

14344

MEDICACION PREANESTESICA CON CLONIDINA

Drs. Montalvo Amparo*; Muñoz Darwin**; Pareja Marjori***;
Vallejo Alicia***; Quezada Lola***

RESUMEN

Clonidina, droga alfa-2-adrenérgica actúa en receptores de la médula oblongada, presinápticamente en las terminaciones nerviosa periféricas y receptores a nivel central para causar una reducción de la actividad del sistema nervioso simpático.

Está usándose como premedicación para proveer sedación y ansiólisis y mejorar las cualidades de la inducción, mantenimiento y recuperación de la anestesia.

INTRODUCCION

El objetivo de la premedicaciones proporcionar sedación y ansiólisis mejorando las cualidades de la inducción, mantenimiento y recuperación de la anestesia. La premedicación ideal debe ser oral, no emética y analgésica.

Debe minimizar los efectos de los agentes inductores y proporcionar estabilidad cardiovascular y no causar depresión respiratoria. (1)

La premedicación con clonidina produce una significativa reducción de la ansiedad, comparada con la premedicación estandar con benzodiazepinas.

Existe una ligera disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca, sin embargo hipotensión persistente en el período post-operatorio no se produce a las dosis rutinarias; es decir, inferiores a 0.3 mg.

MECANISMO DE ACCION

Se está considerando el importante efecto agonista alfa 2 adrenérgico de la clonidina para la premedica-

ción. Su acción central reduce la actividad simpática produciendo sedación, ansiólisis, disminución de secreciones, reducción de los requerimientos de agentes anestésicos y mejora la estabilidad cardiovascular en el período perioperatorio. Recientemente la clonidina ha mostrado tener un potencial efecto analgésico cuando se administra por vía extradural o intratecal.

El efecto sedativo de la clonidina resulta del efecto inhibitorio de la actividad espontánea y evocada del Sistema Central monoaminérgico involucrado en la modulación del sueño y la alerta cortical. Este efecto es mediado por los receptores alfa 2 adrenérgicos y se observa luego de la administración de agonistas alfa 2 adrenérgicos selectivos, como son el azepexole o dexmedetomidine y antagonizados por los receptores agonistas alfa 2 adrenérgicos como es el idazoxan. (9).

Evidencias recientes han demostrado que las propiedades analgésicas de la clonidina son atribuibles al mecanismo alfa 2 adrenérgico central, mientras que los cambios cardiovasculares están causados por una combinación de los efectos centrales en receptores alfa 2 y periféricos alfa 1 y 2. Los efectos alfa 2 adrenérgicos, son más pronunciados con dosis pequeñas, mientras que con grandes dosis predomina los efectos alfa 1. El efecto ansiolítico se explicaría por diferentes grados de efectos combinados sobre los receptores alfa.

En adultos las drogas anticolinérgicas están siendo prescritas de rutina, pero se dan IV si existen indicaciones específicas. Las drogas con actividad agonista alfa 2 adrenérgica en los receptores de la médula oblongada y receptores presinápticos y periféricos de nervios terminales, causan reducción de la actividad del Sistema Nervioso Simpático. Efecto que puede ser antago-

* Anestesióloga "Hospital Carlos Andrade Marín" (IESS—Quito).

** Médico Residente "Hospital Eugenio Espejo" (Cirugía Cardiotorácica)

*** Médicos Residentes Postgrado de Anestesia Universidad Central del Ecuador, Quito.

nizado por drogas alfa adrenérgicas antagonistas.

Trabajos previos de Wing, Reid y Hamilton (1,6,7, 36) demostraron una reducción del 10 al 15 o/o de la presión sistólica y diastólica en individuos normotensos, luego de una dosis media de 0.3 mg. El efecto hipotensor máximo se observa entre los 60 y 90 minutos luego de la administración oral, con grandes dosis los efectos hipotensivos pueden persistir e imposibilitar el uso de clonidina como droga de rutina perioperatoria. Sin embargo la bradicardia observada a la dosis de 0.3 mg no requiere tratamiento.

