

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"  
I. S. S. S. T. E.**

144  
29

**CLONIDINA ORAL EN LA MEDICACION PREANESTESICA**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N:  
M E D I C O A N E S T E S I O L O G O  
P R E S E N T A:  
D R A . R O S A M A R I A V I L L E G A S G O M E Z**



**ASESORES: DR. VICTOR MANUEL ESQUIVEL RODRIGUEZ  
DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

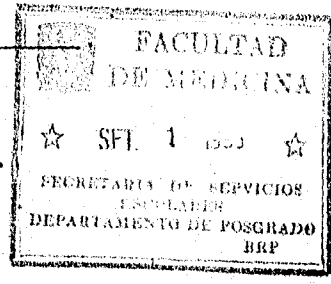
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

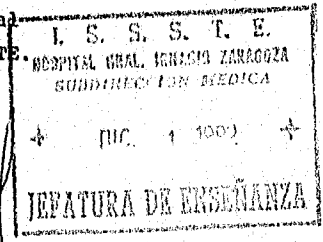
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

*Victor Manuel Esquivel Rodriguez*  
Dr. VICTOR MANUEL ESQUIVEL RODRIGUEZ  
Asesor de tesis y médico adscrito al  
Servicio de Anestesiología del Hosp.  
Reg. Gral. Ignacio Zaragoza ISSSTE.

*Jose Luis Ugalde Navarro*  
Dr. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO  
Prof. Titular del curso de  
Anestesiología del Hosp. Reg.  
Gral. Ignacio Zaragoza ISSSTE.



*Juan Manuel Barrera Ramirez*  
Dr. JUAN MANUEL BARRERA RAMIREZ  
Jefe de Investigación del Hospital  
Reg. Gral. Ignacio Zaragoza ISSSTE.



*Jorge Negrete Corona*  
Dr. JORGE NEGRETE CORONA  
Coordinador de Enseñanza del  
Hosp. Reg. Gral. Ignacio Zaragoza  
ISSSTE.

A MIS PADRES:

SR. ROMAN VILLEGAS DIAZ  
SRA. NELLY GÓMEZ ROMERO

Rindo un pequeño homenaje a quienes  
han sido ejemplo de superación y -  
dedicación, así como por su apoyo -  
para poder lograr lo que soy.

A MI ESPOSO:

DR. RAFAEL REYES VELAZQUEZ

Con especial reconocimiento a  
quien ha sabido alentarme en-  
todo momento.

A MIS HERMANOS:

Alejandro

Martín

Roman

Verónica

Fernando

Nelly

Jacqueline

Israel

Por la desinteresada ayuda que siempre he  
recibo de ustedes, eternamente he de es-  
tar muy agradecida por ello.

Y a todos los que me dieron  
ánimos de seguir adelante -  
para la realización de la -  
especialidad en anestesiolo  
gía.

Con mi mayor agradecimiento  
a los médicos del Servicio-  
de Anestesiología del Hospital  
Regional General "Ignacio Zaragoza"  
I.S.S.S.T.E.

Por su ayuda y enseñanza en mi  
formación como anestesiólogo.

Y de manera especial a:  
Dr. José Luis Ugalde Navarro  
Dr. Víctor Manuel Esquivel Rodríguez.

I N D I C E

	PAGS.
INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	4
OBJETIVOS.....	6
HIPOTESIS.....	7
ANTECEDENTES HISTORICOS.....	8
MARCO TEORICO.....	10
SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.....	10
SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO.....	10
SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO.....	12
CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS.....	13
RESPUESTAS FISIOLÓGICAS MEDIADAS POR LOS ADRENO -	
RECEPTORES ALFA-2.....	15
SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	15
SISTEMA RESPIRATORIO.....	17
SISTEMA NEUROENDOCRINO.....	17
SISTEMA RENAL.....	18
SISTEMA GASTROINTESTINAL.....	19
SISTEMA REPRODUCTIVO.....	19
SISTEMA HEMATOLOGICO.....	19
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	20
SINTESIS Y DISPOSICION DE LA NORADRENALINA.....	21
APLICACION DE LOS AGONISTAS ALFA ADRENERGICOS EN -	
LA PRACTICA ANESTESICA.....	24

	PAGS.
REDUCCION DE LOS REQUERIMIENTOS ANESTESICOS.....	24
EFFECTOS ANALGESICOS DE LOS AGONISTAS ALFA 2 ADRE- NERGICOS.....	26
MECANISMO DE ACCION DE LOS RECEPTORES ALFA 2.....	29
CLONIDINA.....	31
INTUBACION ENDOTRAQUEAL.....	35
MATERIAL Y METODOS.....	39
RESULTADOS.....	43
DISCUSION.....	59
CONCLUSIONES.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	63



## INTRODUCCION

En la época actual, la anestesiología, por el gran acervo de conocimientos científicos que comprende, y su notable potencialidad de investigación, es una disciplina que forma parte de la medicina de nuestro tiempo. (2)

El enfermo que va a ser anestesiado debe ser estudiado -- desde un punto de vista integral con anticipación al acto -- anestésico mismo. Desde el momento que se conoce al paciente y el tipo de procedimiento al que va a ser sometido se valorará el riesgo anestésico-quirúrgico, es decir se establecerá el riesgo anestésico al cual pertenece, lo cual determinará las medidas preoperatorias, transoperatorias, y postoperatorias del manejo anestésico, en donde el anesthesiólogo será el responsable de realizar dicha valoración integral, haciendo hincapié en los detalles del plan anestésico. (14)

Se requiere que se efectúe una bien planteada visita preanestésica donde se cumplirá con los requisitos administrativos y hospitalarios de acuerdo al caso y a la institución; -- también se dará orientación al paciente y a sus familiares para obtener una adecuada relación médico-paciente, donde desde el punto de vista anestésico trataremos de conseguir los siguientes objetivos:

- 1.- Evitar la ansiedad
- 2.- Proporcionar sedación y amnesia.
- 3.- Inducción estable de la anestesia.

- 4.- Disminución de las secreciones de las vías respiratorias
- 5.- Disminución de los reflejos indeseables como: hipertensión, taquicardia, trastornos del ritmo, náuseas, vómito y tos.
- 6.- Menos consumo en la cantidad de anestésico.

Esta visita preanestésica se debe realizar de una manera cordial y efectiva hacia el paciente, ya que esto no permitirá tener una relación adecuada con el paciente, que permitirá su tranquilidad y cooperación para el procedimiento que se le va a realizar sin necesidad de administrar fármacos -- que en un momento dado no cumplan con los objetivos para los que fueron administrados y aun más, tengan efectos indeseables en el paciente. (2)

En la visita preanestésica se deben valorar datos como -- peso, edad, estado físico, nivel de ansiedad, tolerancia a -- los fármacos depresores, alergias, si la cirugía es de urgencia o electiva, es decir, información que nos permite decidir la conducta en cada caso en particular, para realizar la prescripción de la medicación preanestésica si es necesaria y la elección de la técnica y agentes anestésicos. (15)

A través de los años se han utilizados en la medicación preanestésica fármacos como a) barbitúricos: secobarbital, -- pentobarbital; b) opioides: morfina, meperidina; c) benzodiazepinas: diazepam, lorazepam, triazolam, midazolam; d) anti-histamínicos: defenhidramina, hidroxicina; e) anticolinérgi-

cos: atropina, escopolamina; f) antagonistas H2: cimetidina; g) estimulantes de la motilidad gástrica: metoclopramida; -- etc. (2)

Existen como vemos una serie de medicamentos que pueden ser utilizados para cumplir como los objetivos de la medicación preanestésica; algunos de ellos de reciente aparición y otros ya conocidos como los agonistas alfa 2 adrenérgicos que han demostrado efectos benéficos cuando son usados como coadyuvantes para la anestesia, tal es el caso de la clonidina, - que aunque no es el más potente, es el único disponible para su uso clínico y sus ventajas incluyen: disminución en los requerimientos de halogenados y narcóticos, efectos sedantes, - mayor estabilidad hemodinámica durante los momentos de mayor estimulación así como en el postoperatorio inmediato, menor frecuencia de calofríos, tiempos menores para lograr la extubación, analgesia y todo este sin causar depresión respiratoria ni prolongar la recuperación postanestésica. (6)

## JUSTIFICACION

Durante la laringoscopia y la intubación endotraqueal es frecuente la aparición de hipertensión y taquicardia. Los aumentos de la presión arterial se acompañan de elevaciones de la noradrenalina circulante. (6)

En los pacientes cuyo sistema circulatorio es normal estas respuestas pueden ser transitorias e inocuas, sin embargo en pacientes con hipertensión arterial preexistente dichas respuestas pueden ser exageradas. También en pacientes con patología coronaria, valvulopatías o hipertensión intracraneal la laringoscopia y la intubación pueden producir arritmias en un 5 - 15% de los pacientes sin incluir las taquicardias y bradicardias sinusales. (2)

Desde hace pocos años se empezó a utilizar la clonidina en pacientes que iban a ser sometidos a cirugía buscando disminuir la respuesta noradrenérgica a la laringoscopia e intubación; un mejor mantenimiento de la estabilidad hemodinámica transoperatoria y una disminución en la cantidad de anestésicos utilizados. (9)

La búsqueda de los anteriores efectos se basaba en el conocimiento de que la clonidina:

- 1) A nivel central, la activación de receptores alfa 2 - agrenérgicos causa una reducción en el tono periférico y un incremento en el tono vagal.

