



# UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado

USO PERIOPERATORIO DE LA CLONDINA  
EN ANESTESIOLOGIA

## TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
p r e s e n t a:

**DR. ALFONSO VELEZ RIOS**

Hospital Regional Monterrey  
I. S. S. S. T. E.



Monterrey, N. L.

1990

TM

Z663

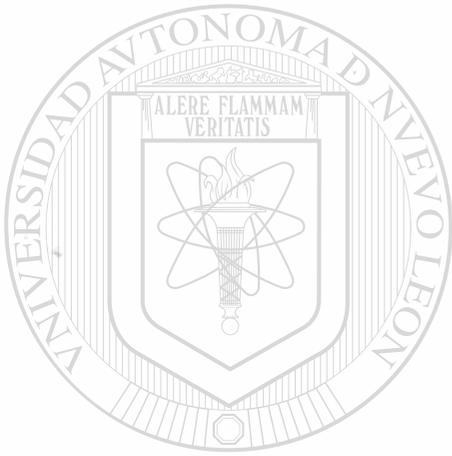
PM

199

V4



1020112190



# UANL

---

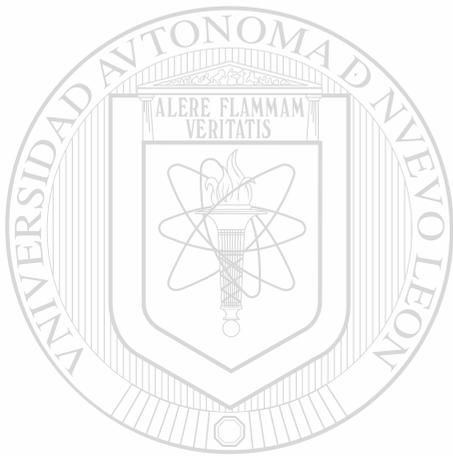
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TM  
26658  
FM  
1990  
V4

0118-49260



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



USO PERIOPERATORIO DE LA CLONDINA EN ANESTESIOLOGIA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DR. ALFONSO VELEZ RIOS

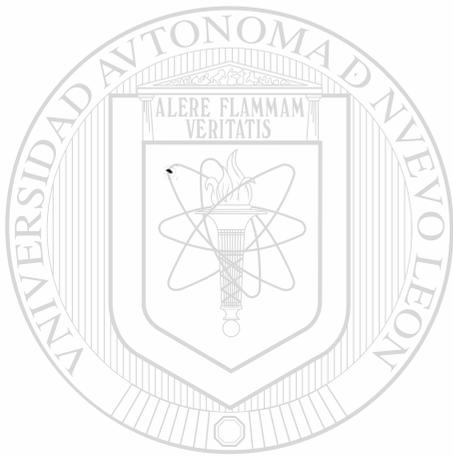
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

HOSPITAL REGIONAL MONTERREY

I. S. S. S. T. E.

MONTERREY, N. L.

1990



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

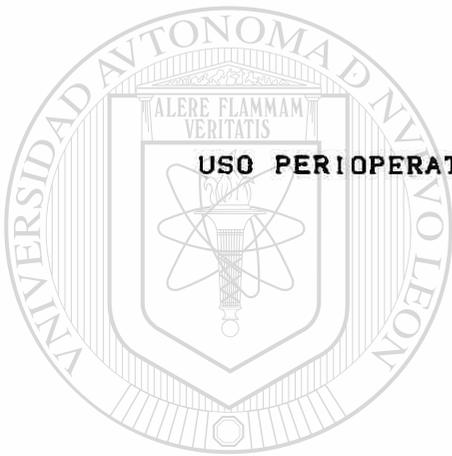


FONDO TESIS

25 0998

I. S. S. S. T. E.

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL ISSSTE MONTERREY



USO PERIOPERATORIO DE LA CLONIDINA EN ANESTESIOLOGIA

UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

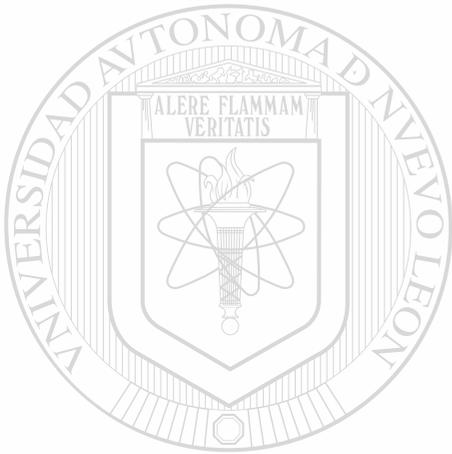
ASESOR: DR. JOSE DE JESUS GOMEZ MARQUEZ

DR. ALFONSO VELEZ RIOS

**A MIS PADRES:**

**LEOPOLDO Y MARIA DEL CARMEN:**

**Por el apoyo y fortaleza que siempre  
me han brindado y por su amor tan puro  
que he seguido de ejemplo para con mi  
familia y con mis semejantes.**



**A MI ESPOSA E HIJO:**

**OSIRIS Y LEOPOLDO ALFONSO:**

**Por todo el tiempo que les robe  
y por ser el motivo principal de  
todos mis esfuerzos.**

**UANL**

---

**A MIS HERMANOS:** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**LEOPOLDO, ERICK, IVAN Y HERNAN:**

**Por haberme servido de ejemplo**

**como buenos profesionistas y**

**y por su constante espíritu de lucha**

**que siempre seguiré.**

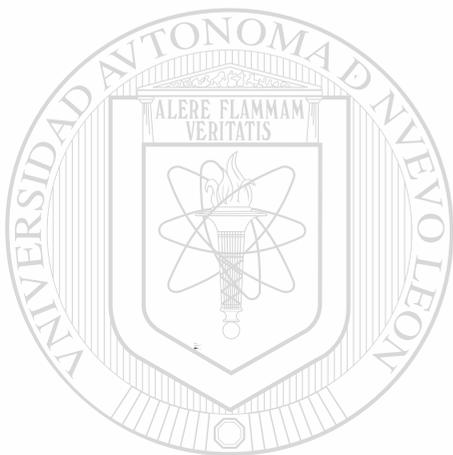
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



CON ESPECIAL CARIÑO A MIS COMPAÑEROS:

JULIAN CESAR, DIANA AMELIA Y JESUS:

Por todos los momentos felices y  
tristes que pasamos juntos y por  
haberme soportado en mis  
malos ratos.