Además la clonidina es un adyuvante en anestesia, su uso debe ser seleccionado y cuidadoso. A dosis de 0.2 mg no tiene un importante efecto sobre la presión arterial y frecuencia cardíaca a diferencia de los benzodiazepínicos, y la ansiólisis fue superior. Su uso debe ser cuidadoso en pacientes con limitada reserva miocárdica. (6,7). Los fármacos simpaticomiméticos troncoencefálicos actúan estimulando a ese nivel los receptores adrenérgicos alfa. La clonidina es un estimulador adrenérgico alfa 2, con una vida media de 12 a 24 horas. La reducción de la presión arterial es debida a la estimulación adrenérgica central en el troncoencefálico.

CONDICIONES ANESTESICAS

Se ha comprobado en estudios experimentales que la administración de clonidina reduce las necesidades de la anestesia entre 40 y el 60 o/o la administración crónica las reduce solamente en el 10 - 20 o/o.

Cabe recalcar que entre sus efectos benéficos la clonidina también atenúa la taquicardia en respuesta a la intubación, así como también el incremento de presión arterial. La Taquicardia puede causar isquemia miocárdica en el paciente predispuesto, ya que el incremento de la frecuencia cardíaca en respuesta a la intubación se reduce substancialmente con los agonistas adrenérgicos, lo que beneficiaría a los pacientes con riesgo de isquemia miocárdica.

Otra de las ventajas del uso de la clonidina es la analgesia central por el mecanismo antes explicado, la incidencia de vómito post-operatorio no se modifica.

Se descubrió que esta droga disminuye la dosis de hipnosis del Tiopental. La clonidina disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) de los anestésicos inhalatorios y puede también reducir los requerimientos de opiáceos en la anestesia a base de estos fármacos. La vida media de eliminación de la clonidina es de 7 a 12 horas por lo general cuando se administra por vía oral. (19,20,21,26,28,29,30,31,32,33,34,35, 36,37,38,39).

El más importante descubrimiento de la clonidina se basa en cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca (1,6) en el período preanestésico causa una reducción significativa de la presión arterial media, sistólica y diastólica, pero ésta no provoca síntomas

subjetivos en el paciente supino.

HIPOTENSION CONTROLADA

A dosis de 0.6 mg 2 horas antes de la cirugía está siendo utilizada para potencializar la hipotensión controlada con isoflurane al 1 o/o. Su asociación con Fentanyl y Vecuronio frecuentemente se relaciona con la aparición de bradicardia que no requiere tratamiento anticolinérgico. Durante la anestesia la clonidina reduce el MAC (Concentración Alveolar Mínima) del halotane e Isoflurane y reduce las dosis requeridas de Nitroprusiato Sódico. (8,19,20,21,22,23,24, 25,27,40,41).

El Isoflurane es particularmente utilizado porque éste tiene efectos favorables en el balance del metabolismo y flujo sanguíneo cerebral. El N₂O tiende a estimular el metabolismo cerebral y puede ser negativo sobre los efectos protectores de los agentes depresores. (8,10,20,21,22,23,24,25,27,40,41).

Las concentraciones plasmáticas de catecolaminas incrementan durante hipotensión inducida con vasodilatadores como el nitroprusiato sódico que explica la resistencia a la hipotensión. Este efecto comúnmente se trata con antagonistas beta adrenérgicos o la combinación de alfa y beta adrenoceptores antagonistas como Labetalol. En contraste MacNab y colaboradores descubrieron que el incremento de la concentración de catecolaminas plasmáticas no ocurría en pacientes portadores de aneurisma intracraneal con hipotensión inducida con isoflurane. La premedicación con clonidina determina la ausencia de respuesta de catecolaminas a la hipotensión inducida y la no suplementación de otro agente hipotensor. Se cree que la resistencia a la hipotensión inducida no depende solamente de la adrenalina y noradrenalina circulante. La ausencia de respuesta de las catecolaminas a la hipotensión inducida por Isoflurane probablemente es una consecuencia no específica de la profundidad anestésica, comparable a la reducción de la respuesta al stress. (8,14,22,23,24,25,27,40,41).

