

11202
54
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

MODIFICACIONES EN LOS NIVELES DE CORTISOL
ASOCIADO A LA MEDICACION PREANESTESICA
CON CLONIDINA ENDOVENOSA

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MA. VANESSA RODRIGUEZ PEREZ

ASESOR DE TESIS: DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. HILARIO GENOVES GOMEZ
PROFESOR ADJUNTO: DR. MARCO ANTONIO CHAVEZ RAMIREZ



MEXICO, D. F.

OCTUBRE DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

272574



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO A DIOS...

Por darme dos manos y los sentidos

A MIS PADRES Y HERMANOS...

Por darme su ejemplo, su apoyo incondicional, su amor y estar conmigo en los momentos difíciles y celebrar juntos los éxitos

A MIS MAESTROS...

Por transmitirme su sabiduría e impulsarme para llegar hasta este punto

A MIS COMPAÑEROS...

Por permitirme compartir con ellos nuestros mejores años de entrenamiento

A MIS AMIGOS...

Quienes nunca se interpusieron en mi camino, a menos que fuera cayendo cuesta abajo

A JESUS...

Gracias por estar conmigo

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	
-RESPUESTA SISTEMICA AL ESTRES	3
ACTH y cortisol	5
-MEDICACION PREANESTESICA	6
-AGONISTAS α_2 EN ANESTESIOLOGIA	7
RECEPTORES α_2	7
CLONIDINA	8
JUSTIFICACION	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUCCION

En los últimos años ha sido evidente el interés de las ramas relacionadas con la cirugía con respecto a los cambios que se presentan ante un estímulo quirúrgico, por esta razón se ha realizado un sinnúmero de estudios e investigaciones, con el fin de descubrir nuevas intervenciones, capaces de erradicar o limitar al mínimo posible esta respuesta y con ello limitar también los efectos colaterales asociados.

La respuesta sistémica al estrés en pacientes que se someten a cirugía puede ser desencadenada no solo por el estímulo quirúrgico en si, ya que se ha demostrado que puede presentarse por estímulos diferentes en el periodo perioperatorio.

Un número importante de pacientes cursa con algún trastorno de tipo emocional durante el periodo preoperatorio, el más frecuente es la ansiedad, que se presenta hasta en el 80%. La ansiedad es capaz de dar lugar a una respuesta liberadora de sustancias endógenas, que a su vez se traduce en cambios que se observan clínicamente, como los hemodinámicos.

Con el fin de limitar los cambios asociados al periodo preoperatorio surge la medicación preanestésica, que es la serie de intervenciones psicológicas (visita preanestésica) y farmacológicas con la finalidad de ofrecer al paciente un preoperatorio más favorable.

El objetivo de este estudio, aunado al creciente interés por los agonistas α_2 en Anestesiología, es determinar si el uso de medicación preanestésica con clonidina por vía endovenosa es útil para modular la respuesta desencadenada por la ansiedad, enfocandose principalmente en la respuesta adrenocortical, que se traduce en elevación de los niveles séricos de cortisol, y la respuesta adrenérgica que se refleja en el estado hemodinámico del paciente, con cambios en las determinaciones de tensión arterial y cifras de frecuencia cardiaca.

Los resultados de esta investigación muestran que posterior a la administración de clonidina endovenosa en dosis bajas, los niveles de cortisol, la TAM y FC no se modificaron significativamente, y sin embargo, se consiguió un nivel de sedación adecuado en todos los pacientes.

Se concluye que la clonidina endovenosa a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produce un efecto satisfactorio de sedación sin modificar las constantes hemodinámicas ni los niveles séricos de cortisol. Esto da lugar a nuevas investigaciones con dosis mayores por vía endovenosa para medicación preanestésica.

MARCO TEORICO

RESPUESTA SISTEMICA AL ESTRES

La respuesta humana al estrés ha sido de interés para las ciencias básicas y clínicas. Los psiquiatras han investigado la respuesta al estrés agudo y crónico; los fisiólogos han investigado con respecto a la respuesta al estrés ambiental y los cirujanos han investigado la respuesta a sepsis y daño a tejidos. Recientemente, ha aumentado el interés por la realización de técnicas anestésicas que pueden modular esta respuesta (1).

El origen de los estímulos que desencadenan la respuesta al estrés puede dividirse en 5 categorías: físico (calor, frío, pérdida del ciclo circadiano), químico (drogas, reacción a productos sanguíneos y agentes tóxicos), biológico (microorganismos), fisiológico (quemaduras, cirugía, trauma, inmovilización, trastornos del sueño), y emocional/social (ansiedad, miedo, dolor, cambios de rol, separación de seres queridos) (2).

Una lesión mayor al organismo, quirúrgica o accidental, produce respuesta metabólica, hormonal y hemodinámica (1). En pacientes quirúrgicos, la hemorragia, lesión a tejidos, infección, dolor y ansiedad constituyen estímulos neurogénicos aferentes, que son integrados en el hipotálamo, y producen una respuesta neuroendocrina que llevará a un estado catabólico (3,4).