A MIS MAESTROS:

MEDICOS ADSCRITOS DEL SERVICIO DE  
ANESTESIOLOGIA DE NUESTRO HOSPITAL,  
Alcanzar su excelencia, seguirá  
siendo mi lejana meta.

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



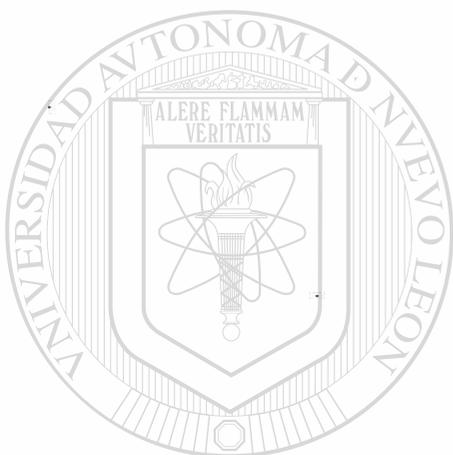
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS  
A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES:

Por todos los sueños compartidos.

**DR. JOSE DE JESUS GOMEZ MARQUEZ**

**Prof. Titular del Curso.**

**Asesor de Tesis.**



**DR. ENRIQUE JURADO GARCIA,**

**Jefe del Departamento de  
Anestesiología y Recuperación  
Quirúrgica.**

**H. R. Monterrey, ISSSTE.**

UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**DR. CARLOS GUTIERREZ FLORES.**

**Jefe del Departamento de**

**Enseñanza e Investigación.**

**H. R. Monterrey. ISSSTE**

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## INDICE

Introducción.....	6
Clonidina.....	7
Química.....	7
Indicaciones.....	8
Formas Farmacéuticas.....	10
Mecanismo de Acción.....	11
Acción Antihipertensiva.....	12
Retención Hidrosalina.....	13
Efectos Secundarios.....	14
Farmacocinética e Interacciones.....	17
Efecto Analgésico.....	20
Pregunta Problema.....	24
<hr/> Hipotesis.....	24
Objetivos.....	24
Criterios de Inclusión.....	25
Criterios de Exclusión.....	25
Material y Método.....	26
Resultados.....	28
Conclusiones.....	33
Bibliografía.....	34

## INTRODUCCION

Durante mucho tiempo se han investigado diversos tipos y clases de medicamentos en Anestesiología con el fin de disminuir las respuestas tanto Simpáticas como Parasimpáticas de nuestro organismo, Para tal fin se han utilizado medicamentos tales como Lidocaina, Propanolol, Nitroglicerina, Nitropusiato de Sodio, etc. con regulares resultados.

Por tal motivo y llevados por la curiosidad de todo investigador decidimos revisar la bibliografía con referente al tema que se ha publicado en los ultimos 5 años. Encontramos un medicamento llamado CLONIDINA que estaba siendo profundamente investigada con tal fin, así aprobado por el comite de enseñanza e investigación y ética decidimos investigar este medicamento en base a los lineamientos que se han publicado en la literatura mundial.

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## CLONIDINA. PERFIL FARMACOLÓGICO

### SÍNTESIS

La clonidina fue sintetizada en 1962 por Ståle y la primera publicación relacionada con sus propiedades farmacológicas se debe a Hoefke y Kobinger en 1966. Originalmente fue considerada como un agonista alfaadrenérgico con una eficaz acción descongestionante nasal. Pequeñas cantidades de este potente fármaco, administradas por vía intranasal, producían un importante efecto hipotensor. Ello motivó la realización de numerosos estudios en animales y humanos, confirmando su eficacia terapéutica antihipertensiva.

### QUÍMICA

La clonidina es el monohidrato de 2-(2,6-dicloro - fenilamino)-2-imidazolina, o clorhidrato de 2,6 dicloro-N-(imidazolina-2-ilideno)-anilina, cuya fórmula molecular es C<sub>9</sub> H<sub>9</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>3</sub> CH<sub>2</sub> (fig. 1).

Químicamente está relacionada con la tolazolina, que es un agente bloqueador alfaadrenérgico con efecto vasodilatador periférico, así como la antazolina, que posee propiedades antihistamínicas. Su peso molecular es de 266,6 y su aspecto es el de polvo blanco, inodoro, cristalino y de sabor amargo.

El punto de fusión de la clonidina es de 313 °C, siendo soluble en las siguientes proporciones: 1 en 13 de agua, 1 en 15

alcohol, 1 en 38 de alcohol deshidratado y 1 en 250 de cloroformo, es decir, prácticamente insoluble. Permanece estable al contacto con la luz, el aire y el calor. Su pKa es de 8,2 y una solución acuosa al 5% posee un pH de 4 a 5.

