, dosis final, uso de bolo, duración del tratamiento), medicamentos asociados por la misma vía de administración que clonidina y dosis (morfina, bupivacaína, neostigmina) y respuesta

analgésica (favorable, no favorable). La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada con la escala de Cochrane y la de los estudios aleatorios con la escala de Jadad.

En caso de no disponer del resumen del estudio, se intentó contactar al autor por información adicional.

4. Análisis estadístico

Si los estudios aleatorios eran susceptibles de metaanálisis, se planteó aplicar un modelo de efectos fijos para los resultados dicotómicos y diferencias de medias ponderadas (DMP) para los resultados continuos, con IC del 95%, los cuales fueron calculados para cada ensayo.

La heterogeneidad se probó usando la Prueba de Breslow-Day, con un valor de $p < 0,1$ considerado como estadísticamente significativo. La estadística de I^2 también se calcularía para probar de manera eficiente la heterogeneidad. El sesgo de publicación se examinó mediante gráficos en embudo y por la técnica de Egger ponderada. Para los cálculos se empleó Review Manager 5.0.23 (Cochrane Library Software, Oxford, Reino Unido).

5. Aspectos Éticos

Dadas las características del presente trabajo este se considera una investigación sin riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencional en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de paciente alguno, así mismo no se identifican ni tratan aspectos sensitivos de su conducta.

Los estudios y reportes de caso objeto de esta revisión sistemática se ajustaron a las consideraciones éticas correspondientes, especificadas en las revistas en las que fueron publicados.

V. RESULTADOS

De la búsqueda realizada en las bases de datos, se obtuvieron 41 estudios entre reportes de caso, series de caso y estudios aleatorios, 15 de los cuales reunían los criterios de inclusión. No se encontraron revisiones sistemáticas en ninguna de las bases de datos (**anexo 1**). El acuerdo entre los investigadores fue adecuado y no fue necesario la participación de un tercero.

De los artículos seleccionados, 12 fueron reportes o series de casos, dos de ellos realizados en población pediátrica y 3 ensayos clínicos controlados aleatorizados con reportes de resultado sobre el control del dolor en los participantes, para una selección final de 15 estudios (**figura 1**).

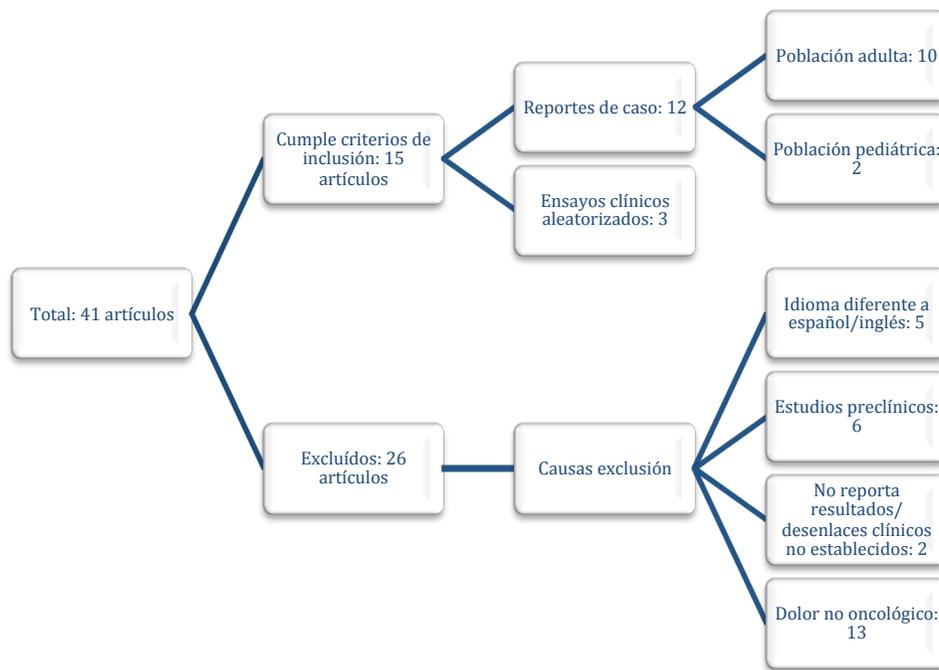


Figura 1. Flujograma de la selección de los estudios.

Dada la heterogeneidad clínica y el número de pacientes en los estudios clínicos aleatorios, no se consideró adecuado realizar un metaanálisis de los datos.

1. Reportes de caso

Estos estudios incluyen 11 pacientes adultos²⁵⁻³⁴ y 2 pacientes pediátricos^{35,36} (**tabla 1**). El promedio de edad fue de 49,3±12,3 años entre la población adulta, y 6,5±4,9 años en los niños, siendo el 50% de todos los pacientes de sexo masculino. La vía de administración de clonidina fue intratecal en 6 de los 11 pacientes adultos, 2 por vía epidural, 2 por vía intraventricular y uno por nervio periférico. La dosis de inicio utilizada por vía intratecal fue en promedio de 394,5 mcg/día (rango 27 mcg/día a 1176 mcg/día). La dosis final intratecal utilizada fue de 330,5 mcg/día (rango 27 mcg/ a 600 mcg/día). Solo dos estudios reportaron dosis de bolo inicial, uno con 300 mcg intratecal y otro de 7,5 mcg peridural. La vía de administración intratecal fue realizada a través de un catéter inserto a nivel lumbar en la mitad de los pacientes y a nivel torácico en el 50% restante. El esquema analgésico con clonidina no fue reportado en dos de los estudios de población adulta.

El promedio de dosis inicial de clonidina peridural fue de 420 mcg/día, con un mínimo de 360 mcg/día y un máximo de 480 mcg/día, todos administrados con catéter peridural torácico.

AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	EDAD	DOSIS INICIO-FINAL DE CLONIDINA	VIA DE ADMINISTRACION	MEDICAMENTO ASOCIADO
Holmfred A	2004	Reporte de caso	53		Intratecal	Morfina, Bupivacaina
Exner HJ	2003	Reporte de caso	42	360-504 mcg/d	Epidural	Morfina, Bupivacaina
Cerda-Olmedo G	2002	Reporte de caso	55	27 mcg/d	Intratecal	Morfina
Vranken JH	2001	Reporte de caso	60	12 mcg/d	Intraventricular	Morfina
Vranken JH	2001	Reporte de caso	51	1,2-2,4 mcg/d	Intraventricular	Morfina
Mercadante S	1999	Reporte de caso	65	75-150 mcg/d	Intratecal	Morfina, Bupivacaina, Neostigmina
Fitzgibbon D	1997	Reporte de caso	49	480-720 mcg/d	Epidural	Morfina, Bupivacaina
Van Essen EJ	1988	Reporte de caso	51		Intratecal	Morfina
Coombs DW	1985	Reporte de caso	52	300-600 mcg/d	Intratecal	Morfina
Pacenta	2010	Reporte de caso	18	960 mcg/d	Perineural	Ropivacaína
Tumber	1998	Reporte de caso	48	1176-545 mcg/d	Intratecal	Morfina, Bupivacaina
Whyte E	2011	Reporte de caso	9	1,44-20,4 mcg/k7d	Intratecal	Bupivacaina
Queinnec M	1999	Reporte de caso	10	48-72 mcg/k/d	Epidural	Morfina, Bupivacaina

