



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**RESPUESTA HEMODINÁMICA AL USO DE CLONIDINA INTRATECAL EN
PACIENTES HIPERTENSOS SOMETIDOS A RESECCIÓN TRANSURETRAL
DE PRÓSTATA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

LAURA ITZEL PEDROZA ALCANTAR

ASESOR:

**DR. MARCELINO MARTINEZ BURGOS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

HOSPITAL GENERAL TACUBA, ISSSTE, CDMX.

CDMX.

JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**RESPUESTA HEMODINAMICA AL USO DE CLONIDINA INTRATECAL EN
PACIENTES HIPERTENSOS SOMETIDOS A RESECCION TRANSURETRAL
DE PRÓSTATA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

LAURA ITZEL PEDROZA ALCANTAR

ASESOR:

**DR. MARCELINO MARTINEZ BURGOS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA**

HOSPITAL GENERAL TACUBA, ISSSTE, CDMX.

MÉXICO, CDMX.

JULIO 2019

FIRMAS

Dr. Juan Carlos García Hernández
Director
Hospital General Tacuba ISSSTE

Dr. Demetrio Arturo Bernal Alcántara
Jefe de Enseñanza
Hospital General Tacuba ISSSTE

Dra. Sonia Soriano Almanza
Profesor Titular del Curso de Anestesiología
Hospital General Tacuba ISSSTE

Dr. Marcelino Martínez Burgos
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología
Asesor de Tesis
Hospital General Tacuba ISSSTE

Dra. Laura Itzel Pedroza Alcantar
Residente de 3er año de Anestesiología
Hospital General Tacuba ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

AL INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

AL HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

A MI FAMILIA

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	6
Abstract	7
Introducción.....	9
Antecedentes	10
Metodología.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Referencias.....	24

RESUMEN.

Antecedentes

La presencia de hipertensión en pacientes presentados para cirugía es relativamente frecuente y en la mayor parte de los casos no cuentan con tratamiento antihipertensivo o el manejo es inadecuado, principalmente en los de edad avanzada. La decisión de cancelar o no una cirugía en el paciente con hipertensión arterial sistémica sigue siendo uno de los temas más controversiales entre los anestesiólogos; además el período postoperatorio se caracteriza por un estrés adrenérgico con niveles elevados de adrenalina y noradrenalina que pueden inducir isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria, relacionado a vasoconstricción coronaria.

Objetivo

Realizar un estudio analítico, experimental y longitudinal para comprobar el efecto de clonidina intratecal como un adyuvante en la normotensión del paciente hipertenso posterior al cese del bloqueo neuroaxial y evitar de esta manera el incremento en la presión arterial post anestesia, así también disminuir la dosis de anestésico local y por tanto los efectos adversos con las dosis habituales en el hospital general Tacuba.

Metodología

Se estudió un grupo control (GC) formado por 10 pacientes a los cuales se les administró bupivacaína pesada intratecal 10-12-5 mg como fármaco único y otro grupo experimental (GE) formado por 10 pacientes a los cuales se le administró clonidina 50 mcg asociada a bupivacaína pesada intratecal con reducción de la dosis a 7 mg. Ambos grupos fueron evaluados durante el período preanestésico y a las 8 hrs posteriores al mismo mediante monitoreo no invasivo (presión arterial).

Resultados

La comparación del grupo experimental con el grupo control a las 8 hrs post anestesia muestra una reducción estadísticamente significativa $p < 0.0001$, con una PAM promedio de 89.066 ± 12.60 vs 103.13 ± 7.86 , en cuanto a la presión arterial sistólica (PAS) del GE pre anestésica 150.1 ± 41.9 y post anestésica 125.4 ± 9.6 ($p < 0.0001$), presión arterial diastólica (PAD) del GE pre anestésica 81.4 ± 9.6 y post anestésica 70.9 ± 14.1 ($p < 0.0001$). Así también se observó una disminución del uso de rescate analgésico post anestesia en las primeras 8 hrs.

Conclusiones

Los cambios en la presión arterial post anestésica a las 8 hrs demostró una disminución y mantenimiento de la presión arterial en el grupo experimental con clonidina en comparación con el grupo control, el cual resultó estadísticamente significativo por lo que la adición de ésta a dosis reducidas de bupivacaína pesada propociona un control de la presión arterial post anestésica, sin disminuciones de la misma de manera excesiva. Además permite reducir el uso de AINES u opioides en el post operatorio, brindando una mejor calidad en la anestesia neuroaxial en estos procedimientos urológicos.

ABSTRACT

Background

The presence of hypertension in patients presented for surgery is relatively frequent and in most cases they do not have antihypertensive treatment or the management is inadequate, mainly in the elderly. The decision whether or not to cancel a surgery in the patient with systemic arterial hypertension remains one of the most controversial topics among anesthesiologists; In addition, the postoperative period is characterized by adrenergic stress with high levels of adrenaline and noradrenaline that can induce ischemia in patients with coronary artery disease, related to coronary vasoconstriction.

Objectives

Perform an analytical, experimental and longitudinal study to check the effect of intrathecal clonidine as an adjuvant in the normotension of the hypertensive patient after cessation of the neuraxial block and thus avoid the increase in blood pressure post anesthesia, as well as decrease the dose of local anesthetic and therefore the adverse effects with the usual doses in the general hospital Tacuba.

Methodology

A control group (CG) was studied, consisting of 10 patients who were administered intrathecal heavy bupivacaine 10-12.5 mg as a single drug and another experimental group (GE) formed by 10 patients who were administered clonidine 50 mcg associated with intrathecal heavy bupivacaine with reduction of the dose to 7mg. Both groups were evaluated during the pre-anesthesia period and at 8 h after the same by non-invasive monitoring (blood pressure).

Results

The comparison of the experimental group with the control group at 8 hrs post anesthesia shows a statistically significant reduction $p < 0.0001$, with an average PAM 89.066 ± 12.60 vs 103.13 ± 7.86 , regarding the systolic blood pressure (SBP) of the pre anesthetic GE 150.1 ± 41.9 and post anesthesia 125.4 ± 9.6 ($p < 0.0001$), diastolic blood pressure (DBP) of the GE pre anesthetic 81.4 ± 9.6 and post anesthetic 70.9 ± 14.1 ($p < 0.0001$). Likewise, a decrease in the use of analgesic rescue after anesthesia was observed in the first 8 hrs in the group with the addition of clonidine.

Conclusions

Changes in post-anesthetic blood pressure at 8 hrs showed a decrease and maintenance of blood pressure in the experimental group with clonidine compared to the control group, which was statistically significant, Therefore, the addition of this to reduced doses of heavy bupivacaine provides a control of post anesthetic blood pressure, without decreasing it excessively. It also allows to reduce the use of NSAIDs or opioids in the post operative, providing a better quality in neuraxial anesthesia in these urological procedures.