#### INDICACIONES

Este polifacético fármaco ha sido considerado como el primer agente antihipertensivo de acción central, y los numerosos estudios que sobre él se han realizado han servido para aumentar nuestros conocimientos sobre el control central del sistema nervioso simpático. La bibliografía aparecida en los últimos 3 años muestra que la clonidina ha sido ensayada en el tratamiento de numerosos síndromes y enfermedades (tabla 1). En anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor resultan especialmente interesantes sus efectos antihipertensivo y antinociceptivo.

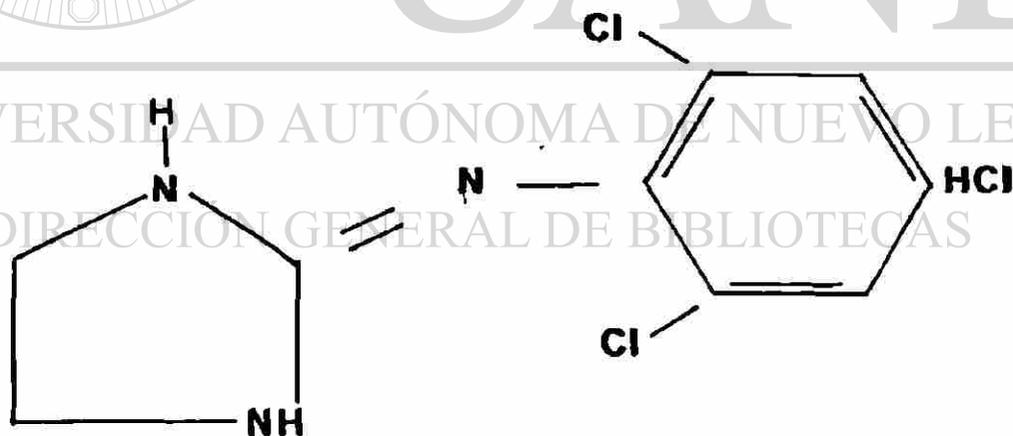


Fig. 1 Fórmula desarrollada de la clonidina.

TABLA 1  
INDICACIONES DE LA CLONIDINA

Hipertensión

Analgesia

Síndrome de abstinencia a opiáceos

Síndrome de abstinencia a benzodiazepinas

Síndrome de retirada del alcohol

Síndrome premenstrual

Migraña

Glaucoma

Síndrome de "piernas inquietas"

Diarrea

Colitis ulcerosa

Síndrome de Gilles de la Tourette

Manía y síndrome maniacodepresivos

Narcolepsia

Náuseas y vómitos de tipo anticipatorio

---

Discinesia tardía y otros efectos extrapiramidales de los antipsicóticos

Estímulo del crecimiento de niños

Deshabitación del tabaquismo

Proctalgia fugaz

Acné rosáceo

Dismenorrea severa

Epilepsia

Síntomas menopáusicos

## FORMAS FARMACEUTICAS

En el mercado internacional se dispone de tabletas de clorhidrato de clonidina, así como inyectables con una solución acuosa del principio activo, esterilizada en autoclave, con un pH de 4 a 7. Ambas formas han sido comercializadas por Boehringer Ingelheim bajo las siguientes denominaciones: Catapres: ampollas de 1 ml con 150 ug de principio activo; Catapres: tabletas de 100 ug y 300 ug; Catapres PL Perlongets: cápsulas de liberación sostenida que contienen 250 ug de clorhidrato de clonidina. Otras denominaciones son Clonilou, Drylon, Hyposin, Ipotensium, Isoglaucón y Tensinova. Asimismo pueden encontrarse tabletas de 25 ug, con el nombre de Dixarit, muy utilizadas en el tratamiento de la migraña.

Otra forma, recientemente desarrollada, consiste en el parche de aplicación transdérmica, que promete atenuar los efectos no deseados del fármaco. Se trata de un parche con un reservorio para el medicamento y una membrana que limita su velocidad de difusión. Con este modo de administración se consiguen niveles plasmáticos estables del mismo rango que el obtenido con dos tomas diarias de clonidina oral.

## MECANISMO DE ACCION

### ACCION CENTRAL

La clonidina es un fármaco agonista de los receptores alfaadrenérgicos localizados en el sistema nervioso central (SNC). Este efecto es antagonizado por fármacos bloqueadores alfaadrenérgicos, administrados por vía intravenosa o intraventricular, en animales de experimentación. En el hombre, el antagonista alfaadrenérgico tolazolina, relacionado químicamente con la clonidina, es capaz de revertir su efecto hipotensor; 10 mg por vía intravenosa, o bien 50 mg orales, antagonizan 0,600 mg de clonidina.

Estudios realizados en animales, a los que se les produjeron lesiones en el SNC, indican que la principal localización de la acción de este fármaco está situado en la medula oblongata, posiblemente en el núcleo tractus solitarius del tronco cerebral bajo. No obstante, otras estructuras, como el núcleo locus ceruleus y el asta posterior de la medula espinal, parecen estar involucradas también en los mecanismos de acción de la clonidina. El núcleo locus ceruleus lo está en la acción "deshabituadora" frente a opiáceos, y el asta posterior en los mecanismos de antinocicepción.

### AGONISMO PARCIAL

La clonidina es fundamentalmente un agonista alfa-2 pero

también ejerce un efecto alfa-1, por lo que se la considera como un agonista parcial. Esto significa que es capaz de desplazar a la noradrenalina de sus receptores, para ejercer sobre éstos una acción semejante, pero de menor intensidad. En efecto, la evidencia experimental acumulada en los últimos años sugiere una acción más potente como agonista alfa-2 presináptico, que como agonista alfa-1 postsináptico. La respuesta presora que se produce se ve acentuada y prolongada por sustancias o procedimientos que interfieren con el reflejo de adaptación de la tensión arterial, como por ejemplo un bloqueo ganglionar.

#### ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA

#### HIPOTONIA SIMPÁTICA E HIPERTONIA VAGAL

La acción hipotensora de la clonidina es un efecto directo de la fracción plasmática libre, no metabolizada, del fármaco. La hipótesis de una regulación central de la tensión arterial se basa en la observación de que la estimulación de receptores alfaadrenérgicos situados en los centros vasomotores produce una inhibición de la actividad simpática; cuando se bloquean estos receptores, se observa un aumento de la descarga simpática periférica.

La disminución del tono adrenérgico produce una disminución de las resistencias vasculares periféricas y, en consecuencia, un efecto antihipertensivo. La hipotensión que aparece tras la

administración de clonidina constituye el resultado de una reducción significativa de la descarga de fibras adrenérgicas preganglionares. La hipotonía simpática y la hipertonia vagal que se producen son responsables de la bradicardia que suele aparecer. En cuanto al efecto depresor de la transmisión simpática por mecanismos periféricos resulta poco importante, en comparación con el central.

El hecho de que el efecto antihipertensivo de la clonidina sea fundamentalmente de origen central explica que no se produzcan tantos desequilibrios en los mecanismos de regulación de la presión arterial, como ocurre con la administración de bloqueadores alfa y beta que interrumpen el impulso adrenérgico a nivel periférico. A este respecto cabe destacar que la clonidina apenas da lugar a hipotensión ortostática y no reduce la irrigación renal, ni la tasa de filtración glomerular de forma significativa.

---

#### RETENCION HIDROSALINA

La clonidina suele ser considerada como alternativa del segundo escalón en el tratamiento de la hipertensión y suele administrarse asociada a un diurético para contrarrestar la retención de agua y sodio que este tipo de fármaco puede producir, anulando así su acción terapéutica.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

### SEDACION

La clonidina posee numerosos efectos centrales, muchos de los cuales son similares a los de la clorpromacina. Entre ellos destaca la sedación, que puede llegar a ser marcada, así como disminución de la actividad motora espontánea, inhibición del comportamiento o indiferencia condicionada, disminución de la temperatura corporal, y cierta propiedad antipsicótica.

### XEROSTOMIA

Aparte de la sedación, con frecuencia también aparece sequedad de boca, ya que la secreción salival resulta inhibida por mecanismos centrales.

### OTROS

Se han descrito otros efectos secundarios menos frecuentes, como vértigo, ansiedad, angioedema, dolor a nivel de las glándulas parótidas, prurito, depresión, constipación, náuseas, aumento de peso, anorexia, euforia, cefalea, irritación ocular, ginecomastia, impotencia sexual funcional, dificultad para micción, parestesias, exantema eritematoso, debilidad muscular, hiperglucemia transitoria, y alteraciones electrocardiográficas variables. La mayoría de estos efectos, no obstante, han sido relacionados con una mala dosificación del fármaco.

La bradicardia que puede aparecer no es constante y se debe a la hipertonia vagal producida.

## RESPUESTA HEMODINAMICA BIFASICA

La administración aguda intravenosa de este fármaco produce una respuesta hemodinámica bifásica, que no aparece con la administración oral. Las presiones arteriales sistólica y diastólica aumentan transitoriamente para luego caer paulatinamente. Ello se debe a la condición de agonista parcial que posee la clonidina.

## HIPOTENSION ORTOSTATICA

En cuanto a la hipotensión postural, que raras veces aparece, no es marcada y responde muy bien al ejercicio físico, indicando con ello que el reflejo de control de los vasos de capacitancia no está abolido.

## EFEECTO REBOTE O SINDROME DE ABSTINENCIA

### CRISIS HIPERTENSIVA DE REBOTE

Quando la clonidina es el único fármaco antihipertensivo de un tratamiento prolongado, la interrupción súbita de su administración puede dar lugar a un "síndrome de abstinencia", caracterizado por una crisis hipertensiva aguda que puede ser grave. El síndrome suele comenzar con nerviosismo, cefalea, dolor abdominal, taquicardia y sudación. La crisis acostumbra a aparecer entre las 8 y las 12 horas posteriores a la última administración del fármaco. En algunos casos, la hipertensión sobrepasa los valores basales previos al comienzo del tratamiento. La incidencia real del síndrome se desconoce, pero parece ser bastante alta.

Tampoco se conoce bien su patogenia, aunque los pacientes afectados presentan un aumento significativo de los niveles de catecolaminas en plasma y orina.

El tratamiento consiste en volver a administrar clonidina, o un antagonista alfaadrenérgico, como la tolazolina, asociado o no a un bloqueador beta, como el propanolol. Este último no se administrará solo, para evitar así que se acentúe el efecto hipertensivo producido por el exceso de catecolaminas circulantes, tal como sucede en el tratamiento de los pacientes afectados de feocromocitoma.

#### TOLERANCIA Y DEPENDENCIA FISICA

En algunos casos de tratamiento prolongado puede aparecer tolerancia a la clonidina, siendo entonces necesaria la substitución por otro fármaco adecuado. En consecuencia, es obligado retirarlo de forma paulatina para evitar la aparición del "síndrome de abstinencia". Aquellos pacientes con frecuencia ancianos que olvidan tomar la medicación corren igualmente el peligro de presentar un efecto "rebote" por lo que se prestará especial atención a estos casos.

## FARMACOCINETICA E INTERACCIONES

### DOSIFICACION

La denominada dosis inicial de carga de clonidina, destinada a un adulto con hipertensión esencial leve a moderada, suele ser de 0,2 mg por vía oral, siguiendo con 0,1 mg cada hora hasta alcanzar la dosis total de 0,8 mg y comprobar que la tensión arterial desciende a valores aceptables.