AUTOR	AÑO	ENFERMEDAD ONCOLOGICA	CONTROL DE DOLOR	DURACION DE TERAPIA	COMPLICACIONES
Holmfred A	2004	Melanoma metastásico con invasión subdural	No		No control dolor
Exner HJ	2003	Adenocarcinoma de colon con compromiso plexo lumbosacro	Si	84	Meningitis
Cerda-Olmedo G	2002	Cordoma L4-S1	No	14	
Vranken JH	2001	Carcinoma escamocelular (neuritis por radiación)	Si	90	
Vranken JH	2001	Carcinoma ductal con metastasis cerebral (compresión plexo braquial)	Si		Leve sedación transitoria
Mercadante S	1999	Cancer de cérvix, compromiso región presacra y plexo lumbar	Si	30	
Fitzgibbon D	1997	Adenocarcinoma de páncreas	Si	14	HTA refleja por suspensión/retiro catéter
Van Essen EJ	1988	Cáncer no especificado	Si	90	
Coombs DW	1985	Adenocarcinoma de cólon metastásico, compromiso sacro	Si	42	Sedación e hipotensión transitoria (bolo) luego ninguna,
Pacenta	2010	Osteosarcoma femoral metastasico	Si	88	
Tumber	1998	Cordoma sacro	Si	90	Somnolencia diurna, debilidad piernas
Whyte E	2011	Dolor irruptivo	Si	7	
Queinnec M	1999	Mixto	Si	65	Absceso puerto del catéter

Tabla 1. Características de los reportes de caso seleccionados.

De los pacientes con clonidina intraventricular, uno reportó dosis inicial y final de 12 mcg/día, y el otro dosis inicial de 1,2 mcg/día y final de 2,4 mcg/día. La dosis de clonidina a través de catéter de nervio periférico, en este caso femoral, fue de 960 mcg/día.

En 90% de los pacientes adultos, la infusión de clonidina estuvo acompañada de una infusión de morfina, en el 54% con anestésico local (AL) (5 con bupivacaína y 1 con ropivacaína), y en el 45% con ambos. Solo un paciente tuvo una infusión de clonidina acompañada de neostigmina (50 mcg/día), que también se acompañaba de morfina y AL. La duración del tratamiento fue en promedio de $60 \pm 34,4$ días (rango de 14-90 días).

La principal indicación para el inicio de clonidina fue la presencia de dolor no controlado a pesar de la terapia con morfina neuroaxial (intratecal, peridural o intraventricular) en siete de los 11 pacientes; en algunos de ellos además por la aparición de efectos adversos sin lograr control adecuado de dolor, tres de ellos también asociados a AL. Cuatro de los pacientes reportaron inicio de clonidina desde el comienzo del tratamiento.

El 81% de los pacientes tratados con clonidina, presentaban algún componente de dolor neuropático, cuatro de ellos con un dolor mixto, y dos con dolor visceral. La patología

oncológica de base de los pacientes fue muy variada (**tabla 2**), el 72% relacionado con una lesión responsable de la presencia del dolor neuropático.

En el 81% de los pacientes se reportó mejoría y/o control absoluto del dolor, establecido por la mejoría del dolor en la escala visual análoga, escala numérica de dolor o por disminución en el requerimiento de las dosis de opioide. Solo en dos pacientes no se encontró ninguna mejoría con la terapia, en uno de ellos sin causa específica y en otro por compromiso subdural metastásico que al parecer no permitía la distribución adecuada de los medicamentos por vía intratecal.

Cuatro de los pacientes reportaron alguna complicación relacionada con la infusión de clonidina, tres de ellos sedación transitoria que cedió espontáneamente, de los cuales uno de ellos también asociado a hipotensión relacionada con una dosis de bolo inicial de 300 mcg. El cuarto paciente presentó hipertensión refleja secundaria a la suspensión accidental de clonidina por desplazamiento del catéter. Ninguna otra complicación relacionada con la infusión de clonidina fue documentada.

Melanoma metastásico con invasión subdural
Adenocarcinoma de colon con compromiso del plexo lumbosacro
Cordoma L4-S1
Carcinoma escamocelular (neuritis por radioterapia)
Carcinoma ductal con metástasis cerebral y compresión del plexo braquial
Cáncer de cérvix con compromiso de región presacra y plexo lumbar
Adenocarcinoma de páncreas
Cáncer no especificado
Adenocarcinoma de colon metastásico con compromiso del sacro
Osteosarcoma femoral metastásico
Cordoma sacro

Tabla 2. Enfermedad oncológica de base en los reportes de caso.

En cuanto a los reportes de caso en la población pediátrica^{35,36} se encontraron dos pacientes, uno de 3 y otro de 10 años. Las dosis de clonidina utilizadas fueron iniciales de 1,44 y 48 mcg/kg/día y finales de 48 y 72 mcg/kg/día, respectivamente; en el primer caso administrada por vía intratecal y en el segundo por vía epidural, ambos a través de catéter colocado a nivel lumbar.

Los dos pacientes tuvieron un esquema de infusión asociado a bupivacaína, y el segundo también a morfina. El tipo de dolor de los pacientes fue dolor pélvico y perineal en el primero de ellos, tratado con clonidina por inadecuado control de dolor a pesar de altas dosis de AL intratecal y opioide sistémico, y en el segundo un dolor mixto no controlado con opioides y aparición de efectos adversos a estos. El tiempo de la terapia fue de una semana para el primer caso y de 65 días para el segundo, obteniendo en ambos un adecuado control de dolor con la instauración de clonidina neuroaxial dentro del manejo del dolor, y sin ninguna complicación asociada a la infusión de clonidina.

2. Estudios clínicos aleatorios

Se identificaron tres ensayos clínicos aleatorios que investigaron la efectividad de la clonidina epidural para el tratamiento del dolor oncológico (**tabla 3**).^{20,37,38}

El primero, publicado en 1989, fue un estudio que incluyó nueve pacientes con dolor oncológico no controlado con opioides orales o peridurales. Fueron distribuidos en tres grupos, todos con bolos de clonidina y con la misma escala de titulación (aumento de 100 mcg/día) durante tres días, pero con dosis de inicio diferentes (100, 400 y 700 mcg, respectivamente). La terapia con clonidina epidural se mantuvo hasta por cinco meses o la muerte del paciente.³⁷

Todos los pacientes presentaron mejoría del dolor durante la terapia (disminución de dolor por Escala Visual Análoga - EVA). El inicio de la analgesia fue a los 20 minutos desde la inyección, y su duración mayor a seis horas. La sedación fue marcada y prolongada con dosis ≥ 700 mcg. La disminución de las cifras tensionales y de la frecuencia cardíaca fueron significativamente más altas en el grupo de dosis ≥ 400 mcg, con un comportamiento dosis dependiente, y que fue más marcada en pacientes hipertensos.³⁷

El segundo estudio fue publicado en 1995 por Eisench y cols., quienes realizaron un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, comparando la eficacia analgésica de la clonidina epidural en pacientes con cáncer que continuaban con dolor severo a pesar de altas dosis de opioide sistémico o peridural, o por limitación del tratamiento por efectos adversos a opioides.²⁰

Fueron aleatorizados 85 pacientes a recibir morfina epidural en bolos por PCA (del inglés *Patient Controlled Analgesia*) más infusión de clonidina en dosis de 720 mcg/día peridural

o placebo (solución salina). La duración de la terapia fue de 14 días. El éxito se definió como una reducción de la intensidad del dolor (medida por EVA de 0-10) o una reducción del consumo de morfina. Basado en estos criterios, la tasa de éxito fue significativamente mayor en el grupo de la terapia combinada clonidina-morfina que con el grupo de solo morfina (44,7% vs. 21,3%, p=0,016). Esta diferencia fue aún mayor en los pacientes con dolor neuropático (56% vs. 6%).²⁰

AUTOR	AÑO	TIPO ESTUDIO	EDAD MEDIA	NUMERO PACIENTES	DOSIS DE CLONIDINA	VIA DE ADMINISTRACION	TIPO DE DOLOR	RESPUESTA
Hassenbusch SJ	2002	Ensayo clínico	47	31, solo 6 con cáncer	2,4-1200mcg/d	Intratecal	2 somático, 4 neuropático	73% a corto plazo, 46% a largo plazo
Eisenach JC	1995	Ensayo clínico	57	85	720mcg/d	Epidural	36 Predominio neuropático, 49 no neuropático	56% dolor neuropático
Eisenach JC	1989	Ensayo clínico	54	9	300-900mcg/d	Epidural	Somático 6, neuropático 2, visceral 1	100%

Tabla 3. Características de los estudios clínicos aleatorios seleccionados.