2) A nivel periférico, la estimulación de receptores alfa 2 adrenérgicos presinápticos lleva a una disminución en la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas hacia la musculatura vascular y reducción del tono simpático periférico hacia el corazón.

3) Efecto analgésico debido a que ocupa receptores morfínicos a nivel de las capas de Rexed en la asta dorsal de la médula espinal y a la liberación de beta endorfinas que se presenta después de su administración, y

4) Efecto sedante moderado que produce.

## OBJETIVOS

- 1.- Evaluar la eficacia de la clenidina para mantener la estabilidad hemodinámica durante la intubación.
- 2.- Proponer una alternativa en la medicación preanestésica que sea útil y segura para eliminar o disminuir la taquicardia e hipertensión durante la laringoscopia e intubación.
- 3.- Valorar y comparar la respuesta de los pacientes que recibieron clonidina con los pacientes del grupo control (que no recibieron clonidina).
- 4.- Determinar la presencia magnitud y frecuencia de efectos secundarios adversos producidos por la administración de clonidina.

## HIPOTESIS

El efecto agonista alfa 2 adrenérgico que posee la clonidina le permitirá disminuir la respuesta noradrenérgica secundaria al estímulo de la laringoscopia e intubación.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

El impulso nervioso simpático libera noradrenalina en las terminaciones nerviosas, y esta substancia excita las células efectoras a través de la llamada unión neuroefectora, compuesta de cuatro partes: 1) terminación nerviosas; 2) almacén del transmisor químico; 3) mecanismo receptivo, llamado receptor- y 4) célula efectora. (1)

El concepto de la recepción mediadora fue introducido por el fisiólogo inglés Langley en 1905. Al año siguiente fué -- adoptada por Sir Henry Dale para la acción de las aminas en -- los músculos de fibra lisa, llamándose mecanismo receptivo. -- Fué A.J.Clark el creador de la farmacología cuantitativa en sus aspectos dinámicos, quien asimiló el concepto y acuñó el término receptor. (1)

En un principio, los receptores adrenérgicos fueron denominados E (excitadores) e I (inhibidores). Esta clasificación -- hubo de abandonarse ya que resultaba necesario incluir excepciones, como la relajación intestinal por estimulación de receptores E, y entre los I, efectos motores o excitadores, como los cardiacos. Esto llevó a Ahlquist a denominarlos alfa y beta. (2)

En 1933, Cannon y Rosenblueth demostraron que la estimulación de los nervios simpáticos de varios órganos producía respuestas inhibitoras o excitadoras. Esto los llevó a postular --



la existencia de dos tipos de mediadores, la simpática E excitadora y la simpática I o inhibidora, que al combinarse con el receptor adrenérgico actuarían como determinantes del tipo de respuesta observada. Esta teoría tuvo que ser abandonada al demostrarse que los mediadores químicos del simpático eran la adrenalina y la noradrenalina y que ambas eran capaces de producir los dos tipos de respuesta. (3)

El concepto que ha dominado en este campo durante los últimos 20 años, y que sirve de base a la clasificación actual, ha sido el propuesto por Ahlquist, quien en 1945 y 1948, basado en la diferente potencia relativa de las catecolaminas para estimular diversos procesos fisiológicos, clasificó los distintos efectos adrenérgicos en dos grupos principales: alfa y beta. (3)

## MARCO TEORICO

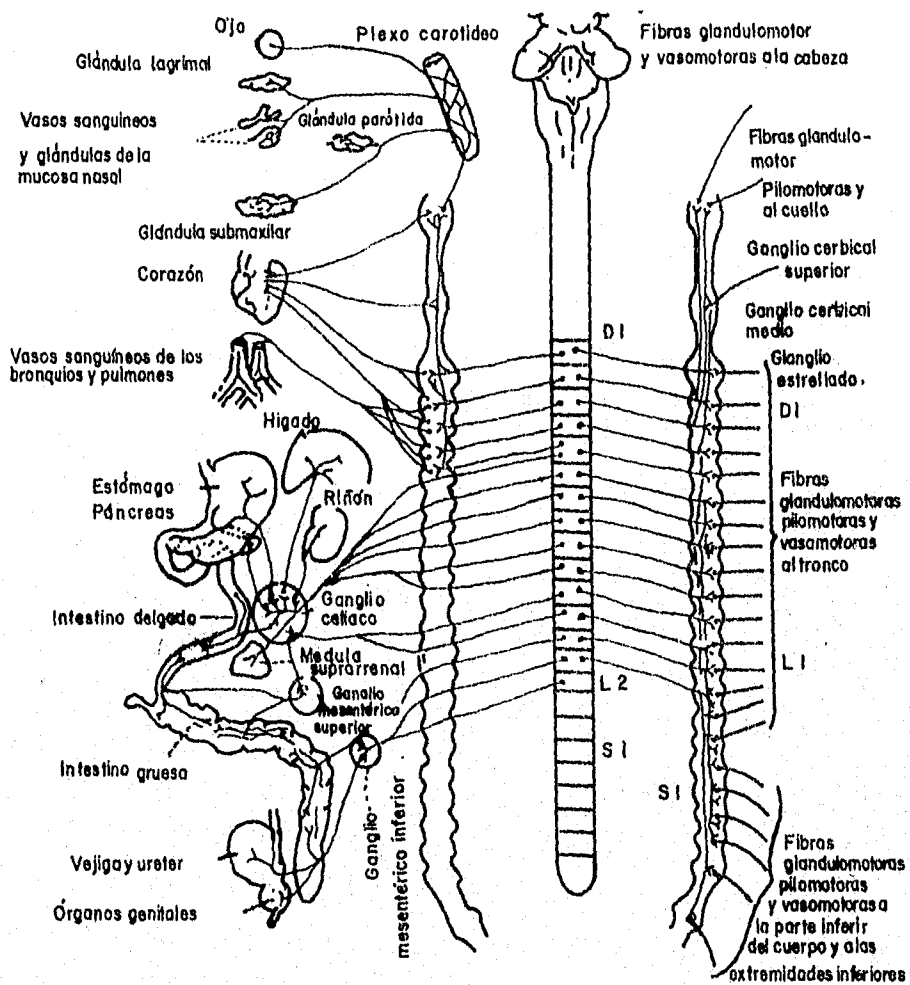
## SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.

Desde el punto de vista fisiológico puede considerarse - al SNA como poseedor de una doble función. La primera función consiste en mantener el medio interno del organismo en un estado que logre la función óptima de los diversos sistemas orgánicos. La segunda función consiste en preparar y capacitar al organismo para emprender esfuerzos extraordinarios en las situaciones que amenazan su bienestar.

Clásicamente, se han descrito dos divisiones del SNA: el sistema nervioso parasimpático que tiene una función principalmente de tipo colinérgica, es decir sus efectos sobre los órganos están mediados, en su mayor parte, por la secreción celular neuroefectora de acetilcolina. El sistema nervioso simpático, es fundamentalmente un sistema adrenérgico, en el cual el producto secretado celular neuroefector es la noradrenalina. (1,2)

## SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

Es principalmente estimulador, incitando las funciones del organismo que preparan el cuerpo para la lucha o huida. Sus neuronas preganglionares tienen sus cuerpos celulares en la sustancia gris anterolateral de la médula espinal torácica y lumbar, entre D1 y L3. Los axones preganglionares siguen las raíces nerviosas anteriores hasta los ganglios simpáticos



donde hacen sinapsis con las neuronas posganglionares. La mayoría de los ganglios simpáticos se localizan en la cadena -- paravertebral, que está formada por 22 pares situados a ambos lados de la columna vertebral. Estas cadenas se conectan entre sí y también, hay ganglios prevertebrales localizados en la cavidad abdominal, inmediatamente anteriores a la columna vertebral, estos ganglios distribuyen los axones posganglionares hasta los órganos viscerales, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario. La extremidad superior y la cabeza reciben inervación simpática a partir de los tres ganglios cervicales (superior, medio e inferior) y el primer torácico el cual se fusiona con frecuencia con el ganglio cervical inferior para formar el ganglio estrellado. (1,2)

#### SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO

Puede considerarse como un sistema reparador que, antes o después del estrés, tiende a reparar las funciones fisiológicas del organismo y a recuperar los niveles de energía hasta el nivel máximo. Sus neuronas preganglionares tienen su -- origen en cuatro nervios craneales y en los nervios sacros, S2, S3 y S4. Las fibras preganglionares parasimpáticas del -- ojo se originan en el núcleo mesencefálico de Edinger-Westphal del tercer par craneal y hacen sinapsis en el ganglio ciliar en la órbita. El núcleo del nervio facial (VI par craneal) es el origen de las fibras preganglionares que forman la cuerda del tímpano, el cual aporta los ganglios, para las

glándulas salivales, sublagrimal y submaxilar, así como para el ganglio esfenopalatino, que inerva la glándula lagrimal. - Los núcleos glosofaríngeos (IX par craneal) aportan el ganglio ótico, que inerva la glándula parótida y, por último el vago (X par craneal) que inerva el corazón, el árbol traqueo-bronquial, el hígado, el bazo, el riñón y todo el tubo gastro intestinal. (1,2)

#### CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS.

Los receptores adrenergicos se diferencian en alfa y beta basados sobre las diferentes respuestas de varias aminas en diferentes preparaciones fisiológicas. La actividad mediada por el receptor alfa es responsable de la mayoría de las contracciones de los musculos lisos provocadas por la actividad simpática en todo el organismo. La necesidad de diferenciar los receptores alfa en alfa 1 y 2 se resolvió inicialmente considerando la presencia de un mecanismo de retroalimentación negativo en el sistema nervioso simpático. Se ha observado que la secreción de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas se asocia con una inhibición de la retroalimentación de la secreción posterior de noradrenalina. El desarrollo de antagonistas más específicos de los receptores alfa-1 permitió descubrir que estos fármacos no bloquean el efecto de la noradrenalina sobre la terminación nerviosa presináptica. En consecuencia, el receptor alfa-2 parece ser el modular predominante presináptico de la disminución de la libe-

ración de noradrenalina a partir de la terminación nerviosa, en tanto que los principales efectos de la actividad agonista - adrenérgica alfa son postsinápticos alfa-1. En forma específica los agonistas alfa-2 reducen los estímulos simpáticos que salen del SNC y en consecuencia actúan como inhibidores simpáticos, mientras que los antagonistas alfa-2 facilitan los estímulos simpáticos que salen del SNC. (3,7)

Clasificación de los receptores alfa 2 adrenérgicos

Técnica	nomencIatura	prueba
Farmacológico	2A	sensible a oximetazolina
	2B	sensible a prazosin
	2C	corpúsculo renal
	2D	cerebro de rata
Autoradiografía	R2	sensible a rauwolfina
	R1	insensible a rauwolfina
Biología Molecular	C10	Cromosoma humano 10
	C4	Cromosoma humano 4
	C2	Cromosoma humano 2

2- (2,6-dicloroanilina) - 2- imidazolina

RESPUESTAS FISIOLÓGICAS MEDIADAS POR LOS  
ADRENORECEPTORES ALFA 2.-

SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La sobreconexión vascular existente en los adrenoreceptores alfa-1 y alfa-2 en ambas vasculaturas arterial y venosa, donde estos producen vasoconstricción independientemente de cualquier acción de los nervios de la vasculatura. El papel del calcio que media la contractilidad en los 2 receptores.- La activación de los adrenoreceptores alfa-2 resulta de una afluencia de calcio extracelular, sin embargo la activación de los adrenoreceptores alfa-1 produce la entrada de calcio extracelular más la liberación de calcio intracelular que produce vasoconstricción. (7)

Los efectos de los agonistas alfa-2 adrenérgicos sobre la circulación coronaria tiene un efecto benéfico. Se refiere que la estimulación de la inervación simpática de un segmento de la vasculatura coronaria postestenótica libera norepinefrina, la cual causa contracción del segmento de la arteria coronaria por activación de la sobreconexión de los receptores alfa-2 adrenérgicos. La administración de clonidina puede mejorar este efecto mediante la reducción central del flujo simpático con una disminución final en la liberación del neurotransmisor. Frecuentemente se presenta en vivo una vasoconstricción, aunque se ha demostrado que los agonistas alfa-2 liberan un factor de relajación endotelial,

esto es variable depende de la distribución y presencia de los adrenoreceptores alfa-2 en la circulación coronaria. (7,9)

Los cambios en el flujo sanguíneo regional en otros lechos vasculares no han sido bien estudiados; aunque se han reportado disminución del flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo en un tratamiento agudo en pacientes con hipertensión severa no se han presentado cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral. La clonidina ejerce su acción hipotensora por sensibilización del núcleo reticular lateral, mientras que la metilnorepinefrina (metabólito de la metildopa y alfa metilnorepinefrina) ejerce su acción hipotensora activando los adrenoreceptores alfa-2 en el núcleo del tracto solitario. La clonidina potencializa la inhibición del grado de descarga del locus coeruleus que ordinariamente media la respuesta presora. Este efecto inhibitorio de la clonidina sobre el flujo simpático es considerado crucial en la acción hipotensora porque esta es inefectiva para controlar la presión sanguínea en pacientes con hipertensión y tetrapléjicos en quienes el control central del mecanismo simpático es deficiente. (9)

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos producen bradicardia, aumentan la sensibilidad de los baroreceptores; el mecanismo de acción de la bradicardia es causada en parte por inhibición de la liberación de noradrenalina presináptica. Así los agonistas alfa-2 estimulan el núcleo del tracto solitario -



que puede producir acción vagomimética. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos en altas dosis producen depresión del nodo auriculoventricular en su conducción. Presentando una ligera prolongación en el intervalo P - R en sujetos que recibieron clonidina. (7,9,13)

#### SISTEMA RESPIRATORIO

Estudios preliminares en humanos confirman una depresión respiratoria menor con la clonidina comparada con los opiáceos. El efecto de hipoxemia observado con la administración intravenosa de clonidina es bloqueada por la acción periférica de los antagonistas alfa-2, esta respuesta es mediada principalmente por la activación de los adrenoreceptores alfa-2 sobre las plaquetas circulantes. La clonidina en nebulizaciones reduce la broncoconstricción provocada por la liberación de histamina. (8,3)

#### SISTEMA NEUROENDOCRINO

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos potencializan la inhibición del flujo simpaticoadrenal. Es evidente la disminución de los niveles de norepinefrina en la circulación y la disminución de los metabolitos de catecolaminas en la orina después de la administración de clonidina. (17,3)

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos aumentan la liberación de abundantes hormonas, el mecanismo de acción aun se desconoce; pero probablemente su mecanismo de acción es postsináptico.

tica sobre las células hipofisiarias. (17,21)

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos del grupo de los Imidazoles, el más común antimicótico Ketoconazol, puede inhibir la esteroidogenesis basado sobre la estructura imidazol y no sobre la actividad agonista alfa-2. Sin embargo, después de la administración de clonidina la liberación de ACTH es inhibida. Además, el aumento de los niveles de cortisol como consecuencia de la estimulación quirúrgica son atenuados con el tratamiento con clonidina. (24)

Los agonistas alfa-2 adrenoreceptores inhiben la liberación de insulina por acción directa sobre la células de los islotes de Langerhans, y este efecto se observa en pacientes tetrapléjicos. (17,11)

#### SISTEMA RENAL

Se ha demostrado en estudios indirectos como en mediciones directas la liberación e inhibición de hormona antidiurética (ADH). Los alfa-2 agonistas favorecen un aumento en el grado de filtración glomerular. Los efectos deben ser mediados por los receptores localizados en el aparato yustaglomerular. Recientemente se ha estudiado los efectos de la liberación del factor atrial natriurético, su mecanismo en el efecto diurético en esta clase de compuestos. (7,3)

#### SISTEMA GASTROINTESTINAL

El flujo salival es disminuido por los agonistas alfa-2-adrenérgicos. La activación de los receptores presinápticos-inhibe la respuesta vagal mediante la elevación del ácido gástrico por las células parietales, sin embargo no se altera el pH gástrico en humanos. Se disminuye la respuesta vagal mediante la motilidad gástrica y del intestino grueso. La secreción iónica del intestino delgado es inhibida por los agonistas alfa-2 adrenérgicos. La clonidina puede ser utilizada en el manejo de la diarrea acuosa. (3)

#### SISTEMA REPRODUCTIVO

Se localiza en el miometrio abundantes receptores alfa-2 postsinápticos. Los receptores alfa-1 probablemente median la respuesta de contractilidad y los receptores alfa-2 median la relajación sobre el miométrico, el rol funcional de los receptores alfa 2 adrenérgicos en el miométrico uterino aun no están definidos. (7)

#### SISTEMA HEMATOLOGICO

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos producen agregación plaquetaria. Sin embargo, el significado funcional no ha podido ser establecida, aunque el control fisiológico de la agregación plaquetaria involucra la acción de múltiples hormonas. (6,3)