Asimismo puede comenzarse con una dosis inicial de 0,1 mg dos veces al día, seguido de ajustes graduales con incrementos de 0,1 a 0,2 mg/día, hasta obtener el efecto deseado. La dosis de mantenimiento usualmente oscilan entre 0,2 y 0,8 mg/día.

En el tratamiento de la crisis hipertensivas, siempre que no sean casos de extremada gravedad en los que es aconsejable el uso de fármacos más potentes como el nitroprusiato sódico, la clonidina puede ser administrada juiciosamente, por vía intravenosa, diluyendo una ampolla de 0,150 mg en 10 ml de suero fisiológico y administrándola lentamente, hasta conseguir valores tensionales aceptables.

### DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

En el tratamiento del dolor agudo o crónico pueden administrarse dosis seriadas por vía epidural en signus bolus, o establecer una perfusión continua. Las dosis recomendadas varían entre 50 ug para los bolos epidurales, y 6 a 12 ug/h para las

perfusiones intratecales. Las perfusiones peridurales continuas son poco utilizadas y las vías oral y parental no son aconsejables.

La dosificación de la clonidina en otros síndromes acné rosáceo, dismenorrea, epilepsia, Guilles de la Tourette, deshabituación en adicción a opiáceos, etc. es variable, y debe ajustarse a las características de cada paciente, así como a la gravedad del caso.

#### FARMACOCINETICA ORAL Y PARENTERAL

Quando se administra por vía oral, la clonidina se absorbe fácilmente, en un tiempo que varía entre 2 a 4 horas, y se excreta en su mayor parte, sin modificarse, por la orina. Su semivida varía entre 6 y 10 horas. En la tabla II se recogen los principales datos farmacocinéticos.

#### FARMACOCINETICA PERIDURAL

Los parámetros que definen la distribución y eliminación aparente de la clonidina, tras su administración epidural, son similares a los descritos para la administración oral. Existe un rápido intercambio del fármaco entre el espacio extradural y el compartimento plasmático, tras la administración de 75 ug.

TABLA II  
FARMACOCINETICA DE LA CLONIDINA ORAL

Biodisponibilidad oral (%)	75 ± 4
Excreción urinaria (%)	62 ± 11
Concentración efectiva (ng/ml)	
V d (l/kg)	2,1 ± 0,4
T 1/2 (h)	8,5 ± 2,0
Aclaramiento (ml. min <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	3,1 ± 1,2

Los valores están expresados como media ± desviación estándar.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La clonidina potencia la acción de los simpaticomiméticos y de la angiotensina y antagoniza la acción depresora ejercida por el isoproterenol. Por otra parte, los antidepresivos tricíclicos antagonizan la acción antihipertensiva de la clonidina, cuya asociación a la metildopa produce una acción sedante excesiva. En consecuencia, no es aconsejable administrar clonidina a pacientes con depresión nerviosa y, cuando esta aparece durante un tratamiento crónico, debe ser substituida por un antihipertensivo distinto.

En resumen, la clonidina puede potenciar el efecto de otros hipotensores, del alcohol, de ciertos tranquilizantes y depresores del SNC, así como de los hipnóticos barbitúricos y

benzodiazepínicos. Su efecto antihipertensivo puede verse atenuado o anulado por los bloqueadores alfaadrenérgicos y por los antidepresivos tricíclicos.

Asimismo se ha demostrado que la clonidina potencia la acción de los anestésicos generales y que, a su vez, el halotano y el isofluorano potencian su efecto hipotensor. La administración oral de clonidina en la medicación preanestésica ha demostrado ser útil en cuanto a atenuar el efecto hipertensor de la intubación orotraqueal en pacientes hipertensos.

#### EFECTO ANALGESICO

#### VIA NORADRENERGICA

La identificación de una vía noradrenérgica descendente, moduladora de la transmisión nociceptiva, con receptores espinales específicos a nivel del asta posterior de la medula, ha permitido confirmar que la administración intratecal de agonistas alfaadrenérgicos produce una profunda analgesia en todas las especies animales estudiadas".

#### DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Dicho efecto se produce merced a una acción alfaadrenoceptora específica, ya que es antagonizado de forma dosisdependiente por bloqueadores alfa, no se modifica con la administración de antagonistas betaadrenérgicos, y no es producido por betaadrenérgicos. Tampoco se debe a una alteración local o isquemia, según se ha podido comprobar experimentalmente, y no es modificado por la naloxona.

Los trabajos de Paaziow y Schmitt, corroborados posteriormente por otros laboratorios, demuestran que la administración sistémica e intraventricular de clonidina a ratas produce una analgesia importante. Igualmente destaca el importante estudio realizado por Fielding, en el cual se comparan los efectos antinocicepticos de la clonidina y la morfina, concluyendo que el potente efecto analgésico producido por la primera es igual o superior al de la segunda.

#### NEUROTOXICIDAD Y FLUJO ESPINAL

Estudios realizados por diversos autores en ratas, perros, ovejas, y monos demuestran que la administración peridural o intratecal de clonidina carece de efectos neurotóxicos y afecta al flujo de la medula espinal. No obstante, in vitro se ha determinado que la clonidina produce un efecto constrictor sobre las arterias del SNC y que la administración epidural del fármaco disminuye el flujo de la medula espinal en cerdos.

---

#### ADMINISTRACION ORAL

El efecto analgésico de la clonidina por vía oral ha sido estudiado por Goldstain, el cual observa buenos resultados analgésicos en pacientes ambulatorios con dolores crónicos refractarios a otros tratamientos. Numerosos autores han descrito la eficacia de la clonidina oral en el tratamiento de la migraña.