La clonidina está indicada en el tratamiento de hipertensión, rubor facial por menopausia, profilaxis de la migraña. No es una droga de primera elección en el tratamiento de hipertensión porque causa somnolencia y ocasionalmente hipertensión de rebote o de retirada en la terapia crónica. La hipertensión de rebote no ocurre después de dosis únicas y el efecto sedativo es deseable cuando se usa como premedicación anestésica.

RECUPERACION DE LA ANESTESIA

La clonidina no prolonga el despertar de la anestesia a pesar de su efecto sedativo, incluso se ha reportado que el despertar es más rápido luego de su administración, ya que disminuye los requerimientos anestésicos lo que explica la rápida recuperación, esto de-

pende de la dosis y combinación con benzodiazepínicos. (9)

Bloor y Flacke (4,5) sugieren que la clonidina actúa en un receptor presináptico alfa 2 cuya estimulación inhibe la liberación de noradrenalina y disminuye el recambio de noradrenalina. El uso repetido de clonidina puede desarrollar rápida tolerancia atenuando tanto los efectos sedativos como los analgésicos. (8,22,23,24,25,27,40,41).

La recuperación de la anestesia general se asocia con enfriamiento y aumento del consumo de O₂ que puede determinar hipertensión y taquicardia. El enfriamiento post-operatorio es incómodo y tiene repercusión hemodinámica que puede determinar daño en el paciente con enfermedad de arterias coronarias. Se ha demostrado recientemente que la clonidina atenúa el enfriamiento post-operatorio. (14)

Flacke y colaboradores (4,5) reportaron que pacientes con enfermedad coronaria quienes recibieron clonidina antes de la operación como premedicación, al final de la cirugía los temblores fueron menos comunes.

Quintin y colaboradores (13) también reportaron la disminución de la incidencia de enfriamiento y temblores en pacientes premedicados con clonidina, así como también reducción del grado de hipertensión y taquicardia, previniendo el aumento de consumo de O₂.

Goldfard y colaboradores reportaron que la clonidina induce una rápida disminución del consumo de O₂ en el postoperatorio, sin llegar a eliminar completamente el temblor, detectados temblores subclínicos mediante electromiografía. (17)

En el estudio de L. Delaunay y colaboradores observaron que el consumo de O₂ y la producción de CO₂ bajó el 42 o/o en los pacientes que recibieron clonidina en relación al grupo control. (14)

La clonidina reduce la actividad del sistema nervioso simpático y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, esta capacidad resulta en disminución del metabolismo corporal total, mientras que disminuye el gasto cardíaco relacionado con la clonidina dirigida a disminuir el consumo miocárdico de O₂. (1) Estos efectos pueden combinarse al reducir el consumo de O₂ y la producción de CO₂ observada luego de la administración de clonidina. Así Muneyuki y colaboradores demostraron que la reducción del dolor en el período postoperatorio causó un 7 a 8 o/o de disminución en el consumo de O₂. (14,19,20,21,33,35,36,39).

La clonidina también produce analgesia a nivel del cordón espinal. Las concentraciones plasmáticas y una reducción en reposo de la concentración de noradrenalina ocurre aproximadamente 2 a 5 horas luego de la administración oral. (19,20,21,26,28,29,30).

La clonidina es una droga que no tiene efectos sobre la resistencia de la vía aérea y podría ser un agente alternativo para facilitar la hipotensión inducida

cuando los beta bloqueadores están contraindicados.

En resumen; la clonidina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa 2 a los que estimula tanto a nivel del SNC como periférico. La acción central de la clonidina provoca una reducción de la estimulación simpática central, que probablemente es responsable del efecto hipotensor producido por este fármaco. Es más, la estimulación de los receptores alfa 2 presinápticos periféricos reduce también la cantidad de transmisor liberados para cualquier cantidad dada de estimulación simpática central.

Es particularmente importante para el anestesiólogo el hallazgo de que los efectos antihipertensivos de la clonidina en algunos pacientes hipertensos pueden ser antagonizados por la naloxona. Además, la conducta conservadora dictaminará valorar la naloxona con extrema precaución y administrarla a los pacientes que toman clonidina solo cuando se considera estrictamente necesario.