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos producen sedación. Estudios EFG confirman un aumento del estado I y II del sueño, -- con una disminución de los movimientos oculares del sueño después de la administración de alfa-2 agonistas. Sin embargo, -- el sitio de acción presináptica fué inicialmente sugerida por la respuesta excitatoria por la clonidina en la depleción del neurotransmisor. La clonidina puede ser efectiva en el tratamiento en pacientes con alteraciones mentales como la psicosis sin embargo en la administración crónica este efecto se pierde. Similarmente el efecto sedativo de la administración crónica de los agonistas alfa-2 adrenérgicos desaparece. También ejercen un efecto sobre la memoria y tienen una potente acción analgesica los agonistas alfa-2 adrenérgicos. (3,17)

## SINTESIS Y DISPOSICION DE LA NORADRENALINA

La síntesis del neurotransmisor simpático noradrenalina se produce principalmente en las mismas terminaciones nerviosas simpáticas. La fenilalanina, un aminoácido esencial, es hidroxilada a tirosina. Esta es transportada hasta la terminación neuronal presináptica, donde también es hidroxilada por la enzima tirosina-hidroxilada a DOPA. Este es el paso que limita la velocidad de síntesis de noradrenalina y, por ello el lugar adecuado para actuar cuando se pretende interferir dicha síntesis. La DOPA es descarboxilada a dopamina por otra enzima; la dopamina es transportada en una vesícula de almacenamiento, donde resulta transformada a noradrenalina mediante la acción de la enzima dopamina B-hidroxilasa. Aunque existen pocos lugares periféricos en los que la noradrenalina puede transformarse en adrenalina por acción de la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), la mayor parte de la PNMT del organismo está confiada en la médula suprarrenal, de manera que la adrenalina no se forma en las terminaciones neuronales. La formación de PNMT depende de un abundante aporte de glucocorticoides por parte de la corteza suprarrenal.

Una vez sintetizada la noradrenalina y almacenada en las vesículas, su liberación se produce mediante la despolarización eléctrica de la membrana presináptica, que provoca la entrada de iones sodio y calcio. De este modo se estimula la

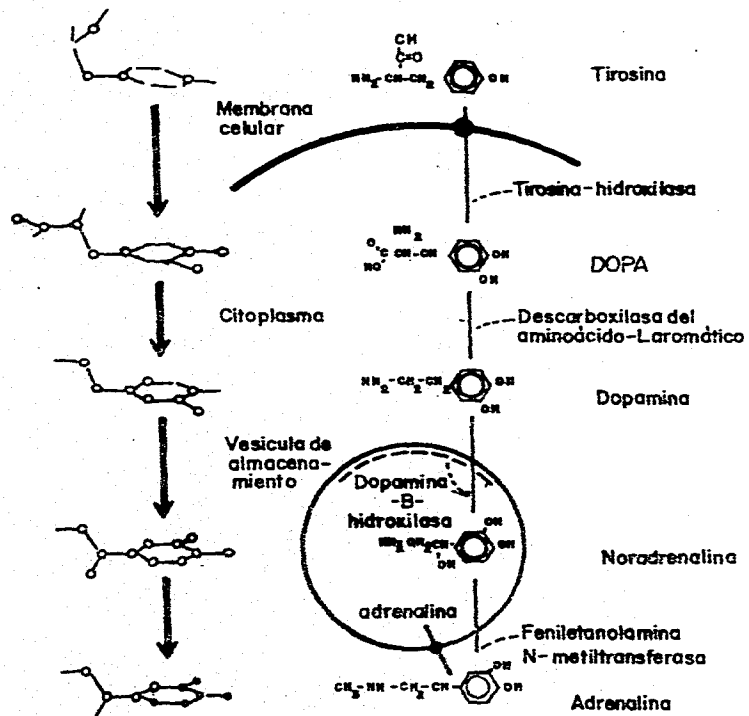
migración de las vesículas hasta la superficie y, a través de un proceso de exocitosis, se libera la noradrenalina en la hendidura sináptica. La angiotensina II y la prostaciclina facilitan la liberación de noradrenalina, en tanto que la acetilcolina, la histamina y otras prostaglandinas son inhibidoras de dicha liberación. (3,1)

La noradrenalina liberada por la terminación neuronal adrenergica entra en la hendidura sináptica y activa los receptores adrenergicos de las células efectoras.

La Noradrenalina se desplaza por:

- a) Captación en las terminaciones nerviosas, donde una parte de ella es degradada por la monoaminoxidasa intraneuronal (MAO) hasta 3,4 dihidroxifenilglicol (DOPEG), aunque la mayor parte es reciclada en las vesículas de almacenamiento.
- b) Difusión de los capilares, y
- c) Captación por las células efectoras y degradación enzimática, mediante la MAO y la catecol-O-metiltransferasa (COMT), hasta ácido 3,4-dihidroxi mandélico (DOMA), normetanefrina (NMN), 3-metoxi-4-dihidroxi fenilglicol (MOPEG) y ácido 3-metoxi-4-hidroxi mandélico (VMA). Los metabolitos de la noradrenalina son inactivados y se difunden hacia el líquido extracelular y los capilares. (3,15)

Figura 2



#### APLICACION DE LOS AGONISTAS ALFA "ADRENERGICOS EN LA PRACTICA ANESTESICA.

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos pueden ser utilizados - con ansiolíticos, sedantes, analgésicos, antisialogogos, antieméticos y antihipertensivos.

#### REDUCCION DE LOS REQUERIMIENTOS ANESTESICO

Brodsky y Bravo observaron una crisis hipertensiva aguda en el período postoperatorio de pacientes en los cuales se -- suspendió el tratamiento con Clonidina en el período preopera-- torio. Kautinen et al investigó las condiciones para utilizar en forma continua la clonidina durante el período transopera-- torio. No sólo se observó la capacidad de prevenir la crisis-- hipertensiva, sino también la estabilidad homodinámica en el-- transoperatorio. La acción sedativa de la clonidina, fué ob-- servada por Taylor y Taylor, ya que la clonidina aumenta el - tiempo de sueño con el hidrato de cloral en ratas, kautinen - y Pyykke examinaron el efecto subsecuente después de 3 días - de administrar clonidina a 50 mcg/kg subcutanea sobre el MAC- del halotano en conejos, observando una disminución del 15% - en las dosis requeridas de halotano para atenuar la respuesta de movimientos. Bloor y Flafe definieron una curva de dosis - respuesta de la administración de clonidina sobre el MAC de - halotano en perros demostrando que se reduce el MAC a un máxi-- mo del 50% y que este efecto es revertido por el tolazoline - antagonista alfa 2. Miller et al utilizaron alfa-metildepa co



mo depletor central de norepinefrina y demostraron la disminucion del MAC del halotano.

El mecanismo de accion de la clonidina en la disminucion de los requerimientos anestésicos esta relacionado con la -- atenuacion de los efectos del neurotransmisor central norepinefrina ya que ella norepinefrina modula la intensidad de la - respuesta del anestésico. Sin embargo el grado de reduccion en el MAC (mayor del 90%) puede ser producido por la alta selectividad de los agonistas alfa 2 adrenérgicos como el azepexole o medetomidine. Tabla I.

Tabla I.- Selectividad de varios agonistas adrenérgicos alfa2

al > a2	alfa2	a2>al	a2>>al
Cipazoline	epinefrina	clonidina	azepexole
Metohexamina	norepinefrina	guanfacina	B-HT 920
fenilefrina		α-metilnorep.	Medetomidine
amidefrina		tizanidina	detomidine

La selectividad de estos agonistas es derivada de la recopilación de radiomarcadores, los datos son aproximados.

> indica 100 tiempos más selectivos; >> indica 1000 tiempos más selectivos.

Con la clasificación de los agonistas alfa 2 adrenérgicos con la técnica de biología molecular, se demostró que los isoreceptores C4 alfa 2 adrenérgicos fué el receptor que modula la respuesta anestésica.

#### EFFECTOS ANALGESICOS DE LOS AGONISTAS ALFA 2 ADRENERGICOS

En el último siglo, Weber demostró las propiedades analgésicas de los agonistas adrenérgicos. Posteriormente, Schmitt demostró la profundidad de la actividad analgésica al administrar componentes alfa-simpaticomiméticos interventriculares y agonistas alfa 2 adrenérgicos en el espacio peridural y subaracnoideo. La administración de los agonistas alfa 2 adrenérgicos puede ser una alternativa efectiva en el manejo del dolor moderado o severo, sin presentar los efectos adversos de los opíoides (incluyendo depresión respiratoria, prurito, retención urinaria).

El mecanismo de acción de los agonistas alfa 2 adrenérgicos para su acción analgésica esta relacionada con el rol de la noradrenalina médula espinal, modulando el proceso nociceptivo. Los receptores alfa 2 adrenérgicos están estratégicamente localizados sobre las neuronas del asta dorsal del cordón espinal, donde ellos pueden inhibir la liberación del neurotransmisor nociceptivo como la sustancia P o relacionado con el péptido calcitonina. La analgesia mediada por los agonistas alfa 2 adrenérgicos no es reversible con la naloxona.

Tabla 2.