El estrés activa dos vías mayores en el cuerpo: el sistema hipofisis-adrenocortical y el sistema simpático-adrenomedular. La estimulación del sistema simpático-adrenomedular causa liberación de norepinefrina en las terminales nerviosas periféricas y epinefrina en la médula suprarrenal. El aumento en los niveles de estas catecolaminas puede ser detectado en tejidos periféricos, sangre, orina y cerebro, y es usado como índice de la actividad simpática (5).

El patrón de respuesta endocrina (sistema hipófisis-adrenocortical) a la anestesia y cirugía incluye: liberación de hormonas hipotalámicas, que estimula la liberación hipofisiaria de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), hormona del crecimiento, prolactina, endorfinas, glucosa, lactato, ácidos grasos libres y hormona antidiurética; se incrementa la secreción de hormonas catabólicas (cortisol, catecolaminas, glucagon y tiroxina); y disminuyen o permanecen sin cambios las hormonas anabólicas, como insulina y testosterona (4,6,7). Estas respuestas se caracterizan por alterar la homeostasis de proteínas, hipermetabolismo, metabolismo de carbohidratos, retención de sodio y agua, incremento de la lipólisis y cambios en la respuesta inmunológica, dichos trastornos incrementan la morbilidad (1,8,9).

La estimulación del receptor α adrenérgico inhibe la secreción de insulina y estimula la liberación de glucagon, en tanto que la activación del receptor β adrenérgico aumenta la producción de glucagon. El glucagon, a su vez, activa la lipólisis y la gluconeogénesis. El resultado final es un incremento del aporte de substrato durante el estrés (5).

Las respuestas endocrina y metabólica a la anestesia y cirugía juegan un papel importante en el curso perioperatorio y postoperatorio del paciente (6), pueden ser precipitados efectos negativos e indeseables, especialmente si la respuesta es prolongada y exagerada (4). Hans Selye describió el llamado síndrome de adaptación general en pacientes críticamente enfermos, caracterizado por una serie de manifestaciones inespecíficas en respuesta al estrés como: palpitaciones, taquicardia, diaforesis, rubor, frecuencia urinaria, vértigo, síncope, cefalea, dolor torácico, anorexia, náuseas, vómito, constipación o diarrea, temblor e insomnio; Selye refiere que este síndrome se divide en 3 periodos: alarma, resistencia y si no ocurre la recuperación, fatiga (2).

Lo anterior es de suma importancia puesto que el trauma quirúrgico resulta en activación simpático-adrenal difusa e incremento en los niveles de

catecolaminas que puede contribuir a complicaciones cardiovasculares en pacientes de alto riesgo (10).

Se ha comprobado que al realizar determinadas maniobras terapéuticas como el uso de inhibidores de la cicloxigenasa (8), altas dosis de morfina y fentanil (4), medicación preanestésica con morfina combinada con diazepam y escopolamina (6), es posible manipular la respuesta al estrés con el fin de disminuir la morbilidad (11).

Con respecto a lo anterior, la importancia de la medicación preanestésica en la práctica diaria del anestesiólogo, radica en que con el uso de ésta se puede proteger al paciente de efectos colaterales, cardiovasculares y autonómicos antes y durante la cirugía (12).

ACTH y cortisol: La hormona ACTH, un polipéptido con un peso molecular de 4,500, es responsable del mantenimiento de la función, estructura adrenal y estimulación de la secreción de glucocorticoides, principalmente el cortisol. La secreción de ACTH está sujeta a tres variables: ciclo circadiano, mecanismos de retroalimentación negativa por corticoesteroides y la respuesta al estrés (6).

Los niveles plasmáticos de ACTH muestran un rápido incremento en respuesta a intubación endotraqueal, estímulo quirúrgico (incisión de la piel, tracción de vísceras) e incluso durante la emersión. El incremento en los niveles de cortisol es secundario al aumento de la secreción de ACTH (6). Posterior a la incisión de la piel los niveles de ambas hormonas se incrementan rápidamente después de la primera hora de cirugía. Bajo condiciones perioperatorias, las glándulas suprarrenales secretan 116 a 185 mg de cortisol diariamente, y bajo máximo estrés, pueden secretar 200 a 500 mg (6). Los niveles de ACTH disminuyen después de la primera hora. Su secreción no es continua sino intermitente, los

niveles de cortisol permanecen elevados durante 72 horas (6,8). La respuesta del cortisol es determinada por la técnica anestésica (13).

En el preoperatorio, estímulos de tipo emocional como el miedo y la aprehensión causan un incremento en la respuesta adrenocortical (6). Se ha demostrado una relación entre alteraciones en la función del sistema noradrenérgico con ansiedad y miedo, el estrés psicológico agudo se asocia al incremento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y niveles de norepinefrina (14). Las drogas que son usadas para medicación preanestésica reducen la estimulación adrenocortical causada por estrés emocional preoperatorio (6).

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA

Hoy en día la razón más común para administrar medicación antes del evento anestésico es hacer de la anestesia y la cirugía una experiencia más placentera y menos traumática para nuestros pacientes (15).