La hipotensión fue mayor en el grupo de morfina más clonidina, mientras que las náuseas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de morfina más placebo. Las mediciones de los índices de calidad de vida al inicio y al final del estudio no fueron diferentes entre los grupos. Estos datos sugieren que la adición de clonidina epidural a morfina para el manejo del dolor por cáncer es beneficioso, sobre todo en aquellos pacientes con un componente neuropático significativo.²⁰

El tercer estudio incluyó 31 pacientes, de los cuales seis presentaban dolor oncológico (dos dolor nociceptivo y cuatro dolor neuropático). La indicación de clonidina fue el inadecuado control del dolor en la escala verbal numérica de dolor mayor de seis a pesar del tratamiento con opioides orales, intratecales, endovenosos o transcutáneos, asociados o no a otros adjuvantes, y que tuviesen implantado un sistema de infusión continua intratecal³⁸.

El esquema de clonidina utilizado incluyó dosis de inicio de 2,4 mcg/día hasta 16,4 mcg/día, con posterior titulación a lo largo de seis días alcanzando una dosis tope de 960 mcg/día. Su administración se asoció a morfina oral³⁸.

La tasa de efectividad reportada como una disminución de dolor >50% se reportó en el 73% de los pacientes a corto plazo durante la fase de titulación y 46% a largo plazo; sin embargo, no se especificaron los resultados para pacientes del subgrupo de dolor oncológico.³⁸

VI. DISCUSIÓN

El paciente con dolor oncológico se caracteriza muchas veces por ser un paciente complejo, en el que convergen diferentes situaciones y comorbilidades que hacen más difícil el control adecuado del dolor, requiriendo el uso de múltiples estrategias analgésicas.¹

El inadecuado control del dolor a pesar de grandes dosis de opioides, tanto orales como neuroaxiales, suele presentarse en aquellos pacientes con patologías más complejas, y la titulación suele limitarse por la aparición de efectos adversos. Esto obliga a la utilización de medicamentos coadyuvantes como los anestésicos locales neuroaxiales y la clonidina¹.

El efecto analgésico de la clonidina ha sido comprobado desde hace varios años. Evidencia clínica sugiere que las acciones de la clonidina en la médula espinal estimulan la liberación de norepinefrina que también se observa tras la administración sistémica de opiáceos³⁹ o durante el parto doloroso.⁴⁰ Estos y otros datos indican que para producir antinocicepción potente, los opiáceos y la clonidina actúan sobre diferentes receptores y sobre distintas, pero superpuestas vías neurales en los sitios de las vías espinales y supraespinales.³

Investigaciones de esta interacción en modelos animales apoyan la hipótesis de que la clonidina, produce un efecto antinociceptivo aditivo y, en algunos casos, sinérgico, cuando es coadministrada con opioides en la médula espinal.⁴¹

Esto ha llevado a los investigadores clínicos a probar combinaciones de opioides con la clonidina para el tratamiento del parto, dolor agudo postoperatorio, dolor crónico y dolor oncológico. La prevalencia de los efectos adversos de los opiáceos es alta.⁶

La clonidina parece tener un lugar especial para el control del dolor oncológico intratable por varias razones: la tolerancia cruzada entre la clonidina y los opioides parece ser mínima; la clonidina potencia la analgesia con opioides, y es efectiva en el tratamiento del dolor neuropático, donde los opioides suelen fallar.^{42,43} En contraste con los opioides, la clonidina no se asocia con depresión respiratoria.^{20,42,44}

A la fecha, la evidencia disponible del empleo de clonidina para el tratamiento del dolor oncológico es muy escasa. Esta revisión sistemática, podría considerarse como la más completa realizada hasta el momento sobre el tema.

Se encontró que la principal indicación de clonidina era la presencia de dolor oncológico no controlado a pesar de altas dosis de opioides y/o aparición de efectos adversos, en especial cuando se asociaba a un componente de dolor neuropático importante.

La principal vía de administración de la clonidina fue la neuroaxial, ya fuera intratecal, peridural o intraventricular, siendo la epidural la vía más evaluada; se dispone de estudios farmacocinéticos de clonidina en el espacio peridural que muestran su seguridad y estabilidad.⁴⁵

En la mayor parte de los ensayos clínicos y reportes de caso seleccionados la ruta de administración más frecuente fue la peridural; en aquellos que emplearon la vía intratecal, no se observó diferencia significativa con relación a seguridad y tolerancia.^{20,37,38}

La dosis empleadas con mayor frecuencia fueron de 700 mcg/día por vía peridural y de 300 mcg/día para la intratecal; en algunos reportes de caso se alcanzaron dosis de hasta un poco más de 1000 mcg/día, pero con mayor probabilidad de aparición de efectos adversos, por lo que no se recomiendan dosis mayores a 960 mcg/día debido a ausencia de efecto analgésico aditivo.³⁸

La clonidina puede considerarse una terapia aceptable para el control de dolor oncológico intratable, con una efectividad mayor cuando es asociada con opioides o anestésicos locales. Su efectividad parece ser mayor en pacientes con un componente neuropático importante.

El uso de clonidina parece ser una terapia segura. Sus efectos adversos más frecuentes son la sedación y la hipotensión, que están relacionados directamente con la dosis y se presentan más frecuentemente con su administración en forma de bolos.²⁰ Dentro de dichos efectos, el más significativo es la hipertensión refleja por la suspensión súbita de la terapia con clonidina, por lo que se recomienda el retiro progresivo de este medicamento.³⁰

VII. CONCLUSIÓN

Basados en los resultados encontrados en esta revisión sistemática sugerimos que la clonidina puede ser una opción terapéutica aceptable para el control del dolor oncológico severo refractario a altas dosis de opioides y/o con infusión neuraxial de anestésico local, y que su efecto parece tener mejores resultados en aquellos pacientes con un componente de dolor neuropático significativo. Sin embargo, se necesita mayor cantidad de ensayos clínicos controlados aleatorios, evaluando las diferentes vías de administración, para poder establecer conclusiones definitivas.

VIII. REFERENCIAS

1. Global Action Against Cancer - Updated versión. World Health Organization and International Union Against Cancer, Geneva 2005.
2. Paalzow, L. (1974), Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 26: 361–363.
3. Tamsen A., Gordh Te. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984; ii: 231-232.
4. Yaksh TL, Malmberg AB. Interaction of spinal modulatory receptor systems. In: Fields HL, Liebeskind JC, eds. *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain*. Seattle: IASP Press, 1994:151–71.
5. Bouchenafa O, Livingston A: Autoradiographic localisation of alpha 2 adrenoceptor binding sites in the spinal cord of the sheep. *Res Vet Sci* 1987; 42:382–386
6. Walker SM, Goudas LC, Cousins MJ, Carr DB. Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. *Anesth Analg* 2002; 95: 674–715.
7. World Health Organization (2011) *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. World Health Organization, Geneva.
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
9. *Cancer incidence and mortality worldwide*. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2011.
10. World Health Organization (1996) *Cancer pain relief*, 2nd edition. World Health Organization, Geneva.
11. Sloan PA. Neuraxial pain relief for intractable cancer pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11(4):283-9
12. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16(4):651-65.
13. Howe JR, Yaksh TL. Characterization of [³H]rauwolscine binding to alpha 2-adrenoceptor sites in the lumbar spinal cord of the cat: comparison to such binding sites in the cat frontal cerebral cortex. *Brain Res.* 1986;368(1):87-100.