INTRODUCCIÓN

La presencia de la hipertensión en pacientes presentados para cirugía es relativamente frecuente y en la mayor parte de los casos no cuentan con tratamiento antihipertensivo o el manejo es inadecuado, principalmente en los de edad avanzada. La decisión de cancelar o no una cirugía en el paciente con hipertensión arterial sistémica sigue siendo uno de los temas más controversiales entre los anestesiólogos.¹³

La presencia de hipertensión preoperatoria ofrece una dificultad para mantener la estabilidad hemodinámica en anestesia, incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares perioperatorios¹⁴, dentro de las causas de origen cardíaco se encuentran la isquemia, el infarto, arritmia y paro cardíaco.¹⁵

La anestesia regional provee mayores ventajas al producir un efecto inhibitorio en la respuesta neuroendócrina al estrés quirúrgico, reduce la liberación en plasma de los mediadores de la "respuesta al estrés" como los esteroides adrenales y las catecolaminas, reducen la pérdida sanguínea transoperatoria, disminuyen la incidencia de complicaciones tromboembólicas trans y postoperatorias y disminuyen el catabolismo postoperatorio.¹⁶

El período postoperatorio se caracteriza por un estrés adrenérgico con niveles elevados de adrenalina y noradrenalina que pueden inducir isquemia en pacientes con enfermedad arterial coronaria, relacionado a vasoconstricción coronaria. Las catecolaminas también facilitan la agregación plaquetaria la cual puede contribuir a la aparición de trombosis coronaria. La respuesta adrenérgica postoperatoria puede predisponer a la isquemia miocárdica en numerosas formas. La cirugía induce una respuesta de hipercoagulabilidad secundaria a un incremento en el número de las plaquetas y su función, aumento en los niveles de fibrinógeno y otras proteínas de la cascada de coagulación, deformidad de los glóbulos rojos alterada y una disminución en las proteínas involucradas en el sistema fibrinolítico.^{17,18}

Los cuidados postoperatorios son similares a los del intraoperatorio. Se deben evitar las variaciones de la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, como así también todo aumento de catecolaminas.¹⁶

La administración combinada de un anestésico local más un agonista A2 adrenérgico (clonidina) prolonga el tiempo anestésico, con buena calidad anestésica, disminuyendo la necesidad de administrar dosis subsecuentes de fármacos. Además los efectos de sedación secundarios a la acción de la clonidina sobre el locus ceruleus, reduce la necesidad de medicación ansiolítica para estos pacientes con menos depresión respiratoria que otros, favoreciendo el bienestar del paciente sometido a un procedimiento con anestesia regional con un adecuado índice de seguridad.⁶

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial es la principal causa atribuible de mortalidad en el mundo, y su prevalencia se incrementa debido en gran parte a un envejecimiento poblacional y a una mayor prevalencia de obesidad. Aunque muchos pacientes con hipertensión arterial mal controlada, por ejemplo, sin comorbilidades asociadas a la hipertensión, como arteriopatía coronaria o enfermedad renal, muestran síntomas nulos o mínimos, la hipertensión aumenta significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y condiciones de insuficiencia cardíaca y renal asociadas con una mortalidad elevada.¹

Las cirugías urológicas como la resección transuretral de la próstata (RTUP) se limitan en gran medida a la población geriátrica. Tienen una alta incidencia de complicaciones relacionadas con la anestesia, especialmente la hipotensión que aumenta el riesgo de isquemia en varios órganos vitales. La bupivacaína a dosis altas, que se usa con mayor frecuencia para el bloqueo subaracnoideo, produce hipotensión, bradicardia, depresión miocárdica, bloqueos cardíacos y disritmias y la adición de ciertos coadyuvantes puede contrarrestar estos efectos secundarios del bloqueo subaracnoideo con bupivacaína.²

Wang et al. fueron los primeros en demostrar la administración intratecal exitosa de morfina y, desde entonces, casi todos los opioides se usaron como adyuvantes del agente anestésico local. Entre todos los opiáceos, el fentanilo se convirtió en el adyuvante de elección debido a su potencia, inicio rápido y acción de corta duración con menor incidencia de depresión respiratoria. Sin embargo, la adición de opioides como adyuvante del agente anestésico local se asocia con efectos secundarios como náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria, activación del herpes labial y depresión respiratoria, dirigiendo la investigación en favor del adyuvante no opioide que dio como resultado la introducción de clonidina como adyuvante del agente anestésico local. Se ha demostrado que la clonidina intratecal potencia el efecto del bloqueo subaracnoideo y reduce el requerimiento del agente anestésico local.³ Además proporciona una duración prolongada de analgesia con una menor incidencia de rescate analgésico y pocos efectos adversos en comparación con los anestésicos locales caudales solos.⁴

La técnica regional y neuroaxial puede proporcionar una analgesia superior en comparación con los fármacos sistémicos. La anestesia raquídea con anestésicos locales se asocia con una duración de acción relativamente corta y, por lo tanto, se necesita una intervención analgésica temprana en el postoperatorio.

El tratamiento del dolor postoperatorio aumenta la satisfacción del paciente, conduce a una movilización más temprana, acorta la estancia hospitalaria y reduce los costos hospitalarios. Un objetivo principal en el tratamiento del dolor postoperatorio es minimizar la dosis de medicamentos con el fin de reducir la incidencia de efectos secundarios mientras se proporciona una analgesia adecuada.⁵

La administración combinada de un anestésico local más un agonista A2 adrenérgico (clonidina) prolonga el tiempo anestésico, con buena calidad anestésica, disminuyendo la necesidad de administrar dosis subsecuentes de fármacos. Además los efectos de sedación secundarios a la acción de la clonidina sobre el locus ceruleus, reduce la necesidad de medicación ansiolítica para estos pacientes con menos depresión respiratoria que otros, favoreciendo el bienestar del paciente sometido a un procedimiento con anestesia regional con un adecuado índice de seguridad.⁶

La clonidina fue sintetizada por primera vez por Boehringer Ingelheim hace casi 40 años, y la fase I de estudios clínicos de clonidina oral en voluntarios hipertensos demostró eficacia aguda y crónica.⁷

La clonidina es un derivado de la imidazolina con actividad agonista predominantemente α_2 -adrenérgica. Es altamente soluble en lípidos y penetra fácilmente en la barrera hematoencefálica y la placenta. Los estudios indican que la unión de la clonidina a los receptores es más alta en la médula rostral ventrolateral en el tronco del encéfalo (la vía común final para la salida simpática) donde activa las neuronas inhibitoras. El efecto general es disminuir la actividad simpática, mejorar el tono parasimpático y reducir las catecolaminas circulantes. También hay evidencia de que gran parte de la acción antihipertensiva de la clonidina se produce mediante la unión a un receptor no adrenérgico (imidazolina). Por el contrario, sus efectos analgésicos, particularmente en la médula espinal, están mediados completamente por receptores α_2 -adrenérgicos post y posiblemente presinápticos que bloquean la transmisión nociceptiva.⁸