#### ADMINISTRACION INTRAVENOSA

Inicialmente investigada por Gordh y Tamsen en pacientes recién operados, no es aconsejable el uso de esta vía de administración, aunque estos autores observaron un potente efecto analgésico sin repercusiones hemodinámicas importantes.

#### ADMINISTRACION INTRATECAL

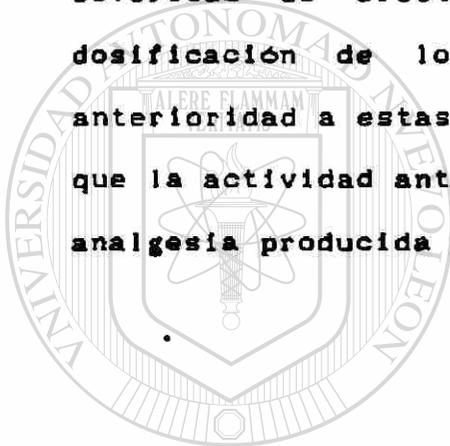
Coombs et al administraron clonidina por vía intradural o pacientes neoplásicos que habían desarrollado tolerancia a la morfina por vía oral e intratecal, observando una potente analgesia. Posteriormente, estos autores emplearon un sistema de infusión continua en este mismo tipo de pacientes, obteniendo resultados globalmente mejores, ya que la analgesia era igualmente potente, pero los efectos no deseados aparecían atenuados.

#### ADMINISTRACION EPIDURAL

La administración de clonidina por esta vía ha sido ampliamente investigada por diferentes autores en animales y en humanos, observando un efecto analgésico altamente significativo, con una menor incidencia y severidad de efectos secundarios, por lo que resulta, en principio, la vía más aconsejable. Los estudios de González Machado, entre otros, así lo demuestran, y los datos farmacocinéticos básicos, aportados por las investigaciones de Nalda y González Machado, confirman que la administración peridural de 75 ug de clonidina no proporciona niveles plasmáticos terapéuticos.

## SINERGISMO MORFINA-CLONIDINA

Estudios realizados por Yaksh en ratas y primates demuestran que la administración intratecal de clonidina, o de su análogo polar ST-91, por sí sola, tiene poco o ningún efecto a ciertas dosis, como tampoco lo tiene la morfina por igual vía a dosis equipotentes. En cambio, la administración simultánea de ambos fármacos produce un potente efecto antinociceptivo, retrasa la aparición de tolerancia a ambos, y disminuye la incidencia y severidad de efectos no deseados, permitiendo reducir la dosificación de los fármacos, sin mermar su eficacia. Con anterioridad a estas investigaciones, Spaulding había observado que la actividad antinociceptiva de la clonidina potenciaba la analgesia producida por la morfina.



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

#### **PREGUNTA PROBLEMA:**

Nos puede ayudar la CLONIDINA administrada perioperatoriamente en el manejo anestésico del paciente hipertenso en el control de la presión arterial durante la laringoscopia, insición quirúrgica, durante el transoperatorio y en la recuperación anestésica?

#### **HIPOTESIS:**

Como es por todos nosotros bien conocido, durante el período perioperatorio se presentan importantes respuestas simpáticas que en los pacientes con HTA sobre todo nos traduce en un aumento muy importante de la tensión arterial con los riesgos ya conocidos. La CLONIDINA al actuar como agente antihipertensor a nivel central, nos producirá un descenso de la presión arterial durante este período. Por tal motivo lo consideramos como el medicamento de elección en Anestesiología para usarse en forma de premedicación anestésica, tanto en pacientes hipertensos como no hipertensos.

---

#### **OBJETIVOS:**

- Demostrar la estabilidad cardiovascular que da la clonidina como medicamento utilizable para bloquear la respuesta simpático-adrenergica en el período perioperatorio.

- Valorar comparativamente la disminución del MAC de nuestros pacientes.

- Valorar comparativamente la disminución en el consumo de analgésicos narcóticos durante el transoperatorio.

- Demostrar que se puede utilizar como premedicación anestésica tanto en pacientes hipertensos controlados como no controlados.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes programados para cirugía electiva de cualquier tipo.
- Pacientes con R. A. Q. I - II - III.
- Pacientes con HTA de leve a moderada con y sin tratamiento.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

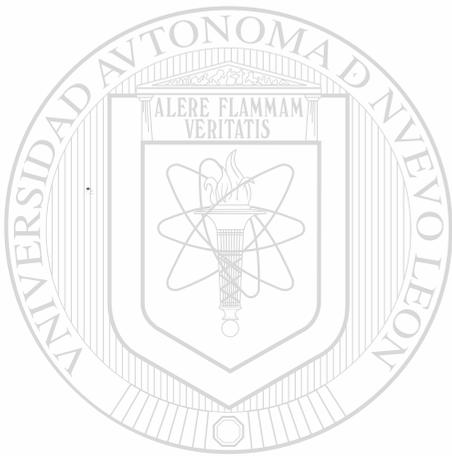
- Pacientes programados para cirugía de urgencia.
- Pacientes con ICC o Asma
- Pacientes con historia de infarto o cambios isquémicos recientes.
- Pacientes en terapia con antidepresivos tricíclicos.
- Pacientes con R. A. Q. IV o V.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## MATERIAL Y METODOS:

Después de ser aprobado por el Comité de Enseñanza e Investigación, así como por el Comité Ético del Hospital Regional del ISSSTE en Monterrey, Nuevo León, se seleccionaron 14 pacientes hipertensos al azar, los cuales fueron distribuidos en 2 grupos: El grupo A que fue premedicado con 10 mg de Diazepam vía oral de 90 a 120 minutos antes de la anestesia y el grupo B que fue premedicado con Clonidina a razón de 5 mcg por kg de peso vía oral en dosis única de 90 a 120 minutos antes del acto anestésico. Ambos grupos fueron canalizados con solución X Hartmann y se les administró su déficit estimado de líquidos previo a la inducción. al llegar a quirófano propiamente se les administró fentanyl a todos los pacientes de ambos grupos a una dosis de 2 mg/kg de peso en bolo y se les tomó la tensión arterial la cual fue tomada como basal. La inducción se realizó con Diprivan a una dosis de 2 mg/kg de peso en bolo y succinilcolina o Bromuro de Pancuronio según se necesitara durante la cirugía. La laringoscopia e intubación se realizó con la técnica habitual y en todos los casos fue con hoja curva y sin mayores problemas. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con sistema Bain con un FGF de 3 lts de oxígeno y 3 lts de óxido nitroso e Isoflurano así como con bolos de fentanyl de 2 mg/kg de peso cuando la presión arterial subiera por arriba de la basal.

La presión arterial fue tomada a la llegada del paciente a la sala, durante la laringoscopia, durante la insición quirurgica así como todo el transquirurgico y en el postoperatorio inmediato. Dicha presión fue tomada en el brazo sin distinsión de cualquiera de los dos con baumanometro anaeroide y estetoscopio. La frecuencia cardiaca se monitorizó con Monitor Physo Control VSM-1 durante todo el acto anestésico-quirúrgico.



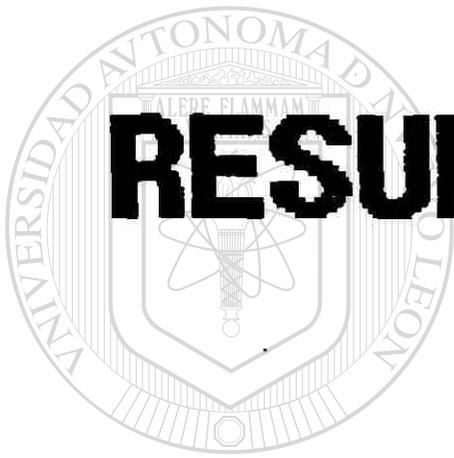
# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



# **RESULTADOS**

# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

DIAZEPAM

"GRUPO A"

Sexo = 4 Diazepam = 10 mg V.O.  
 = 3 Tipo de cirugía

		Duración de la cirugía
Edades: 1 = 55 años	1 = Papiloma Izq	1 hrs 30'
2 = 64 años	2 = Cataratas	1 hr.
3 = 44 años	3 = Radical del Cuello	3 hrs.
4 = 83 años	4 = Protesis Austin Moore	2 hrs. 45'
5 = 37 años	5 = Colectectomía	2 hrs. 15'
6 = 41 años	6 = Piocolecisto/Colectectomía	1 hrs. 15'
7 = 26 años	7 = Mastectomía Izq.	2 hrs. 15'

Presión arterial pre-quirúrgica	Frecuencia Cardíaca	Laringoscopia	Frecuencia Cardíaca
---------------------------------	---------------------	---------------	---------------------

1.- 130/80	70	150/90	110
2.- 190/110	90	170/90	90
3.- 110/90	100	130/80	90
4.- 120/90	90	120/80	80
5.- 130/70	90	140/80	110
6.- 110/60	80	120/80	90
7.- 120/80	80	120/80	100
Prom. = 135/82		135/82	

CLONIDINA

"GRUPO B"

Sexo + 7 pacientes	Tipo de Cirugía	Duración
Edades: 1.- 54 años	1.- Catarata	1 hr. 30'
2.- 31 años	2.- BTO	1 hr.
3.- 30 años	3.- Nodulo Tiroides	3 hrs.
4.- 24 años	4.- Colectectomía	3 hrs. 30'
5.- 39 años	5.- Histerectomía ABD	4 hrs.
6.- 30 años	6.- Colectectomía	2 hrs. 30'
7.- 51 años	7.- Colectectomía	5 hrs.
	exp. V. B.	

Presión Arterial pre-quirúrgica	Frecuencia			
	Cardíaca	Laringoscopio	FC	Insición
1.- 160/90	60	140/80	70	120/80
2.- 100/70	60	100/60	60	90/60
3.- 120/80	80	130/80	90	100/70
4.- 120/80	100	120/70	90	100/60
5.- 130/80	90	100/70	90	120/80
6.- 130/70	80	100/70	80	100/60
7.- 130/90	70	90/60	70	110/80
PM 110/80		PM 110/70		PM 105/70

Frecuencia	Trans.	Frecuencia	Post.
Cardiaca	Quirúrgico	Cardiaca	Quirúrgico
1.- 90	110/80	80	130/90
2.- 80	110/80	60	110/70
3.- 80	120/80	70	130/80
4.- 100	100/60	80	110/80
5.- 90	100/70	80	130/80
6.- 80	110/70	70	130/80
7.- 90	100/70	80	110/80
	107/72		121/80

**Fentanyl Dosis Total: Concentración Isoflurano Clonidina Dosis**

1.- 130 mcg	1.- .95%	1.- 332 mcg
2.- 100 mcg	2.- .77%	2.- 250 mcg
3.- 350 mcg	3.- 1.2%	3.- 250 mcg
4.- 200 mcg	4.- 1.05%	4.- 200 mcg
5.- 400 mcg	5.- 1.15%	5.- 300 mcg
6.- 250 mcg	6.- .98%	6.- 350 mcg
7.- 450 mcg	7.- .84%	7.- 350 mcg

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## CONCLUSIONES

Como se podrá observar en el presente estudio si hubo cambios significativos en la comparación de los pacientes de ambos grupos en cuanto a la presión arterial perioperatoria. Un dato que es importante mencionar es la potenciación del efecto hipotensor de los halogenados en particular Halotano e Isoflurana con este medicamento, así como la disminución del MAC en los pacientes que lo recibieron. Pero quizás el hecho de más relevancia en este trabajo es que también se demostró el efecto de potenciación que tiene este medicamento con los analgesicos narcoticos. Esta demostrada su propiedad analgesica cuando es aplicado, por via oral, intravenosa, epidural e intratecal. Por tal motivo es un agente que nos brinda la oportunidad de tener un periodo de recuperación mas satisfactorio para el paciente porque también tiene propiedades sedativas.