14. Ono H, Mishima A, Ono S, Fukuda H, Vasko MR. Inhibitory effects of clonidine and tizanidine on release of substance P from slices of rat spinal cord and antagonism by alpha-adrenergic receptor antagonists. *Neuropharmacology*. 1991;30(6):585-9.
15. Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM. Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology*. 1987;66(4):496-501.
16. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology*. 1993;78(2):277-87.
17. Kamisaki Y, Hamada T, Maeda K, Ishimura M, Itoh T. Presynaptic alpha 2 adrenoceptors inhibit glutamate release from rat spinal cord synaptosomes. *J Neurochem*. 1993;60(2):522-6.
18. Guyenet PG, Cabot JB. Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an alpha-adrenergic receptor. *J Neurosci*. 1981;1(8):908-17.
19. Kiowski W, Hulthén UL, Ritz R, Bühler FR. Prejunctional alpha 2-adrenoceptors and norepinephrine release in the forearm of normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7 Suppl 6:S144-8.
20. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: the Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995; 61:391-9.
21. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White PF, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1991;74(2):220-5.
22. Eisenach JC, Tong CY. Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha 2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 1991;74(4):766-71.
23. Jarrott B, Conway EL, Maccarrone C, Lewis SJ. Clonidine: understanding its disposition, sites and mechanism of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1987;14(5):471-9.
24. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):948-52.

25. Holmfred, A. Failed intrathecal analgesia following severe, terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 796.
26. Exner HJ, Peters J, Eikermann M. Epidural analgesia at the end of life: facing empirical contraindications. *Anesth Analg* 2003; 97:1740–2.
27. Cerda-Olmedo G, De Andrés J, Moliner S, Management of progressive pain in a patient with intramedullary chordoma of the spine. *The Clinical Journal of Pain* 2002;18: 128-131.
28. Leong MS, Calabrese JF, Heit G. Intraventricular administration of morphine and clonidine. *Anesthesiology*. 2001; 94: 1141-3.
29. Mercadante S. When all else fails: stepwise multiple solutions for a complex cancer pain syndrome. *Support Care Cancer* 1999;7:47.
30. Fitzgibbon DR, Rapp SE, Butler SH, et al. Rebound hypertension and acute withdrawal associated with discontinuation of an infusion of epidural clonidine. *Anesthesiology*. 1996; 84:729–731.
31. Van Essen EJ, Bovill JG, Ploeger EJ, Beerman H. Intrathecal morphine and clonidine for control of intractable cancer pain. A case report. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1988; 39:109-112.
32. Coombs Dw, Saunders RI, Lachance D., Savage S., Ragnarsson Ts, Jensen Le. Intrathecal morphine tolerance: Use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62: 358-363.
33. Pacenta HL, Kaddoum RN, Pereiras LA, Chidiac EJ, Burgoyne LL. Continuous tunneled femoral nerve block for palliative care of a patient with metastatic osteosarcoma. *Anaesth Intensive Care*. 2010; 38: 563-565.
34. Tumber P.S, Fitzgibbon D.R. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998; 78: 217-220.
35. Whyte, E. and Lauder, G. Intrathecal infusion of bupivacaine and clonidine provides effective analgesia in a terminally ill child. *Pediatric Anesthesia* 2012; 22:173–175.
36. Queinnec MC, Estève M, Vedrenne J. Positive effect of regional analgesia (RA) in terminal stage paediatric chondrosarcoma: a case report and the review of the

- literature. *Pain*. 1999; 83:383-5.
37. Eisenach JC, Rauck RL, Buzzanell C, Lysak SZ. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I. *Anesthesiology*. 1989; 71:647-52.
 38. Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsman S, Willis KD. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I=II study. *Pain Med* 2002; 3: 313-323.
 39. Bouaziz H, Tong C, Yoon Y, et al. Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn: systematic studies in sheep and an observation in a human. *Anesthesiology* 1996; 84:143–54.
 40. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995, 61:391–399.
 41. Goudas LC, Carr DB, Filos KS, et al. The spinal clonidine- opioid analgesic interaction: from laboratory animals to the postoperative ward—a literature review of preclinical and clinical evidence. *Analgesia* 1998; 3:277–90.
 42. Jackson C, Eisenach JC. Spinal administration of alpha-adrenergic agonists. *Anesth Pharmacol Rev*. 1993; 1:288-296.
 43. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, et al. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology*. 1991; 75:420.
 44. Flacke JW, Flacke WE. The use of alpha- adrenergic agonists during general anesthesia. *Anaesth Phmmacol Rev*. 1993;l: 268-283.
 45. Boswell G, Bekersky I, Mekki Q, Eisenach J. Plasma concentrations and disposition of clonidine following a constant 14-day epidural infusion in cancer patients. *Clin Ther*. 1997;19:1024-30.

ANEXO 1

Artículos que cumplen criterios búsqueda "("Terminally Ill"[Mesh] OR "Terminal Care"[Mesh] OR "Palliative Care"[Mesh] OR "Hospice Care"[Mesh] OR "Neoplasms"[Mesh]) AND "Pain"[Mesh] AND "Clonidine"[Mesh].

TOTAL: 41

Autor	Title	Año	Tipo de estudio	Adulto /Pediátrico (A/P)	Vía Intratecal/ Peridural/ Otro	Tipo de dolor o dx	Medicamentos	Abstract	Cumple criterios (SÍ/NO)
Whyte E	Intrathecal infusion of bupivacaine and clonidine provides effective analgesia in a terminally ill child	2011	Reporte de caso	p	Intratecal	Rabdomiosarcoma, dolor refractario	Clonidina, Bupivacaína	Si	Si
Abejón	Spinal granuloma in a patient receiving a spinal infusion of morphine and clonidine	2009	Reporte de caso	A	Intratecal	Dolor neuropático central	Clonidina, morfina	Si	Si
Nielsen JB	Clonidine in the treatment of cancer pain].	2008	Revisión	A	Intratecal y Peridural	Dolor oncológico	Clonidina	Si	No, en danes
Taira T	Chronic intrathecal drug administration for the control of intractable pain].	2008	Revisión	A	Intratecal	¿?	Clonidina, Morfina	Si	No?
Burlacu CL	Pharmacokinetics of levobupivacaine, fentanyl, and clonidine after administration in thoracic paravertebral analgesia	2007	RCT	A	Paravertebral	Dolor agudo POP cx mama	L-bupivacaína, Fentanyl, Clonidina	Si	No
Vrancken JH	Stability and compatibility of a meperidine-clonidine mixture in portable pump reservoirs for the management of cancer pain syndromes	2006	Carta al editor	¿?	¿?	Dolor oncológico	Clonidina, meperidina	No	No Carta al editor, estabilidad de clonidina en reservorios para infusión intratecal durante 21 días de almacenamiento. No hay reporte sobre manejo de dolor, se