La clonidina mejora y prolonga el bloqueo sensorial y motor de los anestésicos locales. Los efectos aditivos con agentes hipnóticos, anestésicos generales y sedantes pueden potenciar la sedación, la hipotensión y la bradicardia. El medicamento debe usarse con precaución, si es que lo hace, en pacientes que toman bloqueadores β -adrenérgicos y en aquellos con anomalías significativas en el sistema de conducción cardíaca.⁸

Para reducir la presión sanguínea, la clonidina actúa sobre los receptores ubicados en los cuerpos celulares preganglionares de las neuronas simpáticas en la columna celular intermediolateral (asta lateral) de la médula espinal. Existe un patrón de inervación denso, parecido a una escalera, de neuronas simpáticas preganglionares en la médula espinal toraco-lumbar por fibras noradrenérgicas descendentes, así como una alta densidad de receptores adrenérgicos α_2 en estas neuronas.^{9,10,11}

La bradicardia está mediada centralmente a través del núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago, donde el agonista del adenoceptor α_2 localmente aplicado induce el flujo vagal parasimpático al corazón.²

Komanski et al analizaron los efectos de clonidina intratecal lumbar como una vía para la disminución de presión arterial en pacientes con hipertensión pobremente controlada donde una sola dosis (150 mcg) de clonidina fue administrada. Posterior a la aplicación se demostró la reducción gradual de presión arterial así como el punto mas bajo de esta reducción aproximadamente 2 horas después. No existió evidencia de hipotensión ortostática, arritmias u otras alteraciones cardiológicas.

En este mismo estudio se demostró una reducción significativa del dolor crónico evaluado previamente mediante la escala visual análoga (EVA). Este ha sido el único estudio realizado con el propósito de control de presión arterial.¹

METODOLOGIA

Se estudiaron dos grupos formados por 20 pacientes de sexo masculino con diagnóstico de hiperplasia prostática con antecedente de hipertensión arterial sistémica, intervenidos quirúrgicamente a resección transuretral de próstata del Hospital General Tacuba ISSSTE, en el periodo comprendido de febrero 2019 a julio 2019.

Con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico clínico y por imagen de hiperplasia prostática propuestos para resección transuretral de próstata con bloqueo intratecal como técnica anestésica de elección, con antecedente de hipertensión arterial sistémica, presión arterial media de 70-120 mmhg previo al procedimiento quirúrgico y edad indistinta. Excluyendo a los pacientes con alergias conocidas a clonidina, cardiopatía isquémica inestable, infarto agudo al miocardio 6 meses previos al procedimiento, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas (bloqueo av de cualquier grado, wolff-parkinson-white, fibrilación auricular, contracciones ventriculares prematuras significativas), bradicardia <50 lpm, enfermedad vascular cerebral (isquemia cerebral transitoria), insuficiencia renal, infección en el lugar de punción, enfermedades hemorrágicas, insuficiencia hepática, historia de uso de medicamentos como clonidina, yohimbina, sildenafil, antidepresivos tricíclicos, mirtazapina, digitalicos, reserpina, guanetidina, metanfetamina, dextroanfetamina, sibutramina, alcohol o barbitúricos en las 48 hrs previo al procedimiento así como aines e inhibidores de la función plaquetaria 5 días previos al procedimiento, fallecimiento, cancelación de procedimiento quirúrgico por otras causas y/o conversión de procedimiento anestésico de regional a general.

A todos los pacientes se les otorgo consentimiento informado posterior a una plática de introducción donde se explica el proceso a seguir de acuerdo al protocolo de investigación. consentimiento informado con base a los principios éticos promulgados en la Declaración de Helsinki por la 18ava Asamblea Medica Mundial en junio de 1964 enmendada en la 52ava Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre de 2000 y se acatara en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en 1986. Los

conocimientos y la conciencia de los integrantes del protocolo se subordinarán al cumplimiento de promover y velar la salud de las personas de acuerdo a la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, se protegerá la vida, la salud y la dignidad del ser humano no se investigó en menores de edad aun con el consentimiento de su tutor legal, ni en discapacitados mentales o sociales. Se valoró el presente protocolo por el comité de evaluación de ética del Hospital General Tacuba el cual es coordinado por médicos clínicamente competente. Los participantes fueron voluntarios e informados protegiendo su integridad, su intimidad, la confidencialidad de la información del paciente, no se reportan conflictos de interés de los investigadores ni relaciones de dependencia, se dan a conocer al público los resultados de manera exacta.

Se formaron dos grupos de 10 pacientes cada uno, El grupo control (GC) se les administró bupivacaina pesada 10-12.5 mg y un grupo experimental (GE) al cual se le administró clonidina (dosis 50 mcg) asociadas a bupivacaina pesada 7 mg, ambos grupos fueron evaluados durante el periodo pre y post operatorio a las 8 hrs mediante monitoreo no invasivo de la presión arterial.

Durante el post operatorio se reanudaron los fármacos antihipertensivos habituales de los pacientes siempre y cuando presentaran cifras tensionales por arriba 140/90 mmHg, así también dosis de analgésicos rescate a base de ketorolaco 30 mg IV.

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional GraphPad Prism de GraphPad Software, Inc, y el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.

RESULTADOS

Para comprobar la hipótesis se utilizaron dos tipos de prueba de T de Student: para muestras relacionadas y para muestras independientes. Se realizaron dos test de muestras relacionadas:

- En la primera se comparan las medias de la PAM pre y 8 hrs post anestesia sólo con bupivacaina pesada intratecal (Grupo de control).
- En la segunda se comparará las medias de la PAM, pre y 8 hrs post anestesia adicionando clonidina 50 mcg (Grupo experimental).

La hipótesis se comprobaría si:

- En la primera prueba existe un incremento significativo en las medias, ya que ante la ausencia de la clonidina, la PAM post-anestesia aumenta claramente.
- Ya que se busca identificar si la clonidina “controla” o “disminuye” la PAM, en la segunda prueba se pueden esperar dos escenarios: que no existan diferencias significativas, ya que la presencia de clonidina “controla” la PAM post-anestesia; o

que exista un decremento significativo en las medias, ya que la presencia de la clonidina genera que la PAM post- anestesia disminuya claramente.

También se realizó un test de muestras independientes:

- Se compararán las medias del PAM a las 8 hrs post anestesia entre el GC y el GE.