Ultimas investigaciones indican que la hipotensión y bradicardia pueden esperarse con grandes dosis de clonidina, especialmente cuando se asocian con agentes inhalatorios potentes. Sin embargo estos sugieren que la premedicación con agonistas alfa 2 adrenérgicos puede mejorar la estabilidad cardiovascular durante la anestesia, teniendo cuidado con dosis elevadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Carabine, U.A., Wirght, P.M.C. and Moore, J.: Preanaesthetic Medication with Clonidine: A dose-response study. *British Journal of Anaesthesia*, 1991; 67: 79-93.
2. Maze, M., Segal, I., Bloor, BC : Clonidine and other alpha 2 adrenergic agonists: Strategies for the rational use of these novel agents. *Journal of Clinical Anaesthesia*, 1988; 1:146-157.
2. Ghignone, M., Quintin, L., Duke, PC., Kehler, CH., Calvillo, O.: Effects of clonidine on narcotic requirement and hemodynamic responses during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1986; 64: 36-42.
4. Bloor, BC., Flacke, WE : Reduction in halothane anesthetic requirements by clonidine, and alpha adrenergic agonist. *Anesthesia and Analgesia*, 1982; 61: 741-745.
5. Flacke, JW , Bloor, BC., Flacke, WE.: Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamics and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1987; 67:11-19.
6. Wright, P.M.C., Carabine, U.A., McClune, D.A, and Moore, J.: Preanaesthetic Medication with Clonidine. *British Journal of Anaesthesia*, 1990; 65: 628-632.
7. Wing, LMH., Reid, JL., Hamilton, CA., Sever, P , Davies, DS., Dollery, CT.: Effects of clonidine on biochemical indices of sympathetic function and plasma renin activity in normotensive man. *Clinical Science*, 1977; 53: 45-53.
8. Woodcock, TE., Millard, RK., Dixon, J., Prys Roberts, C.: Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension. *British Journal of Anaesthesia*, 1988; 60: 388-394.
9. Bellaiche, S., et all.: Clonidine does not delay recovery from anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1991; 66: 353-357.

