

LA CLONIDINA COMO PREMEDICACION ANESTESICA EVALUACION CLINICA

Prof. José Luiz Gomes de Amaral

Disciplina de Anestesiología

Hospital Sao Paulo-Escuela Paulista de Medicina Sao Paulo - Brasil

Dr. Víctor Ignacio Espinoza Arangueren

Departamento de Anestesiología

Hospital Guillermo Almenara Irigoyen I.P.S.S.

Lima - Perú

INTRODUCCION

La clonidina, agente anti-hipertensivo alfa-2-agonista ha sido aplicado en la medicación pre-anestésica con la finalidad de atenuar la repuesta neuro-endócrino-metabólica al stress anestésico-quirúrgico, reducir el consumo intraoperatorio de agentes anestésicos y favorecen la estabilidad hemodinámica trans-operatoria(1).

Por otro lado, algunos efectos colaterales, como la hipotensión y la bradicardia, limitan su empleo(2). El presente estudio tiene la finalidad de demostrar los efectos de la clonidina como premedicación anestésica en la sedación, en el consumo intraoperatorio de anestésicoa y post-operatorio de analgésicos, así como su influencia sobre la actividad cardiocirculatoria intra-operatoria

CASUISTICA Y METODO

En este estudio fueron incluidos 20 pacientes bajo los cuidados de la disciplina de anestesiología de la ESCUELA PAULISTA DE MEDICINA (EPM), adultos (entre 18 y 65 años) de ambos sexos, sin anomalías clínicas significativas (estado clínico I o II de la ASA) y candidatos a cirugías de porte medio.

No habiendo contraindicación a la clonidina (uso de antidepresivos tricíclicos, hipovolemia, enfermedad del nodo sinusal o bloqueo átrio-ventricular) (3) (4), estos pacientes fueron aleatoriamente divididos en 2 grupos de 10. Estos fueron caracterizados por la medicación pre-anestésica: En el grupo I fue administrado clonidina (4.5 ugr/Kg VO) y en el grupo II, diazapam (0.2 mg/Kg VO), 90 minutos antes del inicio previsto para la operación.

La inducción fue realizada con etomidato 0,3 mg/Kg o Tiopental sódico 7 mg/Kg asociados a fentanyl 3-4 ugr/Kg y al pancuronium 0,15 mg/Kg. La anestesia fue mantenida con isoflurano y óxido nítrico

al 50%, según fuera necesario bolos de fentanyl se administraron a fin de mantener plano anestésico adecuado. Al final de los procedimientos, se interrumpio la aplicación de los anestésicos en cuanto el bloqueo neuromuscular fue antagonizado con la asociación atropina-neostigmina.

Las variables estudiadas en estos pacientes fueron:

- Período pre-anestésico: Grado de sedación; (1, vigil/ansioso; 2, vigil/tranquilo; 3, somnoliento; 4, despertable de ser despertado); presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC) después de la administración de la droga testada, cada 30 minutos hasta el inicio de la cirugía.
- Período intraoperatorio: PA y FC a cada minuto después de la inducción hasta los 5 minutos después de la intubación: consumo intraoperatorio de isoflurano y fentanyl; PA Y FC durante la cirugía cada 5 minutos.
- Período post-operatorio inmediato (12 horas): PA y FC postoperatorias; analgesia residual (grado 1, ausencia de dolor; 2, dolor leve; 3, dolor moderado; 4, dolor intenso); consumo de analgésico y sedación post-operatoria.

Para el analisis estadístico se usaron los siguientes tests: ANOVA y T de student para la PA y FC. Para valorar la sedación y la analgesia se usaron los tests de Friedman y Mann-Whitney, estas mismas pruebas fueron usadas para estudiar el consumo de anestésicos.

RESULTADOS

Los datos generales de los pacientes (edades, pesos, sexos y tipos de cirugías) fueron similares en ambos grupos segun vemos en las tablas 1 y 2.

- Período pre-operatorio: No hubo cambios significativos de la PAM Y FC dentro de cada grupo y entre ellos, tabla 3 y tabla 4. El nivel de sedación

TABLA 1
CLONIDINA PREMEDICACION ANESTESICA
DATOS GENERALES

PAC.	EDAD	SEXO	PESO(Kg)	TIPO CIRUGIA
1	72	M	65	RETINOPEXIA
2	30	M	82	RETINOPEXIA
3	59	F	40	HISTERECTOMIA
4	51	M	92	LARINGECTOMIA
5	34	M	75	OSTEOSINTESIS
6	58	M	67	PROT.TOTAL DE CADERA
7	32	M	55	OSTEOSINTESIS
8	42	M	72	TIMPANOPLASTIA
9	20	F	45	TIRODECTOMIA
10	33	F	60	MINILAPARATOMIA