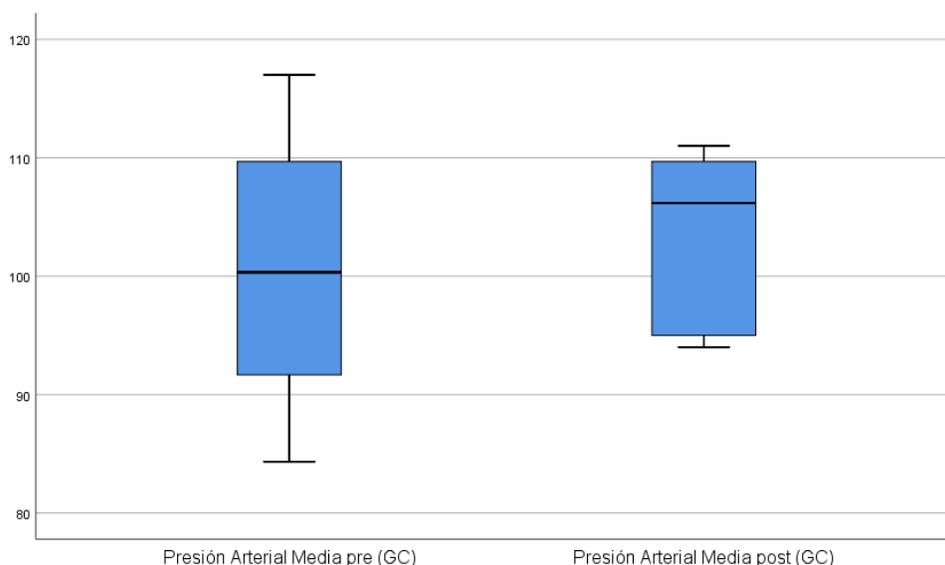
La hipótesis se comprobará si:

- Existen diferencias significativas en las medias, es decir, que ambos grupos no tienen un mismo nivel de PAM después de aplicar la anestesia. No obstante, la media del grupo experimental deberá ser menor a la de control, para afirmar que la Clonidina tuvo impacto en el PAM.

Para aceptar o rechazar las hipótesis se estableció un nivel alfa con un P-valor de 0.01, es decir, el porcentaje de error tolerable fue del 1% para ambos grupos.

Primero se llevo a cabo el análisis de las muestras relacionadas:

Para el **Grupo Control** se analizaron la presión arterial media preanestésica y 8 hrs post anestésica, acorde a los datos del test de normalidad, utilizándose el indicador de Chapiro Wilk por el tamaño de la muestra, observándose que la PAM antes (0.824) y la PAM después (0.031) son mayores al valor alfa (0.01), es decir, los datos provienen de una distribución normal. En la siguiente gráfica se muestra la concentración de los datos de las muestras obtenidas. (Grafica 1).



Gráfica 1. Concentración de datos de las muestras relacionadas en el grupo de control (GC).

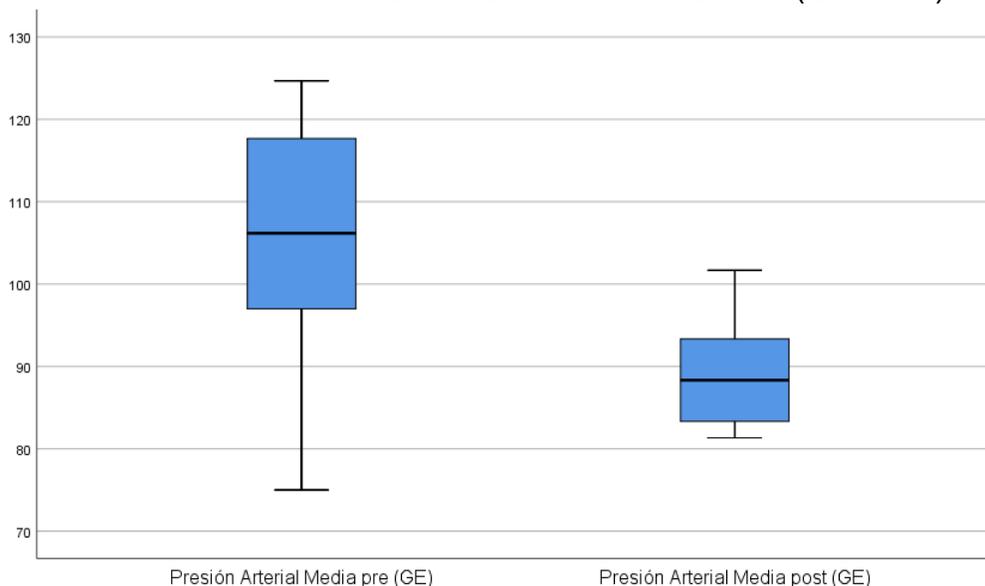
Posteriormente se realizó la prueba de T-Student para este grupo, obteniendo un P-valor de 0.497, es decir, no hay una diferencia significativa en las medias del

PAM antes y después de administrar bupivacaina pesada intratecal como fármaco único. Por lo cual se concluye que bupivacaína por sí sola no tiene efectos significativos sobre la PAM de los pacientes. Con un promedio en su PAM de 100.96 a 103.13 con un ligero incremento del 2.17. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Test de muestras relacionadas

Pair	Presión Arterial	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Paired Differences		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
1	Media pre (GC) - Presión Arterial Media post (GC)	2.16700	9.68619	3.06304	-12.12139	7.78739	-.707	9	.497

Para el **Grupo Experimental** se analizaron la presión arterial media preanestésica y 8 hrs post anestésica, acorde a los datos del test de normalidad, utilizándose el indicador de Chapiro Wilk por el tamaño de la muestra, observándose que la PAM antes (0.831) y la PAM después (0.649) son mayores al 0.01 (valor alfa), es decir, los datos provienen de una distribución normal. En la siguiente gráfica se muestra la concentración de los datos de las muestras obtenidas (Gráfica 2).



Gráfica 2. Concentración de datos de las muestras relacionadas en el grupo experimental (GE).