Tabla 2. -

## APLICACION EN ANESTESIA DE LOS ALFA 2 AGONISTAS

Dosis de Clonidina	Efecto
Requerimientos Anestésicos	
3 - 4 mcgrs/kg x 2	decrementa el sufentanyl en 40%
5 mcgrs/kg	decrementa el fentanyl en 45%
5 mcgrs/kg	decrementa el isofluorano en 40%
5 mcgrs/kg	disminuye la presión intraocular
	fentanyl, forane y droperidol.
Transdérmico	decrementa isofluorano y morfina
3 mcgrs/kg	decrementa isofluorano-sufentanyl
Analgesia	
Intratecal	
300 mcgs	18 hrs. de alivio del dolor
400 mcgs/día	alivio continuo del dolor
variable	rescata la tolerancia a la morfina
150 mcgs.	suplemento de analgesia espinal
Epidural	
75 - 150 mcgs	alivio del dolor neurogénico
100 - 900 mcgs	alivio del dolor postoperatorio
100 - 900 mcgs	alivio del dolor por cáncer
150 mcgs	suplemento de analgesia epidural
Parenteral	
5 mcgs/kg + 0.3 mcg.kg-1.h-1	decremento morfina postoperatoria
Misceláneo	
600 mcgs pre-op	disminuye la dosis de isofluorano
	para producir hipotensión.
150 mcgs i.v.	disminuye el temblor postoperatorio
7 mcgs/kg x 2	produce estabilidad hemodinámica
Experimental	
drogas	
Clonidina	disminuye la rigidez inducida por
	opioides
daxmedetomidine	previene la rigidez inducida por
	opioides.

Tabla 3.-

## CONSIDERACIONES PARA EL USO DE AGONISTAS ALFA 2 EN ANESTESIA

Vantajas	desventajas	ventajas potenciales
<p>preservación de la estabilidad hemodinámica (fc y ta).            ansiolisis, sedación            analgesia sin depresión respiratoria</p>	<p>hipertensión (en bolos i.v)</p>	<p>preserva la función renal en traumas.            limita el incremento de la PIC y PIO            disminuye la rigidez causada por narcóticos            Broncodilata</p>
<p>limita el potencial toxico de los anestésicos. Induce hipotensión arterial</p>	<p>hipotensión            bradicardia            rebote. (en uso prolongado)</p>	

PIC = Presión Intracraneal

PIO = Presión intraocular

## MECANISMO DE ACCION DE LOS RECEPTORES ALFA 2.

Los receptores de la superficie celular presentan una variedad de indicadores de membrana, mecanismo por el cual se traduce el mensaje transmitido por los agonistas. La respuesta de los alfa-2 adrenérgicos, el sistema de indicadores transmembrana involucra el acoplamiento de tres componentes: la proteína receptora, el nucleótido guanina ligado a la proteína G y el mecanismo efector.

El mecanismo molecular propuesto para el efecto anestésico de los agonistas alfa adrenérgicos es el siguiente: después de la unión de los agonistas alfa adrenérgicos con el receptor el GDP es desplazado por la subunidad de la proteína G sensitiva a la toxina pertussi por el GTP. La activación de la subunidad puede cambiar uno u otro el camino del ion 4-aminopiridina dirigida hacia los canales por el proceso delimitado de la membrana o cambiar la actividad de la enzima efectora. La enzima cambia la información del segundo mensaje y un cambio brusco en la velocidad de la cascada bioquímica. Por último el camino intracelular puede también ser modulado por la proteína sensitiva a la 4-aminopiridina.

Figura 3.

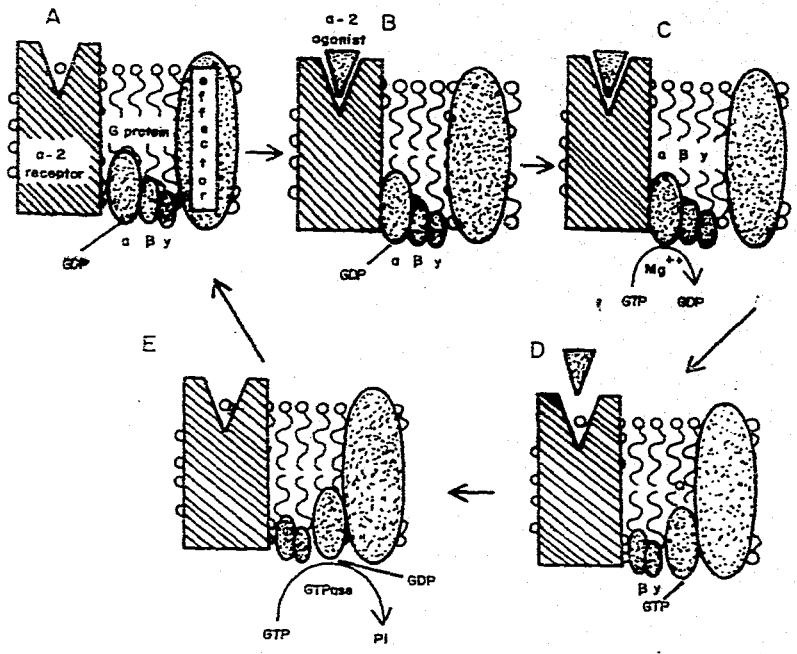


Figure 3.

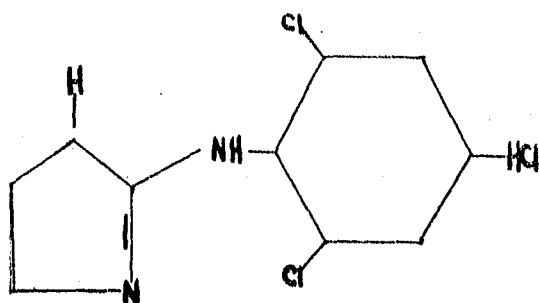
## CLONIDINA

El clorhidrato de clonidina es un potente fármaco antihipertensivo, derivado de la imidazolina (simpaticomimética y bloqueantes alfa adrenérgica) y que tiene una relación química estrecha con medicamentos como la tolazolina (vasodilatador periférico), nafazolina (simpaticomimético) y antazolina (antihistamínico). (7,3,6)

Se estudió originalmente como agonista alfa adrenérgico y se le busco efecto como descongestivo nasal y al administrarlo por esta vía produjo hipotensión arterial, por lo que los estudios subsiguientes se encaminaron a determinar este efecto.

Se clasificó como agente agonista alfa-2 adrenérgico selectivo, con un ratio de 200:1 (alfa-2/alfa-1) lo que determina su efecto antihipertensivo de acción central; además -- del efecto mencionado tiene acción sedante, modula la liberación de transmisores presinápticos y se ha determinado que produce liberación de beta endorfinas lo que confiere poder analgésico; además, cuando se administra por vía peridural -- el efecto analgésico también se ha observado posiblemente -- por ocupación de receptores morfínicos a nivel medular. (8,3,10)

El fármaco ha sido estudiado mediante su administración a ratas con marcador Carbono 14.



2 - (2,6-dicloroanilina)-2 -imidazolina.

Tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 75% se -- absorbe adecuadamente cuando se administra por vía oral y pa-  
 renteral; su vida media alfa es de aprox. 20 a 30 minutos y --  
 su vida media de eliminación es de 8 horas; además tiene una-  
 depuración plasmática de 3ml/kg/min. por lo que después de --  
 una sola dosis tiene una duración del efecto hipotensivo de --  
 8 horas, siendo su mayor acción de la primera a la tercera ho-  
 ra en pacientes sanos y de 4 a más de 24 horas en pacientes --  
 hipertensos. Se distribuye por todos los tejidos en forma bas-  
 tante uniforme; se excreta en 48 horas, en un 60% por vía re-  
 nal y el resto por vía h<sup>é</sup>pática; un 60 a 70% de lo excretado-



lo hace como clonidina libre y el resto por metabolitos no --  
identificados. (9,4,6)

Su estudio en el hombre ha demostrado que sus efectos a -  
nivel cardiovascular, posterior a su administración oral o pa-  
renteral produce un descenso de la presión arterial sistólica  
y diastólica que se hace más intensa en posición erecta que -  
en supina; estas manifestaciones se presentan con dosis de 75  
a 300 mcg. (3,8,11)

Su efecto tiene forma bifásica, ya que el inicio se pre--  
senta una elevación de la presión arterial (solo en su uso in  
travenoso) debido a la estimulación de los receptores adrenér-  
gicos alfa periféricos, ya que 1) La hipertensión se acompaña -  
de estimulación de la membrana nictitante en animales (estimu-  
lación simpática); 2) la inyección intracisternal de clonidi-  
na no produce elevación de la presión arterial, y 3) la ac---  
ción vasoconstrictora del fármaco se inhibe por los agentes -  
bloqueantes alfa adrenérgicos como la fentolamina. (12)

La bradicardia que se presenta es debido a la depresión -  
del tono simpático de origen central (depresión del centro -  
cardioacelerador) así como a la estimulación del centro vago-  
bulbar. (20)

Otros efectos son, disminución del volumen cardiaco minu-  
to debido a la bradicardia; se observa poco cambio en las re-  
sistencias vasculares periféricas; la presión arterial pulmo-

nar y el volúmen sanguíneo cardiopulmonar disminuyen lo que indica relajación de los vasos de capacitancia; además produce a nivel cerebral disminución del flujo sanguíneo por aumento agudo de la resistencia vascular cerebral, que pueden tener importantes efectos sobre la presión intracraneal. (20,25)

A nivel renal, hay disminución del flujo sanguínea, con descenso del índice de filtración glomerular determinado por los aclaramientos de inulina e hipurato respectivamente, pero las diferencias son de escasas significancia estadística. (7)

El poder analgésico que muestra por vía peridural se debe probablemente a que ocupa receptores morfínicos a nivel del asta dorsal de la médula espinal, reduciendo la eficacia de la transmisión sináptica a estímulos nociceptivos. (18,22)

Los efectos colaterales que se presentan después del uso de clonidina son:

- a) Cardiovasculares. Bradicardia e hipotensión ortostática
- b) Transtornos nerviosos. Sedación, somnolencia y mareos.
- c) Manifestaciones digestivas. Sequedad de boca, náuseas y constipación.