									descarta
Burlacu CL	Fentanyl and clonidine as adjunctive analgesics with levobupivacaine in paravertebral analgesia for breast surgery	2006	RCT	A	Paravertebral	Dolor agudo POP cx mama	L-bupivacaína, fentanilo, Clonidina	si	No
De Kock M	The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery	2005	RCT	A	Intratecal	Cx Colon	Clonidina vs placebo	Si	No
Benrath J	Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain	2005	Reporte de caso	A	Intratecal	Dolor oncológico neuropático	Ketamina , Morfina, clonidina no efectiva	Si	No
Holmfrid A	Failed intrathecal analgesia following severe, terminal cancer pain.	2004	Carta al editor	¿?	Intratecal	Dolor intratable oncológico		No	No
Hassenbusch SJ	Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study	2002	Fase I/II	A	Intratecal	Dolor intratable	Clonidina	Si	Si
Exner HJ	Epidural analgesia at end of life: facing empirical contraindications.	2003	Reporte de caso	A	Peridural	Dolor oncológico	Clonidina, morfina	Si	Si
Elkersh MA	Epidural clonidine relieves intractable neuropathic itch associated with herpes zoster-related pain.	2003	Reporte de caso	A	Peridural	Prurito y dolor por herpes zoster del trigemino en paciente con melanoma metastásico	Clonidina, Bupivacaína	Si	No
Santiveri X	Anaesthetic and postoperative analgesic effects of spinal clonidine as an additive to prilocaine in the transurethral resection of urinary bladder	2002	RCT doble ciego	A	Intratecal	Dolor Agudo POP en RTU tumores vesicales	Clonidina, Prilocaina	Si	No

	tumours.								
Walker SM	Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review.	2002	RS	¿?	Espinal	Quimioterapia analgesica espinal	Opioides y adyuvantes	no	Si
Holthusen H	Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine, and clonidine in patients undergoing transperitoneal	2002	RCT	A	IV	Nefrectomía por tumor	Clonidina, ketamina, morfina	Si	No
Oddby-Muhrbeck E	Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery.	2002		A	IV	Cx de mama por ca de mama	Clonidina vs Placebo	Si	No
Cerda-Olmedo G	Management of progressive pain in a patient with intramedullary chordoma of the spine.	2002	Reporte de Caso	A	Intratecal ,	Cordoma	Morfina y Clonidina, pero por mala respuesta pasan a AL	Si	Si
Leong MS	Intraventricular administration of morphine and clonidine	2001	Reporte de casos	A	Intraventricular	Dolor oncologico con componente neuropatico	Morfina, Clonidina	No	Si
Dobrydney IL	Clinical experience in the use of clonidine in regional anesthesia and early postoperative period (1984-1989)	1999	Revisión	A	Bloqueos, Anestesia regional		Clonidina	Si	No
Mercadante S	When all else fails: stepwise multiple solutions for a complex cancer pain syndrome	1999	Reporte de caso	A	Intratecal	Dolor oncologico no controlado	Clonidina	Si	Si
Boswell G	Plasma concentrations and disposition of clonidine following a constant 14-day epidural	1997		A	Epidural	Pacientes con cancer	Clonidina	SI	Si

	infusion in cancer patients								
Fitzgibbon D	Rebound hypertension and withdrawal associated with discontinuation of an infusion of epidural clonidine	1996	Reporte de caso	A	Epidural	Dolor oncológico	Clonidina	No	Si
Muller A	Cancer pain: beneficial effect of ketamine addition to spinal administration of morphine-clonidine-lidocaine mixture	1996	Serie de casos	A	Intratecal	Dolor oncológico	Clonidina, ketamina, Morfina, Lidocaina	No	No, en frances
Ricci	Continuous spinal analgesia in home care of oncologic pain	1995	Serie de casos	A	Intratecal	Dolor oncológico	Clonidina, Bupivacain, Droperidol, Morfina	Si	No, italiano
Faavre JV	Effect of clonidine on ICP and on the hemodynamic responses to nociceptive stimuli in patients with brain tumors	1995	RCT	A	IV	PIC	Clonidina	Si	No
Eisenach JC	Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group	1995	RCT	A	Epidural	Dolor oncológico, componente neuropatico	Clonidina, Morfina	Si	Si
Loriferne JF	Cephalic cancer pain controlled by intraventricular administration of morphine and clonidine	1995	Reporte de Caso	A	Intraventricular	Dolor oncológico faringe	Clonidina, morfina	Si	No, frances
Dickenson AH	Neurophysiology of opioid poorly responsive pain.	1994	Revisión	A	¿?	¿?	¿?	Si	No
Eisenach JC	Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I.	1989	Serie de casos/ Prospectivo controlado	A	Epidural	Dolor oncológico	Clonidina, morfina	Si	Si
Osipova NA	Klofelin as a component of general anesthesia and a means of postoperative	1989	Art en ruso	A	IV	Dolor POP	Clonidina	Si	No

	analgesia in cancer surgery								
Tenelia n DL	Failure of epidural opioid to control cancer pain in a patient previously treated with massive doses of intravenous opioid DL	1989	Reporte de caso	A	Oral y transdermica	Dolor oncologico/ Abstinencia	Clonidina HMF, MF, AL peridural	Si	No
Van Essen EJ	Intrathecal morphine and clonidine for control of intractable cancer pain. A case report.	1988	Reporte de Caso	A	Intratecal	Dolor oncologico	Clonidina, morfina	Si	Si
Coombs DW	Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain.	1986	Reporte de caso	A	Intratecal	Dolor oncologico	Clonidina, Hidromorfona	Si	Si
Kramers ES	Intrathecal D-Ala2-D-Leu5-enkephalin (DADL) restores analgesia in a patient analgetically tolerant to intrathecal morphine sulfate	1986	Reporte de Caso	A	Oral	Abstinencia en cambio de terapia	Clonidina, Morfina	Si	No
Coombs DW	Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine	1985	Reporte de caso	A	Intraventricular	Adenocarcinoma metastasico, dolor oncologico	Clonidina, morfina, DADLE	No	Si
Laugner B	Analgesia with an implanted device for repetitive intrathecal injections of morphine].	1985	Serie de casos?	A	Intratecal	Tolerancia	Clonidina, Morfina	Si	No, en frances

ANEXO 2

Análisis individual de artículos

Titulo	Intrathecal infusion of bupivacaine and clonidine provides effective analgesia in a terminally ill child
Autor	Whyte E
Año	2011
Revista	Pediatric Anesthesia 22 (2012) 173–175 a 2011
Tipo de Estudio	Reporte de Caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	3
Sexo	Masculino, 14kg
Dosis de Clonidina Inicial y Final	0,06mcg/k/h a 0.86mcg/k/h (0.3mg/dia)
Via de administración y mecanismo.	Intratecal catéter L3-L4
Medicamentos asociados	Bupivacaina 0.1% a 3ml /h
Indicación de clonidina	Persistencia de dolor irruptivo a pesar de altas dosis de AL intratecal y opioide sistémico
Tipo de dolor	Dolor pélvico y perineal, refractario a analgesia multimodal en altas dosis. Breakthrough pain. MTD 2mg/k 5 veces día, sufentanil 5,3mcg/k/hMDZ 142 mcg/k/h y Ketamina 2,1mg/k/h. Colocan cateter peridural con bupivacaina hasta dosis maximas, persistencia de dolor irruptivo. Colocan cateter intratecal L3-L4
Enfermedad oncológica	Rabdomiosarcoma
Resultado en dolor (si mala respuesta establecer la causa)	Adecuada respuesta, control de dolor irruptivo, no aparecen escalas de medición o grado de mejoría, pero lograron el alta
Duración de tratamiento con clonidina	1 semana
Complicaciones	Ninguna
Nivel de evidencia	

Título	Failed intrathecal analgesia following severe, terminal cancer pain.
Autor	Holmfred A
Año	2004
Revista	Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 793—797
Tipo de Estudio	Carta al editor, reporta caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	53
Sexo	Femenino
Dosis de Clonidina Inicial y Final	No especifica
Via de administración y mecanismo.	Intratecal T 11
Medicamentos asociados	Morfina, bupivacaina
Indicacion de clonidina	Desde el comienzo
Tipo de dolor	Dolor lumbar irradiado a la pierna
Enfermedad oncológica	Melanoma con masa compromiso subdural de L4-S5
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	No control adecuado, al parecer distribución inadecuado (en parches) del farmaco en la zona por compresion
Duración de tratamiento con clonidina	No especifica
Complicaciones	Inadecuado control de dolor
Nivel de evidencia	