Posteriormente se realizó la prueba de T-Student para este grupo, obteniendo un P-valor de 0.002, es decir, hay una diferencia significativa en las medias de la

PAM antes y después de administrar bupivacaína pesada asociada a clonidina intratecal. Por lo cual se concluye que adicionar clonidina a la anestesia tiene efectos significativos sobre el PAM de los pacientes. Con un promedio en su PAM de 104.30 a 89.06 con una diferencia de 15.24. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Test de muestras relacionadas

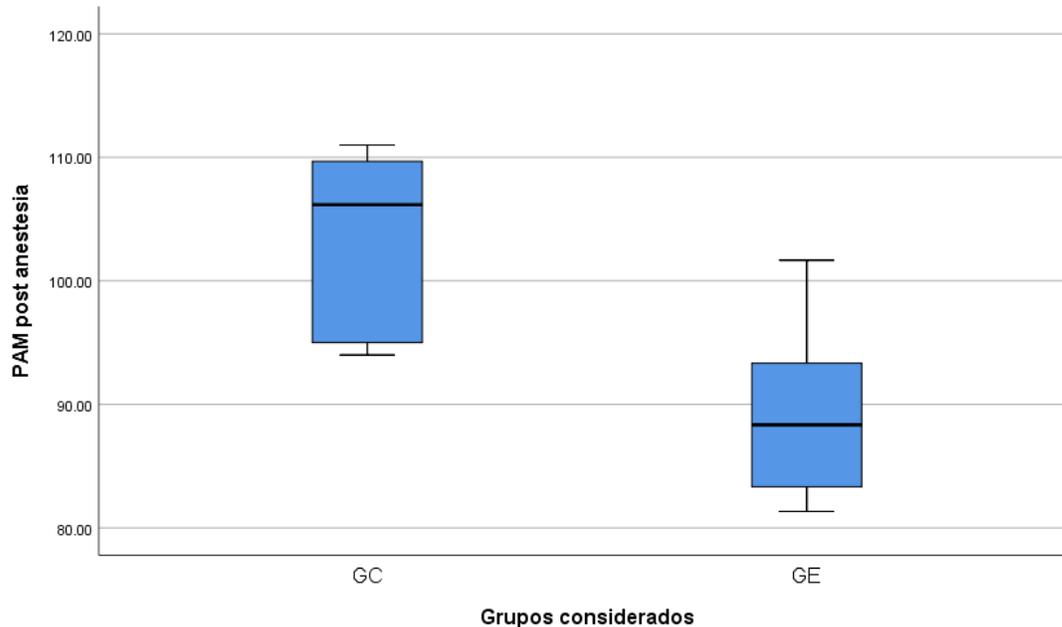
Pair		Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	99% Confidence Interval of the Difference					
					Lower	Upper				
1	Presión Arterial Media pre (GE) - Presión Arterial Media post (GE)	15.23500	10.93652	3.45843	3.99566	26.47434	4.405	9	.002	

Una vez obtenido el análisis de la PAM pre anestesia y post anestesia en el grupo control y experimental se procedio a realizar la comparación entre los resultados previos de únicamente las presiones arteriales medias 8 hrs post anestesia con el análisis de las muestras independientes:

Para esto se analizó acorde a los datos del test de normalidad, utilizandose el indicador de Chapiro Wilk por el tamaño de la muestra, se observa que la PAM post anestesia en el GC (0.031) y en el GE (0.649) son mayores al 0.01 (valor alfa), es decir, los datos provienen de una distribución normal. (Cuadro 3). En la misma prueba de normalidad se obtiene la siguiente gráfica, que compara la concentración de datos entre grupos de la PAM después de la anestesia. (Gráfica 3).

Cuadro 3: Test de normalidad (PAM post)

	Grupos considerados	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PAM post	GC	.221	10	.183	.827	10	.031
anestesia	GE	.128	10	.200*	.948	10	.649



Gráfica 3. Concentración de datos de las muestras independiente en el grupo control y experimental.

Una vez aplicada la prueba de T-Student se obtiene que el P-valor es 0.000198, es decir, hay una diferencia significativa en las medias de la PAM post-anestesia cuando se compara el grupo de control del grupo experimental (Cuadro 4). Es decir, posterior a 8 hrs de anestesia neuroaxial, el grupo experimental muestra reducciones significativas en comparación con el grupo control. Ya que es una diferencia descendente, esto significa que adicionar clonidina a la anestesia genera que los pacientes disminuyan su PAM post anestesia en 14.07 (en promedio) a diferencia del grupo al cual se le administró bupivacaína pesada como fármaco único en la anestesia intratecal.

Cuadro 4. Test de muestras independientes					
Muestras Independientes	Variabes	Test normalidad	Media	Igualdad de varianza	Sig. de T de student
PAM anestesia pre	Grupo de control	0.824	100.96	0.510	0.576
	Grupo experimental	0.831	104.30		
PAM anestesia post	Grupo de control	0.031	103.13	0.279	0.000198***
	Grupo experimental	0.649	89.06		

De los 20 pacientes estudiados en ambos grupos se presentó un rango de edad desde los 55 hasta los 79 años con una media de 65.25 años de edad. El grupo control (GC) presentó una media de edad de 67.9 años de edad en comparación con el grupo experimental (GE) con una media de 62.6 años de edad. (gráfica 3), Los datos obtenidos en cuanto al tiempo de evolución de la hipertensión arterial sistémica en cada uno de los pacientes estudiados, la duración del bloqueo motor posterior a la administración de la anestesia regional y el uso o no de rescate analgesico en las primeras 8 hrs a base de ketorolaco 30 mg intravenosos en ambos grupos se muestran en las graficas 4,5 y 6 respectivamente.