La medicación preanestésica es usada para disminuir el dolor, producir amnesia y sedación, disminuir la secreción salivar y gástrica, prevenir náuseas y vómito, disminuir el riesgo de reacciones alérgicas, disminuir los requerimientos anestésicos durante la cirugía y suprimir los reflejos en respuesta al estímulo quirúrgico (15).

Basado en la experiencia de anestesiólogos, se prefiere la utilización de agentes sedantes-hipnóticos, analgésicos de tipo narcótico, tranquilizantes mayores o anticolinérgicos, antihistamínicos, antieméticos y agentes gastrocinéticos. Frecuentemente es necesario combinar más de un agente para obtener un efecto múltiple (12,15).

Aún cuando no hay consenso con respecto a la medicación preanestésica, es bien aceptado que la ansiólisis es la meta central y principal. El curso natural

de la ansiedad antes de la cirugía no está restringido sólo al periodo preoperatorio inmediato, ya que se han detectado niveles de ansiedad elevados 5 a 6 días previos a la admisión al hospital (12). La incidencia de ansiedad clínicamente significativa en pacientes que esperan por un procedimiento quirúrgico ha sido reportada en 40-80% de pacientes. La incidencia es alta en mujeres más que en hombres, (en particular mujeres que pesan menos de 70 Kg). La ansiedad está relacionada con la salud general del paciente, la cirugía, la separación de sus familiares, el futuro incierto, la anestesia y la posibilidad de un postoperatorio incómodo (15).

Las drogas de elección y las dosis utilizadas para la medicación preanestésica dependen de la cultura del paciente y estado físico, enfermedades preexistentes, tratamiento farmacológico y posible interacción con otras drogas, alergias a drogas, así como el tipo y duración de la cirugía (12).

AGONISTAS $\alpha 2$ EN ANESTESIOLOGIA

Poco más de 20 millones de anestésicos generales en humanos incluyen el uso de $\alpha 2$ agonistas adrenérgicos. Farmacólogos moleculares han elucidado los mecanismos de acción de neurotransmisores y receptores de hormonas agonistas, incluyendo los $\alpha 2$ agonistas. Los avances en estas disciplinas han podido ser aplicados en la práctica anestésica humana (16).

Receptores $\alpha 2$: Los $\alpha 2$ adrenoreceptores son miembros de una gran clase de receptores de membrana celular que median sus acciones a través de sistemas de segundos mensajeros por activación de nucleótidos guanina uniéndose a proteínas reguladoras o a proteína G. Los miembros de esta familia de receptores de proteína G incluyen receptores adrenérgicos y otros monoamina, muscarínicos de acetilcolina, algunos para glucoproteínas y hormonas peptídicas y neuropéptidos, olfatorios y pigmentos rodopsina visuales (17).

Los receptores α_2 se subdividen basándose en su localización sináptica en α_1 postsinápticos y α_2 presinápticos, a su vez, los receptores α_2 , se subclasifican en 3 tipos de isoreceptores, basándose en su afinidad por los ligandos adrenoreceptores. De estos, el prototipo es α_2A , receptor de baja afinidad para el prazosin, pero de alta para oximetazolina, se encuentra en plaquetas humanas. El receptor α_2B , de baja afinidad para oximetazolina, pero de alta afinidad para el prazosin, es especialmente prevalente en pulmón y corteza renal de ratas. El α_2C se encuentra presente en línea celular de riñón, con gran afinidad (16).

Los receptores α_2 están distribuidos principalmente en núcleos motores dorsales del nervio vago y núcleo del tracto solitario, responsable de los efectos de bradicardia e hipotensión. Otros sitios son tálamo y áreas límbicas, núcleos del hipotálamo paraventricular, periventricular y arcuato, células de la columna intermediolateral y sustancia gelatinosa en la médula espinal; receptores postsinápticos en el músculo arterial y venoso, mediando vasoconstricción, y en miocardio, mediando liberación de norepinefrina (17).

Clonidina: La clonidina fue sintetizada a principios de los 60's e inicialmente se empleó como descongestivo nasal tópico, pero causaba hipotensión y bradicardia, debido a esto desde hace más de 25 años se utiliza como antihipertensivo de acción central actuando a través de la estimulación de los receptores α_2 con la resultante disminución del flujo simpático procedente del sistema nervioso central y efectos periféricos en el tono vascular, endocrino y de la función renal (17, 18).

Como antihipertensivo se observa sedación y boca seca en un 50% de los pacientes y puede provocar náuseas, mareo e impotencia, sin embargo, la incidencia de efectos colaterales serios es muy baja. Se le ha encontrado utilidad en el manejo de pacientes hipertensos de diversas etiologías, incluyendo las renales y renovasculares (16,19).

Su cualidad de producir sedación es usada en Anestesiología, ya que produce ansiólisis, que es comparable con la producida por las benzodiazepinas (20).