---

Es bastante amplia la aplicación de este medicamento y será en futuras investigaciones el descubrimiento de sus propiedades analgésicas utiles para aplicarlas en las clinicas de dolor y en la medicación de toda clase de pacientes quirúrgicos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hoefke W. Kobinger W. Pharmakologische wirkungen des clonidine einer neuen antihypertensiven substanz. Arzneimittel-Forsch, 1966: 16:1.038-1.056.
- 2.- Las cien caras de la clonidina. Panorama Actual del Medicamento 1988: 12:244-249.
- 3.- Reddy S. Yaksh T. Spinal noradrenergic terminal system mediates anticonociception. Brian Res 1980, 189:391-401.
- 4.- Paalzow L. Analgesia produced by clonidine in mice and rats. J. Pharm Pharmacol 1974; 26:361-363.
- 5.- Fielding S et al. A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal actions. J Pharmacol Exp ther 1978; 207:899-905.
- 6.- Eisenach J. Grice S. Epidural clonidine does not decrease blood pressure or spinal cord blood flow in awake sheep. Anesthesiology 1988; 68:335-340.
- 7.- Coldstain J. Alpha-2 agonists as analgesics. J Clin Psy 1984; 60:269-275.
- 8.- Gordh T. Tamsen A. A study on the analgesic effect of clonidine in man. Acta Anaesth Scand 1983; 78 (supl 2): 72.

9.- Coombs D et al. Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine. *Anesthesiology* 1985; 62:358-363.

10.- González Machado J. Estimulación simultánea de los sistemas opiáceo y dremérgico en el tratamiento del dolor postoperatorio. Tesis Doctoral Cátedra Departamento de Anestesiología, Reanimación Terapéutica del Dolor. Hospital Clinic: Provicional, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, 1986.

11.- Nalda M, González Machado J. Pharmacokinetics of epidural clonidine. *Europ J Anasth* 1986; 60:31.

12.- Yaksh T, Reddy S. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alfaadrenergic agonists and baclofen. *Anesthesiology*, 1981; 54:451-467.

13.- Spaulding T et al. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eu J Pharmacol* 1979; 58:19-25.

14.- Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *The Lancet* 1984; 2:231.

15.- Coombs D et al. Clinical trial of intrathecal clonidine for cancer pain. *Regional Anesth* 1984; 9:34-35.

16. Pastor Luna-Ortiz y Jorge Romero-Borja. Efectos Hemodinámicos

de la Clonidina en la Anestesia del Paciente Coronario Hipertenso.  
Rev. Mex, Anest. 1989; 12:117-123.

17. Ghignone M. et al. Anesthesia and Hypertension: The effects of Clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. Anesthesiology 1987 Jul; 67 (1): 3-10.

18.- Flacke JW, et al. Reduce Narcotics Requirements by Clonidine with improved hemodynamics and adrenergic stability in patients undergoing coronary by-pass surgery. Anesthesiology 1987 Jul; 67(1): 11-9.

19.- Longnecker De. Alpine Anesthesia: Can pretreatment with clonidins decrease the peaks and valleys?. Anesthesiology 1987 Jul; 67 (1): 1-2.

20.- Ghignone M, et al. Effects of Clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. Anesthesiology 1986 Jan; 65(5): 36-42.

21.- Orko R, et al. Effects of Clonidine on hemodynamics response to endotracheal intubation and gastric acidity. Acta Anaesthesiol Scand 1987 May; 31(4): 325-29.

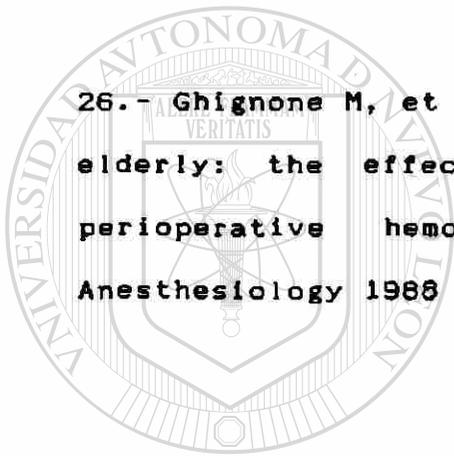
22.- Maze M. et al. Clonidine Reduce Halothano MAC in rats. Anesthesiology 1987 Nov; 67(5): 866-9.

23.- Byrd BF 3d, et al. Risk factors for severa bradycardia during oral clonidine therapy por hypertension. Arch Intern Med 1988 Mar; 148(3): 729-33 Wasserberger.

24.- Wasserberger J, et al. Naloxone-induced hipertension in patients on Clonidine. Ann Emerg Med 1988 May; 17(5): 557.

25.- Pouttu J, et al. Oral premedication with Clonidine; Effect on stress response during general anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1987 Nov; 31 (8): 730-4.

26.- Ghignone M, et al. Anesthesia for Ophthalmic surgery in the elderly: the effects of Clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthetic requirements. Anesthesiology 1988 May; 68(5): 707-16.



UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