Todos los transtornos anteriores no son de importancia y ceden con el avance del tratamiento sin necesidad de suspensión o disminución de las dosis. (19,17)

## INTUBACION ENDOTRAQUEAL.

La intubación endotraqueal es la colocación de un tubo dentro de la traquea a través de la laringe, ya sea por la nariz (intubación nasotraqueal) o por la boca (intubación orotraqueal). En 1880, el cirujano escocés Sir William Macewen realizó por primera vez una intubación endotraqueal sin necesidad de traqueostomía. En 1895 Kirstein consiguió efectuar una intubación endotraqueal con la ayuda de un laringoscopio, pero fue el otorrinolaringólogo americano Dr. Chevalier Jackson quien sentó las bases científicas de la laringoscopia directa y la intubación endotraqueal. En 1913, Jackson describió el uso de un laringoscopio en forma de U para facilitar la inserción de un tubo traqueal que sirviera como conducto para administrar anestésicos inhalatorios y oxígeno. El mismo año, Janeway introdujo un laringoscopio en forma de L que contenía pilas en el mango. En 1910, Dorrance describió el uso de un manguito inflable (neumotaponamiento) en el tubo endotraqueal. La intubación nasotraqueal a ciegas se popularizó durante la Primera Guerra Mundial gracias a Rowbothan y Magill. Actualmente la intubación endotraqueal constituye una parte esencial de la contribución del anestesiólogo al cuidado del enfermo. Los continuos avances realizados en el instrumental, el uso de relajantes musculares y las habilidades técnicas del anestesiólogo han convertido la intubación endotraqueal en una práctica corriente y segura dentro de la anestesia moderna. (2,15)

## ANATOMIA DE LA LARINGE

La laringe es una estructura en forma de caja situada en la parte anterior de los cuerpos de las IV, V y VI vértebras cervicales. Su función primordial consiste en proteger la entrada de las vías respiratorias. Estructuralmente está compuesta por nueve cartílagos articulados, tres de los cuales son pares (aritenoides, corniculados y cuneiformes) y tres impares (tiroideos, cricoides y epiglotis). El esqueleto laríngeo está formado principalmente por el cartilago tiroideo, en la parte anterior, y por los cartílagos aritenoides y cricoides, en la posterior. Las dos láminas del cartilago tiroideo se unen en la línea media formando la incisura tiroidea. La parte superior de esta línea media sobresale hacia delante formando la prominencia laríngea, que sirve para identificar la posición de la laringe. El cartilago cricoides es un anillo completo, cuya zona más ancha se encuentra en la parte posterior. La epiglotis cuelga en la entrada de la laringe, como una prueba, su parte superior, de bordes redondeados, se proyecta hacia la faringe, mientras que el tallo inferior se articula con la lámina tiroidea. (2,15)

Los ligamentos o membranas tiroidea, cricotiroidea y cricotracheal estabilizan y conectan los cartílagos cricoides y tiroideos. Los ligamentos vocales se fijan anteriormente a los ángulos del cartilago tiroideo y posteriormente al cartilago aritenoides, formando el esqueleto de las cuerdas voca-

les. Estas son estructuras blancas debido a que carecen de submucosa y su habitual red de vasos sanguíneos. La apertura triangular que existe entre las cuerdas vocales se denomina apertura glótica. Esta representa la parte más estrecha de la cavidad laríngea del adulto, mientras que en los niños menores de 10 años la parte más estrecha está habitualmente en el cartílago cricoides. (2,15)

Los nueve músculos intrínsecos de la laringe (cuatro pares y uno impar) se clasifican en: a) abductores de las cuerdas vocales; b) aductores de las cuerdas vocales y c) reguladores de la tensión de las cuerdas vocales. Los músculos cricotiroides posteriores sólo son abductores de las cuerdas vocales y determinan la apertura de la glotis mediante la rotación de los cartílagos aritenoides y el movimiento lateral de los procesos vocales. Los músculos cricotiroides laterales producen la aproximación de las cuerdas vocales y cierran la glotis por medio de la rotación de los cartílagos aritenoides en dirección opuesta. Los músculos cricotiroides tensan las cuerdas vocales aumentando la distancia entre los procesos vocales de los cartílagos aritenoides y tiroides. (15)

La inervación motora y sensitiva de la laringe depende bilateralmente de dos ramas del nervio vago: los nervios laríngeos superiores y los recurrentes. Los nervios laríngeos superiores se dividen a la altura del cuerno del hueso hioi-

des en ramas internas, más grandes y ramas externas, más pequeñas. Las externas aportan las fibras motoras y los músculos cricotiroides, que sirven para tensar las cuerdas vocales. Las ramas internas proporcionan la inervación sensitiva de la epiglotis, base de la lengua e interior de la laringe hasta las cuerdas vocales. Los nervios recurrentes aportan la inervación motora de todos los músculos de la laringe, excepto los cricotiroides. (2,15)

#### INDICACIONES DE LA INTUBACION OROTRAQUEAL

La intubación orotraqueal debe considerarse en cualquier paciente que recibe anestesia general. sus indicadores específicas en el paciente quirúrgico sometido a anestesia general son:

- a) Asegurar la permeabilidad de las vías aéreas altas
- b) Evitar la aspiración del contenido gástrico
- c) Facilitar la aspiración traqueal
- d) Ventilación a presión positiva controlada prolongada.  
Toracotomía, Bloqueo neuromuscular, Posiciones quirúrgicas adversas (sentada, decúbito prono y lateral y Trendelenburgo)
- e) Zona operatoria próxima a las vías aéreas altas
- f) Dificultad de mantener las vías aéreas con mascarilla
- g) Enfermedades de las vías aéreas altas. (2)

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 60 pacientes que ingresaron a la sala de recuperación de quirófano del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE, para cirugía electiva durante un período que comprendió de Julio - Agosto de 1992. El estudio fué prospectivo, longitudinal, comparativo, clínico y abierto. Los criterios para los pacientes que ingresaron a este estudio fueron:

## a) INCLUSION

- Paciente entre 20 y 60 años de edad.
- Sexo femenino y masculino
- Programados para cirugía electiva
- Riesgo quirúrgico ASA I a II.
- Manejado con Anestesia General inhalatoria como técnica anestésica.
- Intubación orotraqueal (con valoración de Balampati grado 0 - 1).

## b) EXCLUSION

- Cirugía de urgencia
- Riesgo quirúrgico ASA III - IV y V.
- Hipersensibilidad conocida al medicamento
- Pacientes que recibieron tratamiento previo con B-bloqueadores o algún otro fármaco antihipertensivo.
- Pacientes con Insuficiencia cardiaca o trastornos de la conducción AV.

- Hepatopatías e Insuficiencia renal.
  - Alteraciones metabólicas o cualquier padecimiento que estuviera comprometiendo la homeostasis.
- c) ELIMINACION:
- Reacción de hipersensibilidad al aplicar el medicamento.
  - Intubación orotraqueal difícil (con valoración de Balampati grado II, III y IV).
  - Pacientes que requieran de un manejo farmacológico diferente al establecido.
  - Complicaciones o eventos inesperados previos a la cirugía o en el transoperatorio, no relacionado con los medicamentos en estudio.

Los pacientes se dividieron en dos grupos; la distribución de estos fue hecha al azar, cada uno de ellos formado por 30 pacientes.

GRUPO I:

Se premedico con 5 mcg/kg de Clonidina vía oral, 60 a 90 minutos antes de la cirugía más 100 mcg/kg de diazepam intravenoso, 30 minutos antes de la cirugía.