La clonidina (2-(2,6 diclorofenilamina)-2 imidazolina) (21), tiene selectividad para los receptores $\alpha_2:\alpha_1$ con un radio de 200:1 (16,20), se distribuye en dos compartimentos, posee una biodisponibilidad del 100% cuando es administrada por vía oral, tiene un tiempo $\frac{1}{2} \alpha$ de 2.2 a 28.7 minutos y tiempo $\frac{1}{2} \beta$ de 6.9 a 11 horas, su volumen de distribución en estado estable es de 2.09 lt/kg. Su aclaramiento total del plasma varía de 1.87 a 4.74 ml/kg/min, el tiempo $\frac{1}{2}$ terminal de la dosis oral es de 5.2-13 hrs, 20% se une a las proteínas del plasma. Después de una dosis endovenosa la mitad de la droga es excretada en orina sin cambios y el aclaramiento renal es de 1.13 a 2.83 ml/kg/min. El 50% es metabolizado por vía hepática generando metabolitos inactivos. Su efecto clínico (sedación) se obtiene con concentraciones plasmáticas de 1.5-2 ng/ml (19,21).

Reduce los requerimientos de anestésicos (opioides e inhalatorios), e inhibe en forma potente el flujo simpaticoadrenal, produce estabilidad adrenérgica y cardiovascular durante cirugía, mediando anestesia, antinocicepción, bradicardia, hipotensión y disminuyendo la salivación (16,17,20,21), y se asocia a modulación en las concentraciones de neurotransmisores, metabolitos de neurotransmisores y hormonas relacionadas al estrés en plasma, orina y líquido cefaloraquídeo (16,17,22).

Los agonistas α_2 adrenérgicos imidazolina, pueden inhibir la esteroidogénesis, esto basado en su estructura química, que incluye un imidazol, por lo tanto, después de la administración de clonidina es inhibida la liberación de ACTH, en respuesta, los niveles de cortisol pueden ser atenuados (16).

Ha sido administrada por vía oral, parenteral, intratecal y epidural en el periodo perioperatorio (20). La administración de clonidina epidural e intramuscular disminuye los requerimientos de isoflurano en forma similar,

pero la vía epidural provee analgesia postoperatoria, sugiriendo un sitio espinal para la acción analgésica (23), disminuye los requerimientos de halotano, fentanil e isoflurano durante anestesia general (7). En pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal alta, manejados con la combinación de clonidina 200 µg oral y transdérmica es atenuada la respuesta al estrés quirúrgico, ya que disminuyen las concentraciones de epinefrina y norepinefrina en un 65%, sin embargo no hay efectos en niveles de cortisol urinario, interleucina-6 y nitrógeno urinario (24).

JUSTIFICACION

Al ser sometido el paciente a un procedimiento quirúrgico sufre una serie de cambios a nivel metabólico, endocrino, hemodinámico y mental.

Estos cambios pueden ser modificados o limitados con una gran gama de intervenciones, dentro de las que se incluyen la visita preanestésica, y drogas capaces de modificar la respuesta a los múltiples estímulos a los que el paciente está sujeto.

Clínicamente, los cambios pueden ser reflejados en signos clínicos como son diaforesis, midriasis, piel fría, aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial.

La importancia de la medicación preanestésica radica en la capacidad de que al utilizarse agentes farmacológicos es posible modular la secreción de sustancias endógenas y con esto suprimir los signos clínicos que acompañan estos trastornos y de este modo disminuir la incidencia de efectos colaterales que desencadena la respuesta al estrés emocional.

OBJETIVOS

- 1.- Demostrar la utilidad de la clonidina por vía edovenosa, como medicación preanestésica a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ como modulador de la respuesta al estrés psicológico, utilizando determinaciones de los niveles de cortisol sérico como marcador de dicha respuesta.
- 2.- Determinar si el uso de clonidina endovenosa a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante la medicación preanestésica es capaz de disminuir la respuesta adrenérgica y relacionar esto con las cifras basales de tensión arterial media y frecuencia cardiaca.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 15 pacientes con estado físico I de la American Society of Anesthesiologist (ASA), programados para cirugía electiva, hospitalizados y de la UCA (Unidad de cirugía ambulatoria), de edades entre 16 y 65 años de edad, de ambos sexos.

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, longitudinal y descriptivo en el Departamento de Anestesiología del Centro Médico ABC.

Se realizó la visita preanestésica correspondiente a cada paciente, se discutió con ellos con respecto al procedimiento quirúrgico y anestésico, se aclararon las dudas del paciente y sus familiares con respecto a estos, se indicó no administrar ningún medicamento ni ingerir líquidos ni alimentos previo al procedimiento quirúrgico.

Al llegar el paciente a la sala de recuperación se les insertó un catéter en una vena del brazo, se obtuvo una muestra sanguínea en un frasco sin anticoagulante. Se determinaron valores basales de frecuencia cardíaca y tensión arterial media con un monitor automático marca Critikon.

Posteriormente se administró clonidina endovenosa a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, diluido en 250 ml de solución dextrosa al 5% en un lapso no menor a 30 minutos ni mayor a 45 minutos.