TABLA 2
CLONIDINA PREMEDICACION ANESTESICA
DATOS GENERALES

PAC.	EDAD(2)	SEXO	PESO(Kg)	TIPO CIRUGIA
1	58	M	60	EXE. Ca. BASCELULAR
2	36	F	55	HISTERECTOMIA
3	46	F	65	HISTERECTOMIA
4	52	F	99	HERNIOPLASTIA
5	31	F	73	URETROILEOCISTOS
6	20	F	60	Tx. DE CORNEA
7	70	M	68	PROTESIS TOTAL DE RODILLA
8	47	M	65	TIMPANOPLASTIA
9	39	F	60	LAPARATOMIA EXPLORADORA
10	56	M	66	RETINOPEXIA

TABLA 3
CLONIDINA PREMEDICACION ANESTESICA
Frecuencia cardíaca pre-operatoria

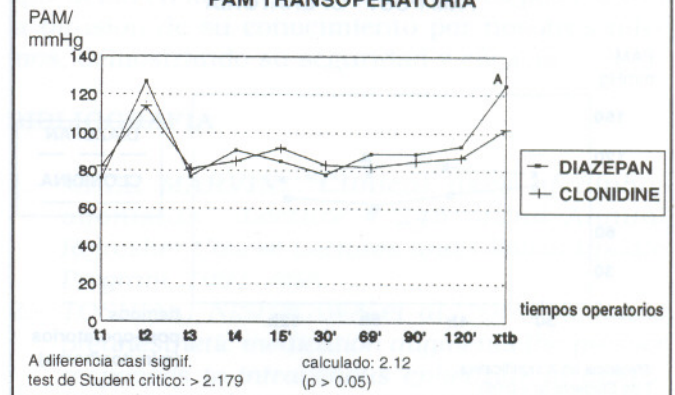
	PRE	30'	60'	90'
Clonidina M	70	67	70	67
DS	9.8	10.4	9.9	12.4
Diazepan	75	76	75	72
DS	11.7	11.7	12.6	12.3

Pre: antes de administrar la droga
30' : 30 minutos luego de droga testada
60' : 60 minutos luego de droga testada
90' : minutos luego de droga testada
Análisis de Varianza y test de Student

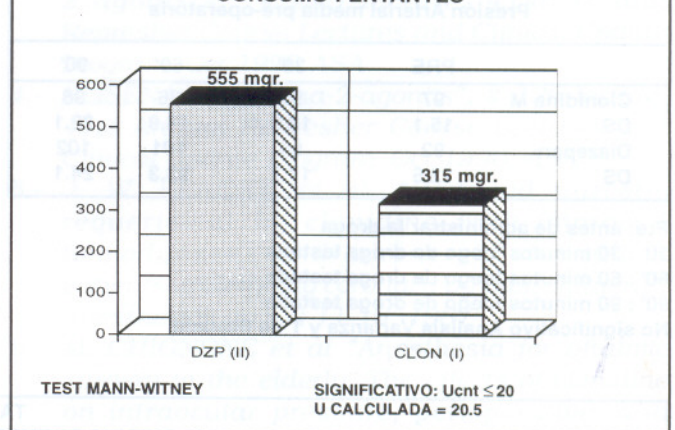
en todos los tiempos pre-operatorios.

b) Período intra-operatorio: La PAM durante la intubación fue alta significativamente dentro de ambos grupos y entre ellos fue similar; durante la extubación el alza de la PAM fue significativa en el grupo II, al comparar grupo I y II en este tiempo la diferencia fue casi significativa gráfica 1. Los cambios de la FC no mostraron diferencia significativa. En cuanto al consumo de anestésicos, la dosificación total de fentanyl fue mayor en el grupo II, la diferencia fue casi significativa, gráfica 2. No hubo cambios significativos en el consumo de isoflurane, 4 pacientes

GRAFICA 1
CLONIDINA COMO PREMEDICACION
PAM TRANSOPERATORIA



GRAFICA 2
CLONIDINA PREMEDICACION ANESTESICA
CONSUMO FENTANYLO



del grupo II usaron droperidol.

c) Período post-operatorio: La PAM y FC no representaron variaciones significativas dentro de cada grupo; al comparar ambos grupos, la PAM y FC en el grupo II fue mayor que la del grupo I entre las 8 y 12 horas después de la cirugía gráficas 3 y 4. Al comparar el nivel de sanación después de la operación no encontramos diferencias dentro de cada grupo. Al comparar el grupo I y II notamos que el paciente estuvo más sedado en el grupo I durante los primeros tiempos del post-operatorio, tabla 5. En cuanto a la intensidad del dolor post-operatorio no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos pero al observar el consumo de los analgésicos, ocho (8) pacientes del grupo II precisaron diclofenac IM contra solo tres (3) del grupo I, 2 pacientes del grupo II precisaron además de meperidina contra ninguno del grupo I, tabla 6.