Título	Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study
Autor	Hassenbusch SJ
Año	2002
Revista	Pain Medicine, Volumen 3, numero 2
Tipo de Estudio	Fase I/II
Numero de Pacientes	31, solo 6 con cancer y que habian recibido radioterapia sobre plexo nervioso braquial o lumbar, de los cuales slo 2 con dolor oncologico nociceptivo y los otros 4 dolor neuropatico secundario a enfermedad relacionada o radioterapia (expectativa de vida \geq 4 meses, Karnofsky \geq 50 , EVA $>$ 6)
Edad promedio	47
Sexo	11 H, 20 M
Dosis de Clonidina Inicial y Final	1mcg/h (24mcg/dia) hasta 50mcg/h o efectos advs, pero reajustaron porque no existía ningun beneficio analgésico por encima de 40mcg/h. Min 144 a max 1200mcg/dia (960mcg/dia)
Via de administración y mecanismo.	Synchromed infusion system, Medtronic. Cateter intratecal entre T7-T11, expectativa de vida \geq 4 meses, Karnofsky \geq 50 , EVA $>$ 6
Medicamentos asociados	Morfina oral estbael durante fases de titulación
Indicación de clonidina	Inadecuado control de dolor escala verbal digital de dolor $>$ 6 a pesar de opioides oral, intratecal, endovenoso transcutaneo y adjuvantes
Tipo de dolor	Dolor nociceptivo y dolor neuroparico
Enfermedad oncológica	No especifica
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Dolor controlado en fse de titulación: 73%, a 6 meses el 77% de pacientes con titulacion favrable , a largo plazo 45% de todos (59% de pacientes con titulacion favorable)
Duración de tratamiento con clonidina	Promedio 16,7 meses
Complicaciones	Efectos adversos Durante titulación en 7 pacientes en los que no se alcanzo a mejora dolor $>$ 50% por aparicion de efectos adv: hipertension sist sintomatica 13%(4), confusión 3%(1) letargia 3% (1), cefalea 3%(1) Efectos adversos durante mantenimiento 23%(5), con letargia 5%(1), malasia 5%(1), hipotension 9%(2), impotencia 5% (1), 325-650mcg/dia; hipotension
Nivel de evidencia	

Título	Epidural analgesia at end of life: facing empirical contraindications.
Autor	Exner HJ
Año	2003
Revista	(Anesth Analg 2003;97:1740 –2)
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	42
Sexo	Femenino
Dosis de Clonidina Inicial y Final	Clonidina 15mcg /h (360mcg/dia) con bolus de 7,5mcg Clonidina 21mcg/h (504mcg/dia) ambas efectivas
Via de administración y mecanismo.	Cateter peridural T7-T8
Medicamentos asociados	Ira etapa, cateter toracico: infusion de bupivacaína (0.175%) y clonidina (1.5 mg/L) usando PCA (infusión 10 mL/h; bolus, 5 mL) con adecuado control de dolor por 8 ss , hasta desplazamiento del cateter y cuadro de infección meningea. 2ndo etapa por cateter lumbar infusion (10 mL/h) de bupivacaina (0.5%) con clonidine (2.1 g/L) y morfina (1.6 g/L) con adecuado control de dolor
Indicación de clonidina	Dolor no notrolado con morfina IT 4mg/d
Tipo de dolor	Dolor abdominal, dolor lancinante bilateral de dermatomas plexo lumbosacro
Enfermedad oncológica	Carcinoma de colon y ileo metastasico a pubis, isquion, sacro, antecedente de Chron
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Control adecuado del dolor
Duración de tratamiento con clonidina	1era etapa 8ss 2nda etapa 4ss
Complicaciones	meningitis
Nivel de evidencia	

Título	Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review.
Autor	Walker SM
Año	2002
Revista	Anesth Analg 2002;95:674–715
Tipo de Estudio	RS, solo reporta estudio de Eisenach sobre clonidina y dolor crónico oncológico, por lo tanto se consideran el mismo
Numero de Pacientes	85
Edad promedio	57
Sexo	29% mujeres, 71% hombres
Dosis de Clonidina Inicial y Final	30 mcg/h
Via de administración y mecanismo.	Epidural PCA pump (PCA-CADD, Pharmacia Deltec, St. Paul, MN)
Medicamentos asociados	Morfina peridural de rescate
Indicación de clonidina	
Tipo de dolor	Dolor neuropático 36, 49 no neuropático
Enfermedad oncológica	Muy variado, colon, pulmón, cervix, mama, laringe, etc
Resultado en dolor (si mala respuesta establecer la causa)	Buena respuesta se definió como reducción de intensidad del dolor o en el requerimiento de morfina siempre y cuando el dolor se mantuviese constante o disminuyera. Clonidine (45% versus 21%) placebo. Mejor respuesta en subgrupo de dolor neuropático predominante (56% vs 5%). VAS pain score and morphine use both increased in 29% of clonidine-treated patients compared to 38% of placebo-treated patients. La intensidad del dolor no se presentó ni se comparó entre los grupos, solo se presentó entre el subgrupo de pacientes con dolor neuropático. Valorado por EVA y McGill, y req de morfina periural de rescate
Duración de tratamiento con clonidina	14 días
Complicaciones	Hipotensión 45% clonidina vs 11% placebo, severa en 2 pacientes con clonidina, en 1 con placebo. No hubo diferencias significativas en somnolencia ni otros eventos.
Nivel de evidencia	

Título	Management of progressive pain in a patient with intramedullary chordoma of the spine.
Autor	Cerda-Olmedo G
Año	2002
Revista	<i>The Clinical Journal of Pain</i> 18:128-131 © 2002
Tipo de Estudio	reporte caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	55
Sexo	masculino
Dosis de Clonidina Inicial y Final	27mcg/dia + morfina 4mg/dia no responde, cambian a AL mas opioide sin mejoría tampoco
Via de administración y mecanismo.	intratecal
Medicamentos asociados	Morfina
Indicación de clonidina	
Tipo de dolor	Dolor somatico y neuropatico
Enfermedad oncológica	Cordoma, compromiso de cuerpos vertebral L4 y S1, e invasión de canal lumbosacro
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	No responde, cambia a AL mas Opioide, tampoco responde. Solo responde a infusión intraventricular.
Duración de tratamiento con clonidina	15 dias
Complicaciones	ninguna
Nivel de evidencia	

Titulo	Intraventricular Administration of Morphine and Clonidine
Autor	Vranken JH
Año	2001
Revista	Anesthesiology: June 2001 - Volume 94 - Issue 6 - pp 1141-1143
Tipo de Estudio	Reporte de casos
Numero de Pacientes	2
Edad promedio	Caso 1: 60 Caso 2: 51
Sexo	Caso 1: Masculino Caso 2: Femenino
Dosis de Clonidina Inicial y Final	Caso 1: Clonidina 0,5mcg/h Caso 2: clonidina 0,05mcg/h con respuesta optima, hasta 0.1mcg/h
Via de administración y mecanismo.	Caso 1: intraventricular, Medtronic SynchroMed EL pump Caso 2: intraventricular
Medicamentos asociados	Caso 1: Morfina 50mcg/h intravent Caso 2: Morfina en titulación hasta 30mcg/h, por efectos adversos disminuyen a 20mcg/h e inician clonidina intravent
Indicación de clonidina	Caso 1: No control adecuado con morfina 50mcg/h Caso 2: Efectos adversos a el aumento de morfina intratecal a 3mcg/h y no control adecuado del dolor
Tipo de dolor	Caso 1: Neuritis facial por radiación, dolor neuropático Caso 2: Compresión del plexo braquial, dolor neuropático
Enfermedad oncológica	Caso 1: Carcinoma escamocelular Caso 2: Carcinoma ductal infiltrante con metastasis cerebral
Resultado en dolor (si mala respuesta establecer la causa)	Caso 1: Adecuado, control absoluto eva 2/10 Caso 2: mejoría de dolor a las 12h EVA
Duración de tratamiento con clonidina	Caso 1: 3 meses Caso 2: no específica
Complicaciones	Caso 1: ninguna Caso 2: sedación leve transitoria
Nivel de evidencia	