Al ingresar el paciente a la sala de operaciones de tomaron nuevos valores de tensión arterial media y frecuencia cardíaca con un monitor AS/3 Datex/Ohmeda y se extrajo una muestra sanguínea, se rotularon los frascos de ambas muestras e inmediatamente se enviaron al laboratorio clínico del Centro Médico ABC donde fueron centrifugadas para obtención de suero y analizadas mediante el reactivo para cortisol TDx/TDxFLx, empleando tecnología de

inmunoanálisis de polarización fluorescente. (Abbott Laboratories, Park IL 60064. Jun 1996).

Los datos obtenidos (edad, peso, talla) fueron analizados mediante estadística descriptiva, se contrastaron las constantes hemodinámicas (TAM, FC) y cortisol mediante la prueba t de Student, considerándose como significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes con estado físico ASA I, programados para cirugía de tipo electivo, 6 hombres y 9 mujeres, con una media de edad de 39.4 ± 4.2 años, con un peso de 67.2 ± 4.3 kg, y talla de 1.64 ± 0.08 mts (cuadro no.1).

DATOS DEMOGRAFICOS

	EDAD (años)	PESO (Kgs.)	TALLA (mts.)
RANGO	17-65	49-103	1.52-1.81
MEDIA	39.4 ± 4.2	67.2 ± 4.3	1.64 ± 0.08

Cuadro no. 1

Se contrastaron los parámetros basales y posteriores a la administración de clonidina: frecuencia cardiaca, tensión arterial, y niveles séricos de cortisol, encontrando los resultados y valores de p en el cuadro no. 2.

VALORES DE CONSTANTES HEMODINAMICAS Y CORTISOL

	Determinaciones basales	Determinaciones posteriores a la administración de clonidina IV	Valor de p
FC (lpm)	70 ± 12	67 ± 11	0.272
TAM (mm Hg)	90 ± 21	88 ± 12	0.612
Cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	12.49 ± 5.8	11.15 ± 5.1	0.091

Cuadro no. 2

(*) valores significativos $p < 0.05$

En el cuadro no. 2 se muestra que no existen modificaciones en las cifras de frecuencia cardiaca, en relación con las cifras basales y posteriores a la administración de clonidina endovenosa.

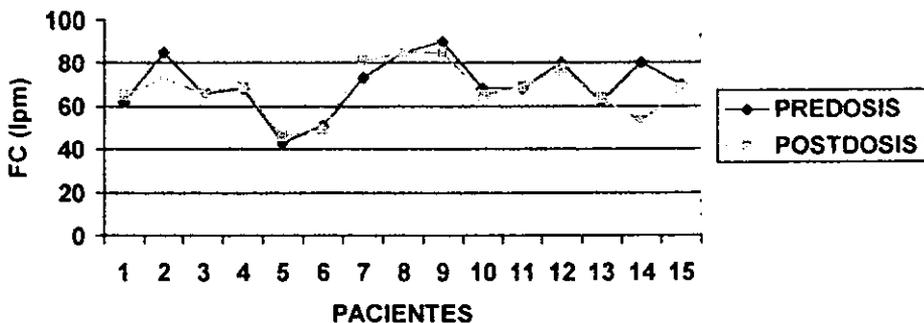
No se observaron modificaciones en las cifras de TAM en valores basales y con clonidina.

Los niveles séricos de cortisol no mostraron modificaciones significativas en las dos determinaciones.

Los 15 pacientes mostraron un estado adecuado de sedación. Ningún paciente mostró complicaciones durante el estudio, como datos de depresión respiratoria o inestabilidad hemodinámica. En todos se concluyeron en forma satisfactoria los procedimientos anestésico y quirúrgico planeados.

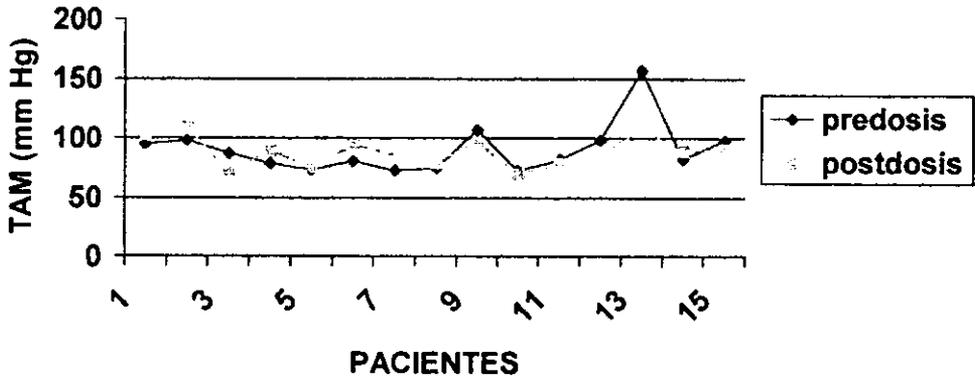
Con la finalidad de dar a conocer el comportamiento individual de los pacientes en cuanto a la respuesta de la administración de clonidina endovenosa a dosis de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, se presentan las siguientes gráficas. En donde se observa el comportamiento de la FC (gráfica no.1), TAM (gráfica no. 2) y niveles séricos de cortisol (gráfica no. 3).