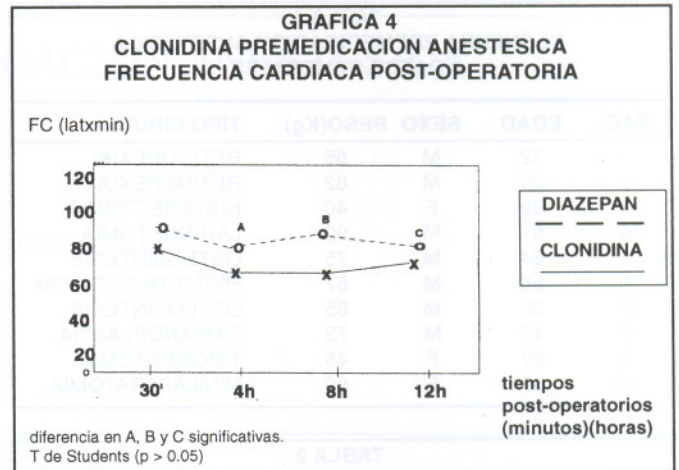
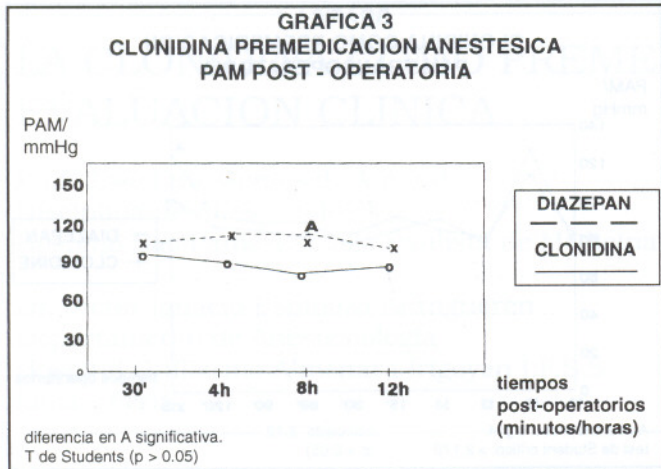


TABLA 4
CLONIDINA PREMEDIACION ANESTESICA Presión Arterial media pre-operatoria

	PRE	30'	60'	90'
Clonidina M	97	93	86	98
DS	15.1	13.5	18.9	22.1
Diazepan	92	94	101	102
DS	12.6	17.7	23.3	24.1

TABLA 5
PREMEDIACION CON CLONIDINA Sedación Post-operatoria

GRUPO	(T)	30 - 60'	90-120'	3-6 h
Clonidina	M	4.29°	3.20	3.46°
DS		0.99	0.79	0.78
Diazepan	M	3.29°	3.10	3.20
DS		0.99	0.88	1.14

Pre: antes de administrar la droga
30' : 30 minutos luego de droga testada
60' : 60 minutos luego de droga testada
90' : 90 minutos luego de droga testada
No significativo Analisis Varianza y T de Student

(T) : tiempos después de cirugía
° : p (0.05 significativo)
(Mann-Whitney)

TABLA 6
CLONIDINA PREMEDIACION ANESTESICA CONSUMO ANALGESICO POST-OPERATORIO

PACT.	CLONIDINA		DIAZEPAM	
	DICLOFENAC (IM) ^{mg}	MEPERIDINA (IM/EV) ^{mg}	DICLOFENAC (IM) ^{mg}	MEPER (IM/EV) ^{mg}
1			75	
2			75/75	
3			75	
4			75	
5			75	50 IM
6	75/75			
7			75	
8	75		75	
9	75		75	
10				20 EV

DISCUSION

Aunque no obtuvimos resultados estadísticos significativos, la tendencia al menor consumo de fentanyl en el número pequeño de casos comprendidos en este estudio; algo similar podemos decir de la diferencia de PAM durante la extubación (5) (6).

Debemos notar que no hubo diferencia en la calidad de sedación producida por ambos agentes (Clonidina y diazepam) de igual manera no se reportaron efectos adversos con ninguna de las dos drogas. El efecto analgésico de la clonidina puede postularse como una interrelación entre las vías noradrenergicas y opioides a nivel del SNC espe-

cialmente en el sistema límbico, donde se ha mostrado la existencia de estas dos vías; así en el hipocampo del conejo se ha descubierto terminaciones adrenérgicas que a su vez tienen receptores Kappa en su membrana, con función inhibitoria similar al receptor alfa-2 presináptico (lugar de acción de la clonidina). Es decir que ambos tipos de drogas (adrenérgicas y opiodes) actúan sobre ciertas vías relacionadas al dolor (7).