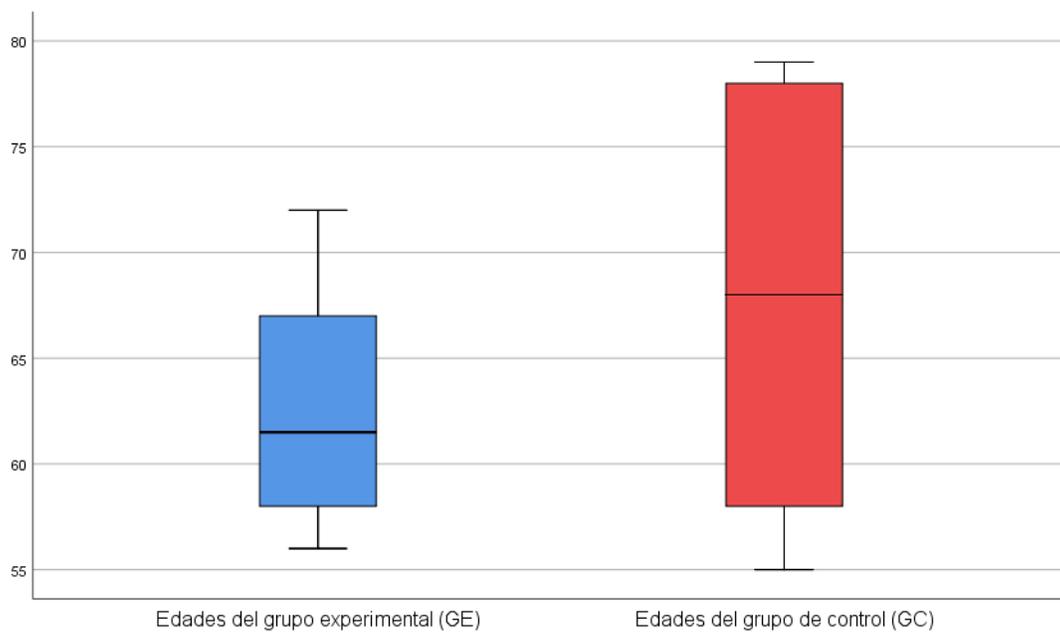


Figura 3: Comparativo entre la edad del GE y el GC

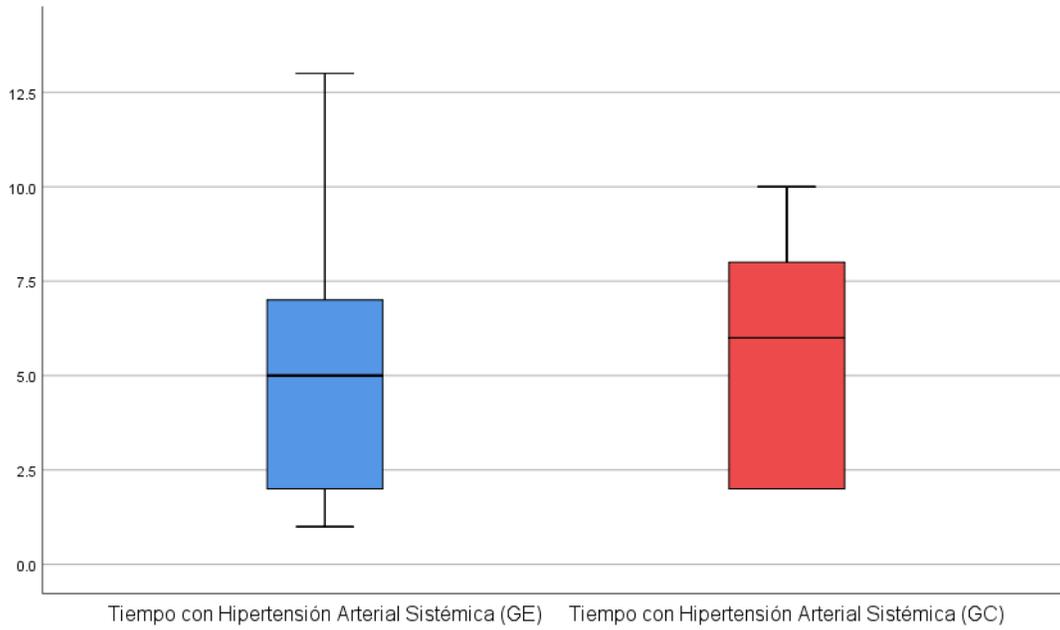


Figura 4: Comparativo tiempo de evolución de HAS entre GE y el GC

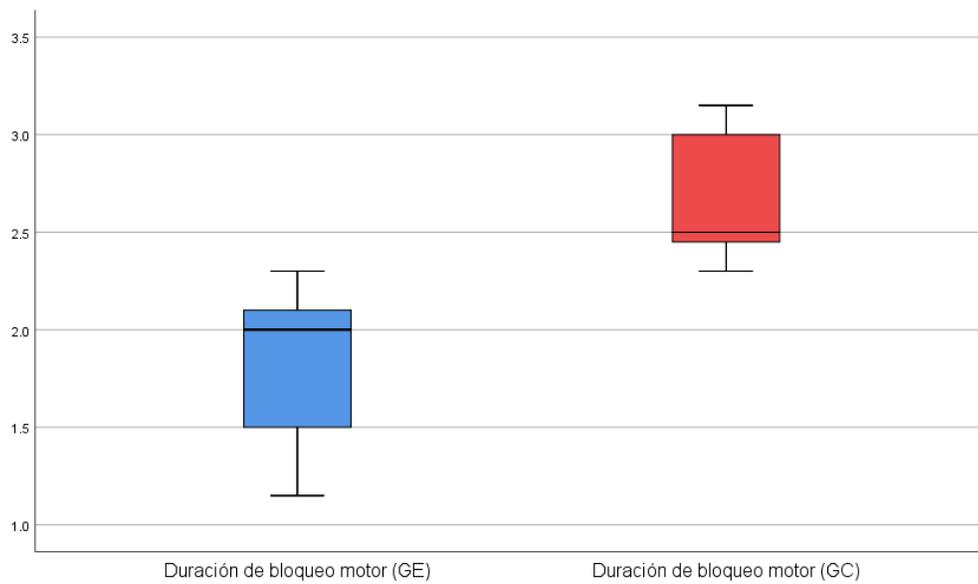


Figura 5: Comparativo sobre el tiempo de bloqueo motor, entre GE y el GC

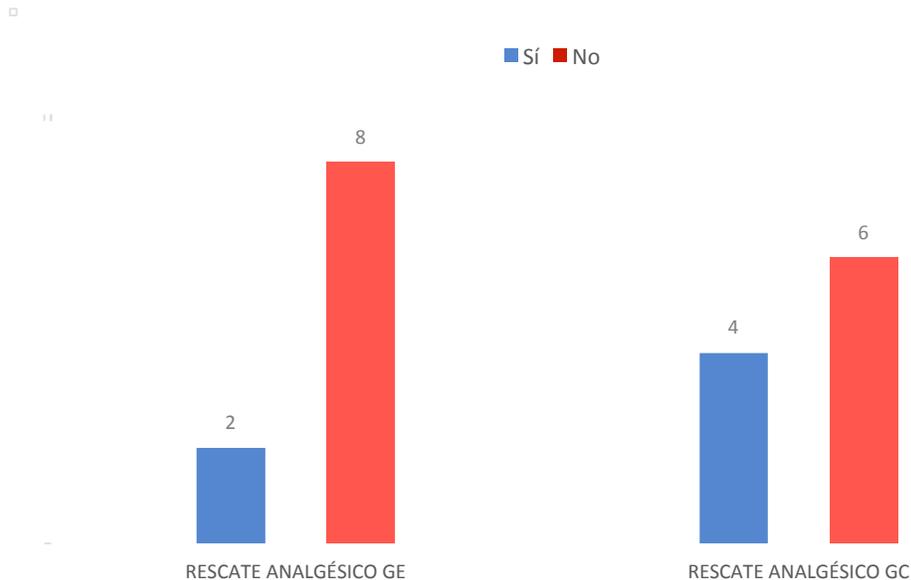


Figura 6: Comparativo sobre el uso de rescate analgésico, entre GE y el GC

DISCUSIÓN

La clonidina fue sintetizada por primera vez por Boehringer Ingelheim hace más de 40 años y los estudios clínicos de fase 1 de clonidina oral en voluntarios hipertensos demostraron una eficacia aguda y crónica.¹⁹ En ese estudio, que fue típico de la experiencia posterior, la administración oral aguda de 300-700 mcg redujo la presión arterial media en aproximadamente un 20%. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos subsiguientes demostraron efectos vasodepresores dependientes de la concentración plasmática, asimismo, no hubo separación entre las concentraciones plasmáticas que redujeron efectivamente la presión sanguínea y aquellas que produjeron sedación y sequedad en la boca, los principales efectos secundarios de la clonidina.