CAMBIOS HEMODINAMICOS



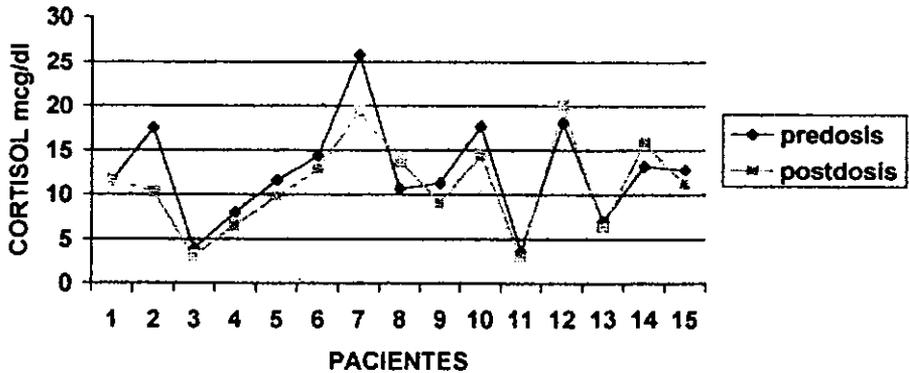
Gráfica no. 1

CAMBIOS HEMODINAMICOS



Gráfica no. 2

NIVELES DE CORTISOL



Gráfica no. 3

DISCUSION

Al ingresar a la sala de preanestesia, los pacientes mostraron valores predosis de TAM de 90 ± 21 mm Hg, y postdosis de 88 ± 12 mm Hg, los cuales no se modificaron significativamente con la administración de clonidina. Tam reporta que los niveles elevados de cortisol producen incremento en la presión arterial sistólica (24); sin embargo, en este estudio no hubo correlación con los niveles de cortisol. Por su parte, y contrario a nuestros resultados, Segal ha observado que en pacientes medicados con clonidina oral y transdérmica hay disminución en la tensión arterial, antes y después de la inducción, en la extubación y al llegar a la sala de recuperación, además es atenuada la respuesta a la laringoscopia (20).

Los hallazgos de Yeragani revelan que la clonidina disminuye significativamente la presión arterial y la variabilidad en la frecuencia cardiaca en reposo (25). Los pacientes en mi trabajo no mostraron cambios significativos en la frecuencia cardiaca (predosis: 70 ± 12 lpm; postdosis: 67 ± 11 lpm). Al igual que Bergendahi y cols, usé dosis bajas de clonidina por vía endovenosa, y sus reportes indican disminución en la TAM de magnitud moderada, sin cambios en la frecuencia cardiaca (dosis: 0.635 y 1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (26).

Longenecker refiere que la medicación preanestésica con clonidina disminuye moderadamente la tensión arterial sistólica y diastólica e incrementa las propiedades de sedación (27). Mis pacientes aún cuando no tuvieron cambios hemodinámicos de FC y TAM, si mostraron sedación, lo cual coincide con los resultados de Carabine, quien reporta que el grado de sedación se relaciona con la dosis de clonidina (28). En mi trabajo, los pacientes con dosis bajas de clonidina ($1\mu\text{g}/\text{kg}$) mostraron un adecuado estado de sedación al ingresar al quirófano.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

19

El intervalo de edades de los pacientes fue amplio, puesto que se incluyeron de 17 a 65 años. Los niveles séricos de cortisol en las dos determinaciones fueron muy variables; sin embargo, Dean en su estudio reporta que los niveles de cortisol en pacientes mayores muestran variaciones diurnas similares a las de los pacientes jóvenes, y a pesar de los cambios degenerativos en la médula suprarrenal atribuibles a la edad mantiene una respuesta secretora y funcional normal a la estimulación hipotalámica (29).

La clonidina se considera un modulador de la respuesta al estrés. La magnitud de esta respuesta se puede evaluar indirectamente mediante la determinación de los niveles séricos de cortisol. En mi estudio los pacientes no mostraron modificaciones al recibir clonidina, lo cual coincide con los hallazgos de Joris, en donde pacientes medicados con clonidina 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en infusión endovenosa sometidos a cirugía laparoscópica cursan con disminución en los niveles de catecolaminas, pero no en los de vasopresina y cortisol (30). En un estudio realizado por Ellis, en pacientes sometidos a cirugía electiva mayor medicados con clonidina parche 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 600 μg por vía oral, disminuyen los niveles de norepinefrina, pero no los de epinefrina y cortisol (31); finalmente, en pacientes estudiadas por Lyons sometidas a cirugía pélvica, tampoco disminuyeron los niveles de cortisol posterior a la administración de clonidina endovenosa 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (32).