Titulo	When all else fails: stepwise multiple solutions for a complex cancer pain syndrome
Autor	Mercadante S
Año	1999
Revista	Support Care Cancer (1999) 7:47–50
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	65
Sexo	Femenino
Dosis de Clonidina Inicial y Final	75mcg/dia-150mcg/dia
Via de administración y mecanismo.	Intratecal L3-L4
Medicamentos asociados	Bupivacaina 12,5mg, morfina 20mg por lo que inician clonidina, luego de seguir aumentando clonidina añaden nesotigmina 50mcg/dia
Indicación de clonidina	Dolor no controlado con morfina 20mg/d intratecal y bupri 12,5mg/dia
Tipo de dolor	Dolor somatico incidental y neuropatico en mimbros inferior izq
Enfermedad oncológica	Cancer cervix
Resultado en dolor (si mala respuesta establecer la causa)	Control adecuado por una 10 días, luego por persistencia dolor añaden neostigmina 50mcg/dia, controlando dolor por un mes
Duración de tratamiento con clonidina	Mas de un mes, no especifica
Complicaciones	Secundaris a clonidina ninguna, a los otros si
Nivel de evidencia	

Titulo	Plasma concentrations and disposition of clonidine following a constant 14-day epidural infusion in cancer patients
Autor	Boswell G
Año	1997
Revista	CLINICALTHERAPEUTICS VOL.19, NO. 5, 1997
Tipo de Estudio	Ensayo clinico controlado
Numero de Pacientes	31, pero solo 21 alcanzaron a completar el estudio
Edad promedio	Adultos, no especifica
Sexo	H y M no cuantificados
Dosis de Clonidina Inicial y Final	30mcg/h (720mcg/dia)
Via de administración y mecanismo.	Peridural, CADD-l@ pump, Sims Deltec, Inc aparte de un bomba CADD-PCA@ pump, Sims Deltec, Inc que era de morfina
Medicamentos asociados	Morfina peridural en bolus
Indicación de clonidina	No especifica
Tipo de dolor	Dolor oncologico intratable por debajo del dermatoma C4 (definido como dolor no controlado con morfina 100mg iv dia, o 20mg pridural dia, o no controlado e intolerancia a el manejo opioide)
Enfermedad oncológica	No especifica
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	No habla de respuesta al dolor, solo de valores plasmaticos
Duración de tratamiento con clonidina	15 dias
Complicaciones	Plasma concentrations for the majority of patients were within the range 1.15 to 3.16 ng/mL on day 8 and 1.00 to 3.07 ng/mL on day 15. Calculated total body clearance for the majority of patients was within the range 158 to 435 mL/min on day 8 and 163 to 388 mL/min on day 15
Nivel de evidencia	

Titulo	Rebound hypertension and withdrawal associated with discontinuation of an infusion of epidural clonidine
Autor	Fitzgibbon D
Año	1997
Revista	Anesthesiology 1996
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	49
Sexo	Hombre
Dosis de Clonidina Inicial y Final	20mcg/h-30mcg/h
Via de administración y mecanismo.	Epidural peridural T8-T9
Medicamentos asociados	Bupivacaina 0,125% (3mg/h o 72mg/dia) – morfina (2,8mg/dia) peridural
Indicación de clonidina	Dolor refractario a bloqueo celiaco, no controlado con Bupivacaina 0,125% (15mg/h o 360mg/dia) – morfina (11,5mg/dia) peridural
Tipo de dolor	Dolor abdominal irradiado a la espalda
Enfermedad oncológica	Adenocarcinoma de pancreas
Resultado en dolor (si mala respuesta establecer la causa)	Bueno, reducción de dosis de opioide y anestésico local peridural
Duración de tratamiento con clonidina	2 semanas
Complicaciones	Hipertension refleja por suspensión/retiro de cateter
Nivel de evidencia	

Título	Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group
Autor	Eisenach JC
Año	1995
Revista	<i>Pain</i> , 61(1995)391-399
Tipo de Estudio	Ensay clinico
Numero de Pacientes	85
Edad promedio	57
Sexo	29% mujeres , 71 % hombres
Dosis de Clonidina Inicial y Final	30 mcg/h
Via de administración y mecanismo.	Epidural PCA pump (PCA-CADD, Pharmacia Deltec, St. Paul, MN)
Medicamentos asociados	Morfina peridural de rescate
Indicación de clonidina	Dolor severo localizado debaje de dermatoma cervicales a pesar de morfina >100mg/dia sistemicos (oral o IV) o morfina >20mg/dia epidural o equivalentes y dolor severo con menores dosis e morfina, dosis limitada por efectos adversos.
Tipo de dolor	Dolor predominio neuropatico 36, 49 no neuropático
Enfermedad oncológica	Muy variado, colon, pulmon, cervix, mama, laringe, etc
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Buena respuesta s definio como reduccion de intensidad del dolor o en el requerimiento de morfina siempre y cuando el dolor se mantuviese constante o disminuyera. . Clonidine (45% versus 21%) placebo. Mejor respuesta en subgrupo de dolor neuropático predominante (56% vs 5%). VAS pain score and morphine use both increased in 29% of clonidine-treated patients compared to 38% of placebo-treated patients. La intensidad del dolor no se presento ni se comparó entre los grupos, solo se presento entre el subgrupo de pacientes con dolor neuropático. Valorado por EVA y McGill, y req de morfina periural de rescate
Duración de tratamiento con clonidina	14 días
Complicaciones	Hipotension 45% clonidina vs 11% placebo, severa en 2 pacientes con clonidina, en 1 con placebo. No hubo diferencia significativas en somnolencia ni otros eventos.
Nivel de evidencia	

Título	Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: phase I.
Autor	Eisenach JC
Año	1989
Revista	Anesthesiology 71
Tipo de Estudio	Ensayo clinico
Numero de Pacientes	9
Edad promedio	54
Sexo	M5 H4
Dosis de Clonidina Inicial y Final	100-300mcg 400-600mcg 700-900mcg administrado en bolos diarios, incremento diario de 100mcg
Via de administración y mecanismo.	Peridural lumbar
Medicamentos asociados	Morfina IV en PCA
Indicación de clonidina	Dolor no controlado con opioide oral o epidural
Tipo de dolor	Somatico 6, neuropatico 2, visceral 1
Enfermedad oncológica	Cancer metastasico: Ca de mama 4, pulmon 2, melanoma 1, timoma 1 , cervix 1
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Respuesta favorable (disminución de EVA) en todos los pacientes
Duración de tratamiento con clonidina	Varios dias, mayor a 3, pero no especifica
Complicaciones	No existio. Dsiminución de TA y FC , tambien sedación que no requirieron manejo
Nivel de evidencia	