Hasta ahora éste es el primer estudio hecho en México del uso de clonidina intratecal con el fin de control de la presión arterial en individuos con hipertensión arterial sistémica.

De los 20 sujetos incluidos en el estudio se presentó un rango de edad con una media de 65.25 ± 13.75 desde los 55 hasta los 79 años, con una evolución del diagnóstico de HAS de 1 a 13 años, promedio 5.45 ± 7.55 .

La presión arterial sistólica previa a la anestesia en el grupo experimental promedio fue de 150.1 ± 41.9 y post anestesia obtuvo un promedio 125.4 ± 9.6 , lo cual resulta estadísticamente significativo con una $p < 0.0001$, en el grupo control la presión arterial sistólica pre anestesia fue de 139.5 ± 27.5 y post anestesia 142.4 ± 12.6 con una $p > 0.001$ lo cual nos traduce que estadísticamente no es significativo pues la presión arterial regresa a sus valores iniciales o con un ligero incremento a las 8 hrs post anestesia, los datos se muestran en la Figura 7.

La presión arterial diastólica previa a la anestesia en el grupo experimental promedio fue de 81.4 ± 9.6 y post anestesia obtuvo un promedio 70.9 ± 14.1 , lo cual resulta estadísticamente significativo con una $p < 0.0001$, en el grupo control la presión arterial diastólica pre anestesia fue de 81.7 ± 14.3 y post anestesia 83.5 ± 7.5 con una $p > 0.001$ lo cual nos traduce que estadísticamente no es significativo pues la presión arterial regresa a sus valores iniciales o con un ligero incremento a las 8 hrs post anestesia (Figura 8), sin embargo y con fines clínicos esto nos traduce que el utilizar bupivacaína pesada como fármaco único en la anestesia intratecal conlleva una regresión a las cifras tensionales previas al bloqueo neuroaxial intratecal o un ligero incremento en ellas a diferencia del uso de un coadyuvante como clonidina la cual resulta en una disminución de las cifras de tensión arterial incluso 8 hrs posterior al cese del efecto anestésico.

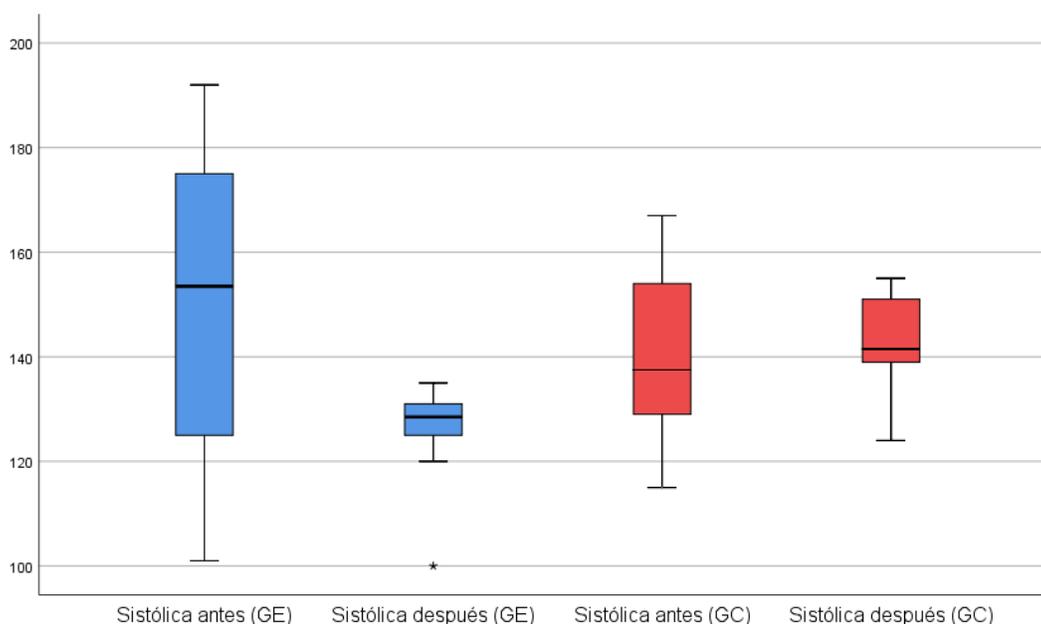


Figura 7. Comparación entre la presión arterial sistólica previa y posterior a la anestesia.

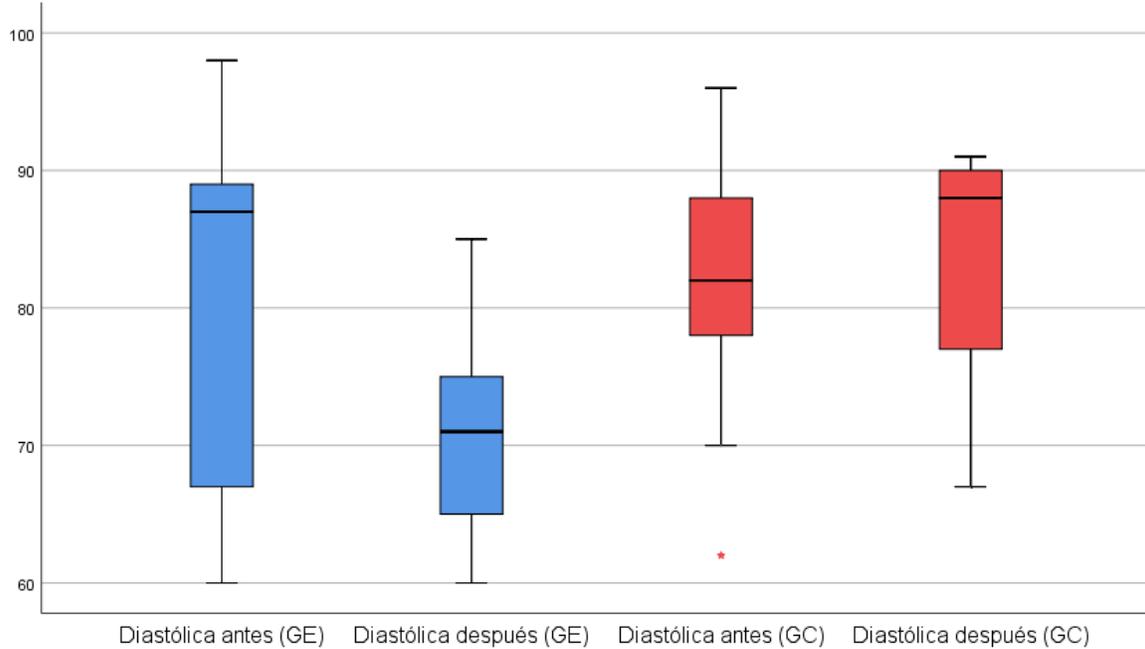


Figura 8. Comparación entre la presión arterial diastólica previa y posterior a la anestesia.