Todos los pacientes incluidos en este estudio tenían un estado físico ASA I y no recibían medicación alguna. Rosen demostró que en algunas situaciones clínicas especiales se observa disminución en el cortisol secundario a la administración de clonidina; tal es el caso de los adictos a la heroína, en quienes se atenúa la respuesta de presión arterial sistólica y diastólica, pulso, lagrimación, congestión nasal y niveles de cortisol (33). En el estudio de Coote, pacientes con terapia anticonvulsiva medicados con clonidina la respuesta del cortisol es abatida (34). Durá al administrar clonidina como prueba de reserva de hormona del crecimiento en hipófisis concluye que disminuyen significativamente los niveles de cortisol (35).

BIBLIOTECA CENTRAL

Kariya reporta que en pacientes con traumatismo craneoencefálico, la administración de clonidina oral tiene la ventaja de controlar el incremento en la TAM, sin mostrar alteraciones del estado de consciencia (36). Myles al utilizar clonidina 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en pacientes sometidos a revascularización coronararia, menciona que hay reducción en los requerimientos anestésicos, mejora el aclaramiento de creatinina y hay menor excreción de cortisol (37). Lo anterior muestra que en esas dos especialidades quirúrgicas el uso de clonidina es benéfico.

Además de Anestesiología, los agonistas α_2 han mostrado resultados positivos en su uso en otras ramas médicas. Al utilizarlo Roulut en pacientes con cirrosis hepática y ascitis, disminuyen las concentraciones de norepinefrina en la arteria pulmonar y vena renal derecha, el gasto cardiaco, frecuencia cardiaca, presión arterial y gradiente de presión venoso hepático, pero no tiene efectos en la hemodinámica renal (38).

Trestman ha reportado una relación entre el eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenales y sistema adrenérgico en pacientes con depresión mayor, estos pacientes muestran niveles basales de cortisol elevados con respecto a pacientes control, y al recibir clonidina (2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) muestran una disminución importante en los niveles de cortisol; concluye que la clonidina inhibe el cortisol plasmático elevado en depresión aguda, pero no en pacientes con depresión en remisión y en pacientes sanos (39). Siever refiere que existe disfunción en el eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenales en pacientes deprimidos (40). El estrés psicológico en pacientes que cursan con ansiedad en el periodo preoperatorio no es estímulo suficiente para producir disfunción en este eje, pero si para producir liberación de sustancias endógenas relacionadas con el estrés.

Nishina muestra que la clonidina oral influye en la homeostasis de glucosa y lípidos por modulación de la respuesta endocrina al estrés quirúrgico inducido

por catecolaminas y cortisol, los niveles de éstas son modulados, y se observa que con infusión de glucosa al 2% se mantienen concentraciones plasmáticas de glucosa en niveles fisiológicos en niños que reciben clonidina (41).

Estos resultados es la base de nuevas investigaciones, para uso en medicación preanestésica, periodo transanestésico y postoperatorio, con el fin de determinar cual es la dosis de clonidina y la vía de administración más adecuada para obtener el mayor beneficio durante los tres periodos, sin olvidar los efectos colaterales.

CONCLUSIONES

1. - La medicación preanestésica con clonidina endovenosa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no modifica las cifras de tensión arterial media.
2. - La medicación preanestésica con clonidina endovenosa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no modifica las cifras de frecuencia cardiaca.
3. - La clonidina endovenosa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no modifica los niveles séricos de cortisol.
4. - La clonidina endovenosa a dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ es una alternativa adecuada para medicación preanestésica.

BIBLIOGRAFIA

1. Weissman CH. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990 Aug; 73(2):308-327.
2. Stephenson CA. Stress in critically ill patients. *American Journal of Nursing* 1977 Nov; 1806-1809.
3. Wilmore D, Long JM, Mason AD, Pruitt BA. Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 1976 Feb; 142:257-269.
4. Khelet H. Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1979; 23:503-504.
5. Zaloga G. Catecholamines in anesthetic and surgical stress. *International Anesthesiology Clinics* 1988; 26(3):187-198.
6. Oyama T, Wakayama S. The endocrine responses to general anesthesia. *International Anesthesiology Clinics* 1988; 26(3):176-181.
7. Pouttu J, Scheinin B, Rosenberg PH, Viinämäki O, Scheinin M. Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987; 31:730-734.
8. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, Saudin F, Paturol B, Garrigue Ch, et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. *Annals of Surgery* 1996; 224(2):178-182.
9. Salo M. Cytokines and attenuation of responses to surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40:141-142.

10. Dorman T, Clarkson K, Rosenfeld BA, Shanholtz C, Lipsett PA, Breslow MJ. Effects of clonidine on prolonged postoperative sympathetic response. *Critical Care Medicine* 1997 Jul; 25(7):1147-1152.
11. Khelet H. The endocrine responses to regional anesthesia. *International Anesthesiology Clinics* 1988; 26(3):186-186
12. Kanto J, Watanabe H, Namiki A. Pharmacological premedication for anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40:982-990.
13. Frank ST, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, et al. The catecholamine, cortisol and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. *Anesthesiology* 1995 Jan; 82(1):83-93.
14. Bremner JD, Krystal JH, Soutwick SM, Charney D. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: II Clinical studies. *Synapse* 1996 May; 23(1):39-51.
15. White PF: Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication. *Anesthesia and Analgesia* 1986; 65:963-974.
16. Maze M, Traquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991 Mar;74(3):581-605.
17. Aantta R, Scheinin M. Alpha-2 adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37:433-448.
18. Sanderson PM, Eltringham R. The role of clonidine in anaesthesia. *Hospital Medicine* 1998 Mar; 59(3):221-223.