Por otro lado existen observaciones que indican que las vías descendentes bulboespinales serotoninérgicas, están envueltas en el sistema neural inductor de la transmisión nociceptiva aferente; este sistema al parecer puede ser estimulado tanto por la morfina como por la clonidina, explicando así otro mecanismo de acción de los alfa dos agonistas (8)

A nivel periférico, tanto los alfa 2 agonistas como el isoflurano inhiben la neurotransmisión nociceptiva mediada por la sustancia P (medula espinal de ratas), probablemente por hiperpolarización de la membrana mediado por estos dos agentes, aunque por mecanismos distintos. La supresión de la neurotransmisión a este nivel puede ser un componente de la analgesia y anestesia asociada entre un anestésico general volátil y los alfa 2 agonistas (9).

Otros efectos deseables por nosotros son la atenuación de la respuesta de las hormonas de stress (HAD, cortisol, HC, etc), acción que se realiza a través de la supresión de la actividad simpático adrenal (10) (11). Últimamente se ha reportado un efecto diurético de la clonidina al parecer mediado por un factor natriuretico atrial liberado por el corazón (12).

Existen datos limitados y controversiales concernientes a los efectos respiratorios de la clonidina en humanos, con respecto a si producen hipoxemia o depresión ventilatoria (13) (14) (15) (16) (17).

Pese a que el grado de dolor post-operatorio fue igual en ambos grupos, el grupo II consumió más analgésicos; esta diferencia puede haber sido ocasionada por un efecto aleatorio de nuestra metodología en la toma de datos.

Esta revisión de nuestros resultados y las de otros investigadores (2) (9), sugieren que la clonidina podría llegar a ser un componente importante de la premedicación, en un futuro cercano, especialmente en el grupo de pacientes hipertensos de conocida labilidad cardiovascular en el periodo peri-operatorio (Anestesia Alpina).

La industria farmacéutica está ahora en la búsqueda de nuevos alfa 2 agonistas que pueden producir "anestesia" y este hecho incluso se ve revertido por el desarrollo de alfa 2 antagonista.

El futuro de las investigaciones dependen de su aplicación en la práctica, y esto solo es posible con la difusión de su conocimiento por nosotros mismos, demostrando su seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- MAZE MARVIN. "Clinical uses of alpha-agonists". Lecture # 245. 42nd Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program. 1991. ASA
- 2.- TOSHIKI NISHIKAWA et al. "Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients". *Anesthesiology* 74: 705-710, 1991
- 3.- FLACKE MD "Opioid anesthesia and the alpha-2 agonists". # 235 lecture. 41st Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program. Oct 1990. ASA
- 4.- ELISENACH. "Alpha-2-agonists". # 126 lecture. 41st Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program. Oct 1990. ASA
- 5.- J. W. FLACKE et al. "Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery". *Anesthesiology* 67: 11-19; 1987
- 6.- M. CHIGNONE et al "Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly. The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative, and anesthetic requirement". *Anesthesiology* 68: 707-716; 1988
- 7.- R JACJISH et al. "Characterization of opioid receptors modulating noradrenergic release in the hippocampus of the rabbit" *Journal of Neurochemistry* 46, 6: 1802-1810; 1986
- 8.- M. T. LIN et al "Serotonergic mechanisms of beta-endorphin and clonidine induced analgesia in rat" *Pharmacology* 29: 323-328; 1980
- 9.- N. T. SAVOA et al. "Isoflurane and alpha-2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord". *Anesthesiology* 75: 489; 1991
- 10.- C. LUNDS et al "Comparison of effects of extradural clonidine with those of morphine on post-operative pain, stress responses, cardiopulmonary function and motor and sensory block" *British journal of anaesthesia* 63: 516-519; 1989
- 11.- J. POUTTU et al. "Oral premedication with clonidine effects on stress responses during general anesthesia". *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 31: 730-734; 1987
- 12.- L. PAN et al. "Is clonidine induced iduresis

mediated by atrial natriuretic factor" *Endocrinology* 123;3: 1259-1263; 1988

13.-C. PENON et al. "Ventilatory effects of epidural clonidine" *Anesthesiology* 71, # 3A-A649; 1989

14.-J C. Elisenach et al. "Intravenous clonidine produces hypoxemia. *Anesthesiology* 87, # 3A-A49; 1987

15.-M. F. DE KOCK. "Intravenous clonidine does not

promote hypoxemia and platelet aggregation in man". *Anesthesiology* 73, #3A-A315; 1990

16.-BAILEY et al. "Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine in humans". *Anesthesiology* 74,1: 43-48; 1991

17.-DAN BENHAMOV, Md et al. "Ventilatory effects of premedication with clonidine". *Anesth Analg* 73: 799-803; 1991