Los cambios en la presión arterial post anestésica a las 8 hrs demostró una disminución y mantenimiento de la presión arterial en el grupo experimental con clonidina en comparación con el grupo control, el cual resultó estadísticamente significativo $p < 0.001$, como lo reportado en el estudio de Komanski et al. por lo que la adición de ésta a dosis reducidas de bupivacaína pesada proporciona un control de la presión arterial post anestésica, sin disminuciones de la misma de manera excesiva. Evitando asimismo el uso de dosis altas de bupivacaína intratecal y por ello mismo los posibles efectos adversos como hipotensión, bradicardia, depresión miocárdica, bloqueos cardíacos y disritmias.

En el estudio, la clonidina intratecal también muestra una reducción significativa en cuanto al uso de medicamentos analgésicos de rescate post operatorios como opioides y AINES en las primeras 8 hrs post anestesia, como se observa en la figura 6, éste resultado analgésico proporciona la seguridad de que la clonidina presente en el espacio subaracnoideo activa a los receptores alfa 2 adrenergicos ya sea con el fin de analgesia o control de la presión arterial ²⁰.

CONCLUSIONES

La anestesia espinal fue descrita hace aproximadamente 100 años. Desde entonces, la administración neuroaxial de drogas ha avanzado exponencialmente y en la actualidad incluye una gran variedad de fármacos que proporcionan no solo anestesia, sino también analgesia y cambios hemodinámicos dependientes de la dosis administrada.

El creciente interés en los agonistas alfa₂ para uso intratecal ha motivado innumerables investigaciones debido a su capacidad para mejorar la anestesia y la analgesia neuroaxial, sin los efectos colaterales de los opioides como depresión respiratoria, prurito y retención urinaria.

Sin embargo, no se había contado con un estudio en México que se centrara en el control hemodinámico de los pacientes con patologías crónicas degenerativas, como la hipertensión arterial sistémica, por lo cual con nuestros resultados en la investigación podemos concluir que la adición de clonidina a dosis reducidas de bupivacaína pesada nos proporciona un control de la presión arterial post anestésica sin disminuciones de la misma de manera excesiva que requiera el uso de vasopresores. Además nos permite reducir el uso de AINES u opioides en el post operatorio, así mismo la reducción de la dosis del anestésico local permitió una estancia menor en el área de unidad de cuidados post anestésicos y recuperación en la movilidad de las extremidades, brindando una mejor calidad en la anestesia neuroaxial en estos procedimientos urológicos.

Sabemos que, a pesar de los buenos resultados obtenidos en este estudio, es necesario reforzar esta información con un número mayor de participantes y el uso en otros tipos de procedimientos quirúrgicos y así ofrecer mayor evidencia para el uso rutinario de este fármaco como coadyuvante en la anestesia neuroaxial con fines de control hemodinámico.

REFERENCIAS

1. Chris B. Komanski, MD*; Richard L. Rauck, MD; James M. North, MD; Kyung S. Hong, MD†; Robert D'Angelo, MD‡; Keith R. Hildebrand, DVM, phd. Intrathecal Clonidine via Lumbar Puncture Decreases Blood Pressure in Patients with poorly Controlled Hypertension *Neuromodulation* 2015.18: 499–507.
2. Gurpreet Singh, Gurmehar Singh Aulakh,¹ Navpreet Kaur Aulakh,² Rupinder Mirley Singh, Abhishek Bose,³ Sunil Katayal, and Baldev Singh Aulakh. Effect of intrathecal clonidine versus fentanyl on bupivacaine spinal block in transurethral resection of prostate surgeries. *Anesth Essays Res.* 2016 Jan-Apr; 10(1): 65–70.
3. Baljit Singh Bajwa, Arwinder Pal Singh, and Angelina K Rekhi. Comparison of intrathecal clonidine and fentanyl in hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia and postoperative analgesia in patients undergoing lower abdominal surgeries. *Saudi J Anaesth.* 2017 Jan-Mar; 11(1): 37–40
4. Schnabel A, Poepping DM , Pogatzki-Zahn EM , Zahn PK . Efficacy and safety of clonidine as additive for caudal regional anesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials.
5. Fareed Ahmed, Mamta Khandelwal, and Anil Sharma. A comparative study of the effect of clonidine, fentanyl, and the combination of both as adjuvant to intrathecal bupivacaine for postoperative analgesia in total abdominal hysterectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 Jan-Mar; 33(1): 102–106
6. Efectos anestésicos y hemodinámicos del uso de lidocaína más clonidina peridural vs lidocaína con epinefrina en cirugías de abdomen bajo y miembros inferiores. Artículo Original, *Revista Mexicana de Anestesiología* 2016.
7. Onesti G, Schwartz AB, Kim KE, Swartz C, Brest AN Article Circulation, Pharmacodynamic effects of a new antihypertensive drug, catapres (ST-155) 1969.
8. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Fifth Edition.
9. Monoaminergic and peptidergic innervation of the intermediolateral horn of the spinal cord: II relationship to preganglionic sympathetic neurons Fuxe K, Tinner B, Bjelke B. *Eur J Neurosci*, 1990.
10. Monoaminergic and peptidergic innervation of the intermediolateral horn of the spinal cord. I. Distribution patterns of nerve terminal networks. Fuxe K, Tinner B, Bjelke B. *Eur J Neurosci*, 1990

11. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. Brain Res, 1984
12. Unnerstall et al. 1984, Eisenach et al. 1996
13. OMS. Información general sobre hipertensión en el mundo, Una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. Día Mundial de la Salud 2013. Disponible en: who/dco/wbd/2013.2
14. Soto-Ruiz K, Peacock W, Varon J. Perioperative hypertension: diagnosis and treatment. Neth J Crit Care. 2011;15:143-148.
15. Sabate S, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2011;107:879-890.
16. Drugs And Anesthesia, Pharmacology For Anesthesiologists. Wood And Wood. 3 ed. Williams & Wilkins; 1990 New York.
17. Zaag M Taglientet Benefical Effects From Beta Adrenergic Blockade In Elderly Patients Anesthesiology 1999; 91: 1674- 1686.
18. Trocsh R. Raps E Treatment Of Hypertensive Crisis. N Engl J Med , 1991; 324: 992.
19. Onesti G, Shwartz AB, Kim KE, Swartz C, Brest AN. Pharmacodynamic effects of a new hypertensive drug, catapres (ST-155). Circulation 1969;39:219-228.
20. Yaksh TL, Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. Pharmacol Biochem Behav 1985;22:845-858.