19. Ramirez-Guerrero A, López Velarte G. Usos de la clonidina en anestesiología. *Revista Mexicana de Anestesiología* 1995 enero-marzo; 18(1):25-36.
20. Segal IS, Jarvis DJ, Duncan SR, White P, Maze M. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology* 1991 Feb; 74(2):220-225.
21. Davies DS, Wing LMH, Reid JL, Neill E, Tippet P, Dollery CT. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 21(5):593-601.
22. Pouutu J, Touminen M, Scheinin M, Rosenberg PH. Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989; 33:137-141.
23. Samsó E, Lallés J, Pol O, Gallart L, Puig MM. Comparative assessment of the anaesthetic and analgesic effects of intramuscular and epidural clonidine in humans. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1996 Dec; 43(12):1195-1202.
24. Tam SH, Williamson PM, Kelly JJ, Whitworth JA. Autonomic Blockade amplifies cortisol-induced hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997 Jan;24(1):31-33.
25. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Berchou R. Effects of clonidine on heart rate variability. *Jpn Heart J* 1992 May; 33(3):359-364.
26. Bergendahi HT, Eksborg S, Lonnqvist PA. Low-dose intravenous clonidine in children: plasma concentrations and haemodynamic response. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997 Mar; 41(3):381-384.

27. Longnecker DE. Alpine anesthesia: Can pretreatment with clonidine decrease the peaks and valleys?. *Anesthesiology* 1987 Jul; 67(1):1-2.
28. Carabine UA, Wright PMC, Moore J. Preanesthetic medication with clonidine: A dose-response study. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67:79-83.
29. Dean S, Felton SP. Circadian rhythm in the elderly: a study using a cortisol-specific radio-immuno-assay. *Age Ageing* 1979 Nov; 8(4):243-245.
30. Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, Jachquet NJ, Legros JJ, Lamy ML. Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine. *J Am Coll Cardiol* 1998 Nov; 32(5):1389-1396.
31. Ellis JE, Pedlow S, Bains J. Premedication with clonidine does not attenuate suppression of certain lymphocyte subsets after surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1998 Dec;87(6):1426-1430.
32. Lyons FM, Bew S, Sheeran P, Hall GM. Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1997 Feb; 78(2):134-137.
33. Rosen MI, Mc Mahon TJ, Hameedi FA, Pearsall HR, Woods SW, Kreek MJ, Kosten TR. Effect of clonidine pretreatment on naloxone-precipitated opiate withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1996 Mar; 276(3):1128-1135.
34. Coote M, Wilkins A, Werstiuk ES, Steiner M. Effects of electroconvulsive therapy and desipramina on neuroendocrine responses to the clonidine challenge test. *J Psychiatry Neurosci* 1998 May;23(3):172-178

35. Durá T, Juste M, Gonzalez R, Gutierrez M, Mauri M, Moya M. Sensitivity of the clonidine and guanfacine test (alpha-2-adrenergic agonists) as pharmacologic stimulants of growth hormone. Effects on plasma cortisol. *An Esp Pediatr* 1998 Dic; 45(6): 575-578.
36. Kariya N, Shindoh M, Nishi S, Yukioka H, Asada A. Oral clonidine to control hypertension after head injury. *Eur J Emerg Med* 1999 Mar; 6(1):77-79.
37. Myles PS, Hunt JO, Holdgaard HO, McRae R, Buckland MR, Moloney J, et al. Clonidine and cardiac surgery: Haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery. *Anaesthesia Intensive Care* 1999 Apr; 27(2):137-147.
38. Roulut D, Moreau R, Gaudin C, Bacq Y, Braillon A, Hadengue A, Frohly P, Lebrec D. Long-term sympathetic and hemodynamic responses to clonidine in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1992 Apr; 102(a Pt 1):1309-1318.
39. Trestman RL, Coccaro EF, Mitropoulou V, Gabriel SM, Horvath T, Siever LJ. The cortisol response to clonidine in acute and remitted depressed men. *Biol Psychiatry* 1993 Sept 15; 34(6):373-379.
40. Siever LJ, Uhde TW, Jimerson DC, Post RM, Lake CR, Murphy DL. Plasma cortisol responses to clonidine in depressed patients and controls. Evidence for a possible alteration in noradrenergic-neuroendocrine relationships. *Arch Gen Psychiatry* 1984 Jan; 41(1):63-68.
41. Nishina K, Milkawa K, Maekawa N, Shiga M, Obara H. Effects of oral clonidine premedication on plasma glucose and lipid homeostasis associated with exogenous glucose infusion in children. *Anesthesiology* 1998 Apr; 88(4):922-927.