Titulo	Intrathecal morphine and clonidine for control of intractable cancer pain. A case report.
Autor	Van Essen EJ
Año	1988
Revista	
Tipo de Estudio	
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	
Sexo	
Dosis de Clonidina Inicial y Final	
Via de administración y mecanismo.	intratecal
Medicamentos asociados	clonidina
Indicación de clonidina	Tolerancia morfina, dolor
Tipo de dolor	dolor oncologico intratable
Enfermedad oncológica	
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Buena
Duración de tratamiento con clonidina	3 meses
Complicaciones	ninguna
Nivel de evidencia	

Titulo	Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine
Autor	Coombs DW
Año	1985
Revista	Anesthesiology
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	52
Sexo	Mujer
Dosis de Clonidina Inicial y Final	1. 300mcg bolo intratecal 2. Infusion 300mcg/dia con morfina intratecal 3. Infusión 600mcg/dia con morfina
Via de administración y mecanismo.	Intratecal L1-L2, con bomba Infusaid implantable reservorio de 400
Medicamentos asociados	2. Morfina 2mg/dia intratecal 3. morfina 10 mg día
Indicación de clonidina	Dolor no controlado con morfina 30mg/d intratecal mas Metadona 120mg dia VO
Tipo de dolor	Dolor oncologico con componente neuropático
Enfermedad oncológica	Adenocarcinoma de colon metastasico, lesión sacra
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	1. mejoría EVA >50% 2. mejoría de EVA y disminución de opioide sistémico 3. Mejoría de EVA
Duración de tratamiento con clonidina	1. 1 dia 2. 27 días 3. 14 días
Complicaciones	1. sedación e hipotensión transitoria 2. Ninguna 3. Dolor no controlado a las 2 ss,
Nivel de evidencia	

Titulo	Spinal analgesia for advanced cancer patients: An update
Autor	Mercadante S
Año	2012
Revista	Critical Reviews in Oncology/Hematology 82 (2012) 227–232
Tipo de Estudio	Revisión sistemática
Numero de Pacientes	No especifica
Edad promedio	no
Sexo	no
Dosis de Clonidina Inicial y Final	no
Via de administración y mecanismo.	n
Medicamentos asociados	Opioides
Indicación de clonidina	Dolor oncologico intratable
Tipo de dolor	
Enfermedad oncológica	no
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Hace referencia a dos articulos que ya tenemos, hassenbuch y eisenach, alguno beneficio mas marcado en pacientes con componente de dolor neuropatico
Duración de tratamiento con clonidina	
Complicaciones	Cambios en niveles de presión arterial que pueden ser preocupantes.
Nivel de evidencia	

Titulo	Continuous tunnelled femoral nerve block for palliative care of a patient with metastatic osteosarcoma
Autor	Pacenta
Año	2010
Revista	<i>Anaesth Intensive Care</i> . 2010 May ; 38(3): 563–565.
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	18
Sexo	M
Dosis de Clonidina Inicial y Final	0.2% ropivacaine (20mg/h) and 4 µg/mL clonidine (40mcg/h) 10 mL/h
Via de administración y mecanismo.	Cateter Femoral ecoguiado tunelizado, CADD-Prizm® Variable Infusion Profile Ambulatory Infusion Pump, Model 6101
Medicamentos asociados	Ropivacaina 0,2%, parche de lidocaina para region posterior de la rodilla
Indicación de clonidina	Dolor irruptivo en pierna izquierda, no controlado con PCA de fentanilo
Tipo de dolor	Dolor irruptivo muslo izquierdo encima de la rodilla
Enfermedad oncológica	Osteosarcoma femoral metastasico
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Buena, Control de dolor absoluta, no reportan modo de evaluacion
Duración de tratamiento con clonidina	88 dias
Complicaciones	Ninguna
Nivel de evidencia	

Titulo	Positive effect of regional analgesia (RA) in terminal stage paediatric chondrosarcoma: A case report and the review of the literature
Autor	Queinnec M
Año	1999
Revista	Pain 83 (1999) 383±385
Tipo de Estudio	Reporte e caso mas revision
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	10
Sexo	fem
Dosis de Clonidina Inicial y Final	28 dias clonidine (0.002 mg/kg per day) clonidine (0.003 mg/kg per day)
Via de administración y mecanismo.	Epidural lumbar
Medicamentos asociados	28 dias morphine (2± 2.5 mg/kg per day), bupivacaine (0.7±1.2 mg/kg per day) morphine (1.7 mg/kg per day), bupivacaine (0.5 mg/kg dia)
Indicación de clonidina	Inadecuado control de dolor acompañado de efectos adversos a opioides
Tipo de dolor	Dolor somatico y neuropatico en pelvis y MII, región S1
Enfermedad oncológica	Condrosarcoma pelvico
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	Control adecuado del dolor
Duración de tratamiento con clonidina	65 dias
Complicaciones	Absceso puero del cateter
Nivel de evidencia	

Titulo	The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine
Autor	Tumber
Año	1998
Revista	
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	1
Edad promedio	48
Sexo	M
Dosis de Clonidina Inicial y Final	1- clonidine (1176 mcg/day) 2- clonidine at 1117 mcg/day 3- clonidine (at a rate of 745 mcg/day 4- clonidina 545mcg/dia
Via de administración y mecanismo.	Intratecal con pumta en T12
Medicamentos asociados	1- morphine (90 mg/day), bupivacaine (93 mg/ day) 2- descontinua morfina por hiperalgesia inducida por opioides, dejan bupivacaine 93 mg/day and clonidine at 1117 mg/day 3- somnolienica diurnal y debilidad MsIs, se disminuye bupivacaine to a rate of 62 mg/day, and clonidine (at a rate of 745 mcg/day) 4- por persistencai de bloqueo motor que impedia la marcha, y reaparición de dolor, se reinicia morfina 8mg/dia, Alternado con PCA bupi 1,5mg cada 30 min 5- 2 ss después, patient was receiving bupivacaine 44 mg/day (2.3 mg/ml), clonidine 545 mg/day (28.4 mg/ml) and morphine 9.6 mg/ day (0.5 mg/ml)
Indicación de clonidina	No especifica, se coloco de inicio
Tipo de dolor	Somtico y neuropatico
Enfermedad oncológica	Cordoma sacro
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	1. buena 2. hiperalgesia por opioides 3. buena y en disminución de dosis 4. buena valorado por EVA <4
Duración de tratamiento con clonidina	3 meses
Complicaciones	Debilidad miembros inferiores y somnolienica diurna

Título	Spinal granuloma in a patient receiving a spinal infusion of morphine and clonidine
Autor	Abejon
Año	2009
Revista	Rev española de anestesiología
Tipo de Estudio	Reporte de caso
Numero de Pacientes	
Edad promedio	
Sexo	
Dosis de Clonidina Inicial y Final	
Via de administración y mecanismo.	
Medicamentos asociados	
Indicación de clonidina	
Tipo de dolor	
Enfermedad oncológica	
Resultado en dolor (si mala respuesta establecer la causa)	
Duración de tratamiento con clonidina	
Complicaciones	Granuloma de punta del cateter
Nivel de evidencia	

Titulo	Efficacy and safety of epidural catheters in ambulatory terminal cancer patients. Case reports
Autor	Mejia-Terrazas
Año	2009
Revista	Revista Mexicana de Anestesiologia, 32 (3), pp. 186-190
Tipo de Estudio	Serie de casos
Numero de Pacientes	16 (solo 1 con clonidina)
Edad promedio	
Sexo	
Dosis de Clonidina Inicial y Final	
Via de administración y mecanismo.	epidural
Medicamentos asociados	Bupivacaina 0,125%
Indicación de clonidina	
Tipo de dolor	
Enfermedad oncológica	
Resultado en dolor (si mala rspuesta establecer la causa)	
Duración de tratamiento con clonidina	
Complicaciones	
Nivel de evidencia	