10. Angell, A., Majeed, ABA.: Alterations of "sleeping time" in the rat induced by drugs which modulate central monoaminergic systems. *British Journal of Anaesthesia*, 1990; 64: 594-600.
11. Richards, MJ., Skues, MA., Jarvis, AP., Prys-Roberts, C. Total IV anaesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. *British Journal of Anaesthesia*, 1990; 65: 157-163.
12. Maze, M., Ross, ChB., Vickery, RG., Merlone, SC., Gaba, DM.: Anesthetic and hemodynamic effects of the alpha-2-adrenergic agonist, azeperole; in isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology*, 1988; 68: 689-694.
13. Quintin, L., Buda, M., Hilaire, G., Bardelay, C., Ghignone, M., Pujol, JF.: Catecholamine metabolism in the rat locus coeruleus as studied by in vivo differential pulse voltammetry. III Evidence for existence of an alpha 2 adrenergic tonic inhibition in behaving rat. *Brain Research*, 1986; 375: 235-245.
14. Delaunay, L., Bonnet, F., and Duvaldesting, P: Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovery from general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1991; 67: 397-401.
15. Bay, J., Nunn, JF., Prys Roberts, C.: Factors influencing arterial PO2 during recovery from anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 1988; 40: 398-407.
16. Ciofolo, MJ., Clergue, F., Devilliers, C., Ben Ammar, M., Viars, P.: Changes in ventilation oxygen uptake and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1989; 70: 737-741.
17. Goldfarb, G., Ang. ET., Debaene, B., Khon, S., Jolis, P. Effect of clonidine on postoperative shivering in man. A double-blind study. *Anesthesiology*, 1989; 71: A 659.
18. Quintin, L., et all.: Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 1991; 66: 108-115.
19. Miller, R.D.: Profundidad de la Anestesia y CAM En: Cullen, D.J.: *Anestesia*. Barcelona, E. Doyma, I, 529, 1988.
20. Miller, R.D.: *Anestesia en Cirugía Vascular*. En: Clark., N.J., y Stanley, T.H.: *Anestesia*. Barcelona, Ed. Doyma, II 1421, 1988.
21. Miller, R.D.: *La Anestesia en algunas enfermedades de valoración y Tratamiento especiales*. En: Roizen, M.F. *Anestesia*. Barcelona, Ed. Doyma, I, 304, 1988.
22. Woodcock, T.E., et all.: Clonidine premedication for isoflurane induced hypotension. *British Journal of Anaesthesia*, 1988; 60: 388-394.
23. Ghignone, M., Cavillo, O., Caple, S., Quintin, L: Clonidine reduces the dose requirement for nitroprusside induced hypotension. *Anesthesiology*, 1986; 65: A 51.
24. Newman, B., Gelb, AW., Lam, AM.: The effect of isoflurane induced hypotension on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen in humans. *Anesthesiology*, 1986; 64: 307-310.
25. Simpson, DL., MacRae, WR., Willsmith, JAW., Dale, AB.: Acute Beta-adrenoceptor blockade and induced hypotension. *Anaesthesia*, 1987; 42: 243-248.
26. Rudd, P., Blaschke, TF.: Agentes antihipertensivos y drogas para terapia de hipertensión. En: Gilman, AG., Goodman, LS., Rall, TW., Murad, F.: *Bases Farmacológicas de tratamiento*. New York, Ed. Goodman y Gilman's, 790-792, 1985.
27. Pereira, E., Millar, RK., Hutton, P.: Intraoperative arterial pressure regulation using adaptive closed-loop control with sodium nitroprusside. *British Journal of Anaesthesia*, 1986; 58: 815-816.
28. Pereira, E., Millar, RK., Prys-Roberts, C., Hutton, P. The use of phenylephrine in the adaptive closed-loop control of blood pressure. *British Journal of Anaesthesia*, 1986; 58: 816.
29. López Alonso, G.: *Fundamentos de Anestesiología*. 3a. Ed. 310.
30. Byron, C., Bloor, PhD.: Clonidine and other alpha-2-adrenergic agonist: and important new Drug Class for the perioperative period. *Seminars in Anesthesia*. 1988; VII (3): 170-177.
31. Glynn, C. J., Teddy, P. J. Role of Spinal Noradrenergic System in Transmission of Pain in patients with Spinal Cord Injury. *The Lancet*, 1986; Nov. 29.
32. Miller, R., Savarese, J., Covino, B.: *Farmacología Básica y Clínica de los Fármacos Anestésicos Locales*. Anestesia, 2a. Ed. Vol. 2: 29.
33. Yakash, TL., Hammond, DL.: Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain*, 1982; 13: 1-85.
34. Castro, MI., Eisenach, JC.: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intrathecal, Epidural and Intravenous Clonidine in sheep. *Anesthesiology*, 1989; 71: 418-425.
35. Dollery, CT., et all: *Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Clonidine*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1976; 19: 11-17.
36. Reid, JL. The clinical pharmacology of clonidine and related central anti-hipertensive agents. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1981; 12: 206-302.
37. Svensson, TH., Bunney, BS., Aghajanian, GK.: Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by alpha 2 agonist clonidine. *Brain Research*, 1986; 92: 291-306.
38. Unnerstall, JR., Kopajtic, JA., Kuhar, MJ.: Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and humans CNS: Analysis of some functional anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Research*, 1984; 319: 69-101.
39. Vickery, RG., Sheridan, BC., Segal, IS., Maze, M.: Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine an alpha-2-adrenergic agonist in halothane anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia*, 1988; 67: 611-615
40. Aukburg, SJ., Geer, RT., Wollman, H., Neufeld, GR. Errors in measurement of oxygen uptake due to anesthetic gases. *Anesthesiology*, 1985; 62: 54-59.
41. Newberg, LA., Milde, JH, Michenfelder, JD.: Systemic and cerebral effects of isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology*, 1984; 60: 541-546.