GRUPO II:

Los parámetros que se determinaron durante el período perioperatorio fueron:

- 1) La Presión Arterial y la Frecuencia Cardiaca, variables -



cuantitativas que se valorarán en la visita preanestésica, - antes de la medicación, antes de la inducción, inmediatamente posterior a la laringoscopia y a los 5,10,15,30,60 y 90 - minutos del período transoperatorio, así como en la sala de recuperación.

2) La sedación variable cuantitativa ordial, que se valoró previa a la inducción en:

Leve.- Paciente tranquilo, conciente despierto, que refiere sueño ligero.

Moderada.- Paciente conciente, despierto, obedece órdenes, refiere sueño intenso.

Intenso.- Paciente dormido, que responde a estímulos verbales.

3) La sequedad de boca variable cuantitativa ordial, que se valoró previa a la inducción en:

Leve.- Paciente que puede mojar sus labios con saliva.

Moderada.- Refiere escasa saliva, no puede mojar sus labios.

Intenso.- Sequedad total de boca.

4) Vómito, efecto adverso posible de los medicamentos, se valoró en el período de recuperación en:

Leve.- Ligera náusea

Moderado.- Náusea intensa sin llegar al vómito

Intenso.- Vómito presente

Se hizo la inducción con tiopental a dosis de 5mg/kg y -- succinilcolina 1mg/kg para la intubación. El transoperatorio se mantuvo con O<sub>2</sub> al 100% y Enflurano a concentraciones variables, se utilizó el circuito semicerrado con ventilación controlada manual con una frecuencia respiratoria de 12 x minuto.

La intubación fué orotranqueal con cánula de Maguill con manguito de baja presión. Se administró fentanyl 2mcg/kg cuando se presentó FC y TA por arriba del 20% de su toma basal. Cuando se presentó bradicardia menor de 60 x min. se administró atropina a 10 mcg/1g. La relajación muscular en el transoperatorio fué con pancuronio a 60 mcg/kg en caso de requerirla.

Se monitorizó la presión arterial con un baumanómetro anaeroide y estetoscopio, la frecuencia cardiaca con estetoscopio precordial y electrodos por el cardioscopio para monitorizar continuamente DII.

En el análisis de datos se utilizaron pruebas de tendencia central y dispersión (promedios y desviación) así como la  $\chi^2$  para comparar ambos grupos.

## RESULTADOS

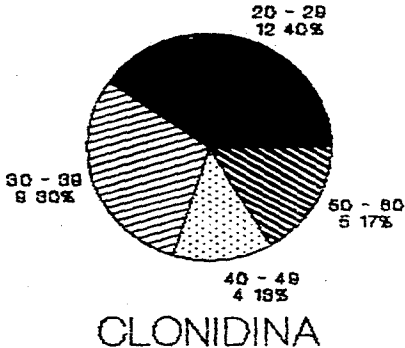
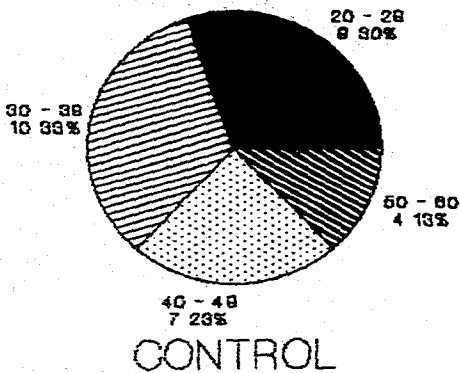
Se estudiaron un total de 60 pacientes, distribuidos 30 en el grupo I al que se administró clonidina y 30 en el grupo II al que se le administró la benzodiazepina. En cuanto a la edad de los pacientes no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, observando en el I una edad  $40.5 \pm 12$  y el grupo II  $39.9 \pm 12$ . (Gráficas 1 y 2) En relación al sexo, en el grupo I 13 pacientes fueron masculinos y 17 femeninos; en el grupo II 24 de sexo masculino y 6 femeninos. (gráficas 3 y 4).

En el tipo de cirugía encontramos un predominio de diagnóstico en ambos grupos de histerectomías (en el grupo I un 33% y en el grupo II un 47%) y colecistectomías (en el grupo I un 37% y en el grupo II un 27%), en orden decreciente: septoplastias (23% en el grupo II y 13% en el grupo I), gastrectomías (7% en el grupo I y 3% en el grupo II), retinopexias (7% en el grupo I y cierre de colostomía (3% en el grupo I. Gráficas 5 y 6).

## PRESION ARTERIAL

Ambos grupos presentaron cifras similares de presión arterial media (PAM) en las mediciones previas a la medicación preanestésica, con una PAM promedio de 107 mmHG. Antes de la inducción el grupo I presentó una PAM promedio de 90 mmHg, mientras que en el grupo II presentó una PAM promedio de 113 mmHg. Inmediatamente después de la laringoscopia

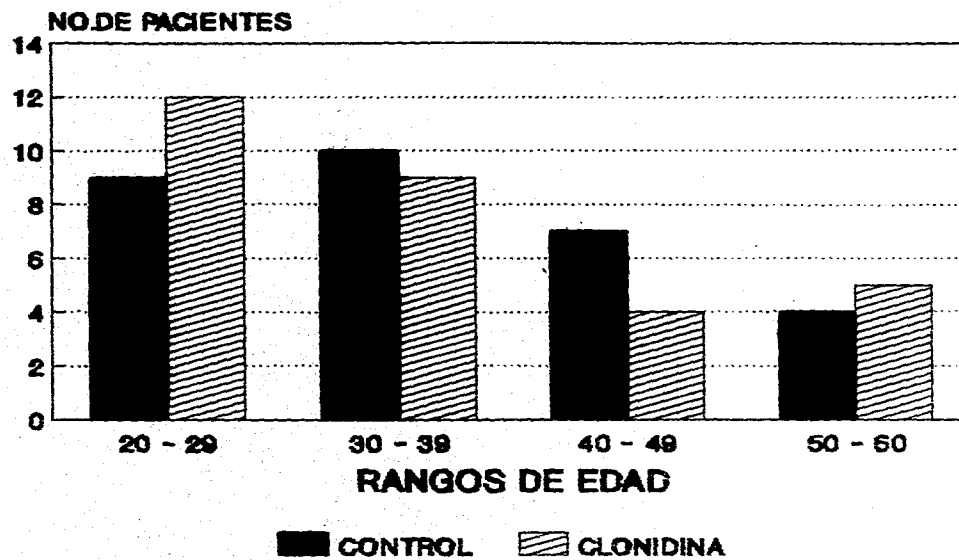
# PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA



RANGOS DE EDAD

GRAFICA 1.-

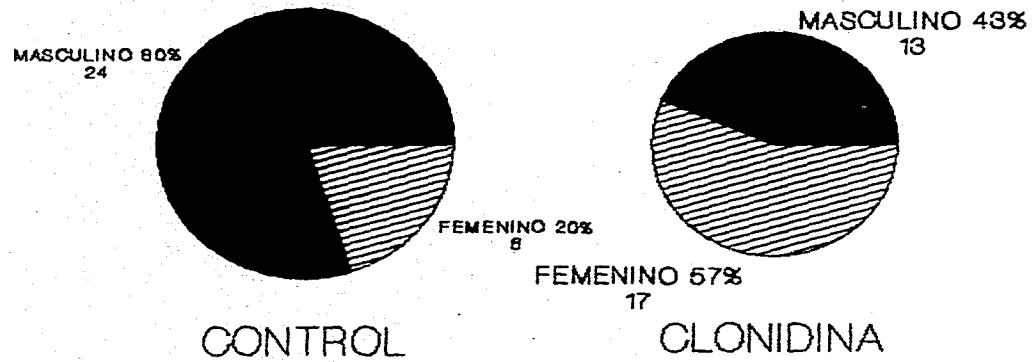
## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA



RANGOS DE EDAD

GRAFICA 2.-

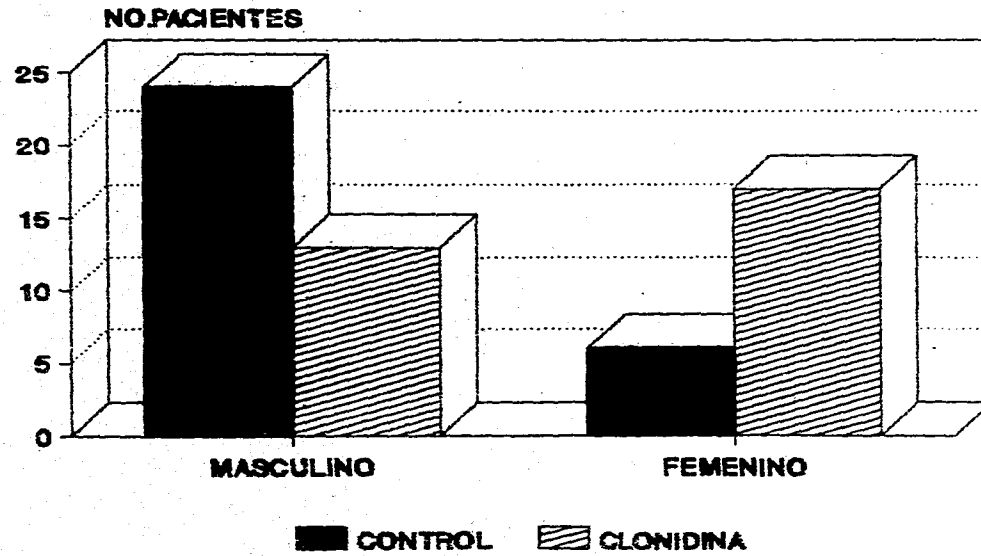
# PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA



**DISTRIBUCION POR SEXO**

GRAFICA 3--

## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA



DISTRIBUCION POR SEXO

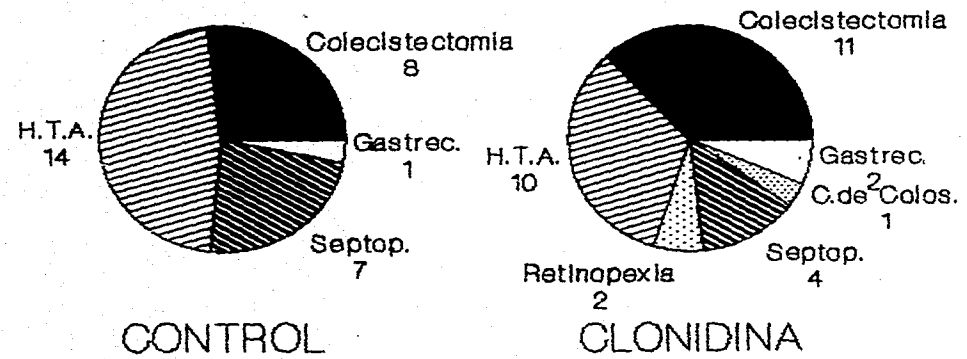
GRAFICA 4.-

el grupo I presente una PAM promedio de 90 mmHg y el grupo - II presento variaciones con un aumento en las cifra de 147 - mmHG de pAm lo que representa un 48% por arriba de las ci-- - fras basales. En el transoperatorio el grupo I presento una - PAM promedio de 90 mmHg hasta los 90 minutos y en el grupo - II presente variaciones con una PAM promedio de 105 mmHg.

Como se observa en la gráfica 7, los pacientes del grupo I mantuvieron cifras de PAM más bajas que la de los pacien-- - tes del grupo II hasta un 25.5 % en comparación con las ci-- - fras basales.



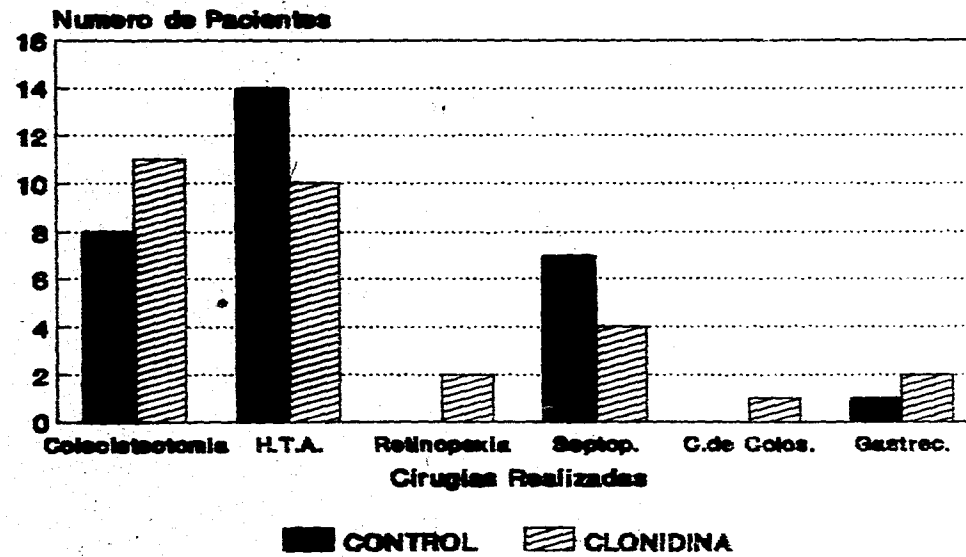
## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA



**CIRUGIAS REALIZADAS**

GRAFICA 5.-

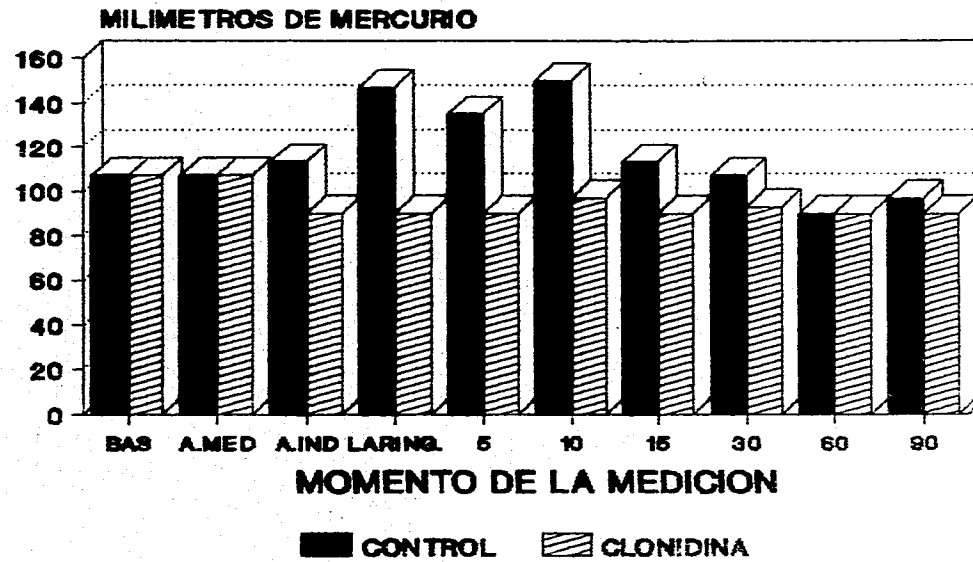
## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA



**CIRUGIAS REALIZADAS**

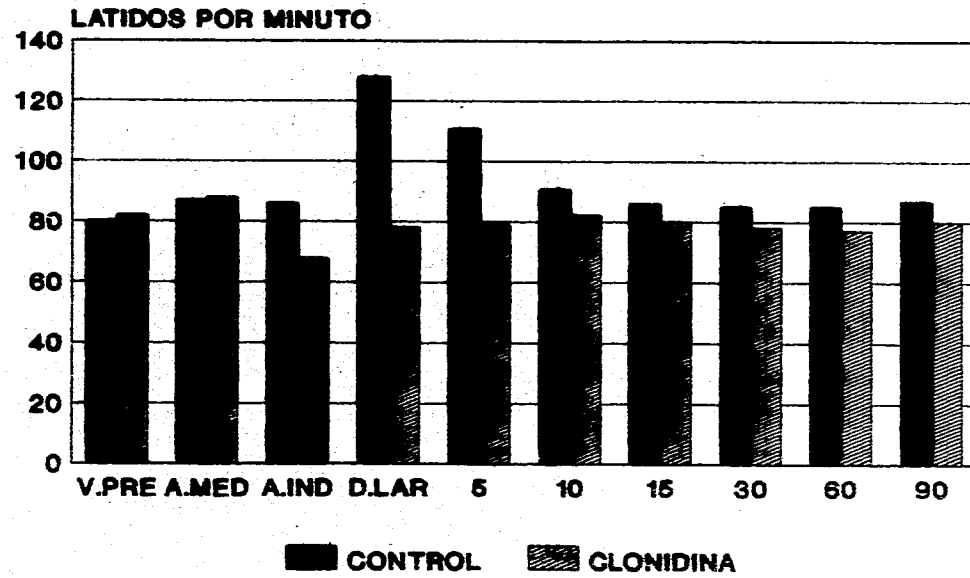
GRAFICA 6.-

## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA COMPORTAMIENTO DE LA T.A.M.



GRAFICA 7.-

## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA COMPORTAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA



GRAFICA 8.-

## FRECUENCIA CARDIACA

En cuanto a la frecuencia cardiaca ambos grupos presentaron cifras similares con un promedio de 88 latidos por minuto hasta antes de la medicación. El grupo I presentó una disminución de la FC con un promedio de 68 latidos por minuto después de la medicación. Después de la larigoscopia este mismo grupo presenta una FC promedio de 78 latidos por minuto, mientras que en el grupo II presentaron una FC promedio de 78 latidos por minuto, mientras que en el grupo II presentaron una FC promedio de 128 latidos por minuto, lo que representa un 28% por arriba de las cifras basales. Durante el período transoperatorio se mantuvieron estables las cifras de la FC con un promedio de 80 latidos por minuto en el grupo I. En el grupo II se observaron variaciones con una FC promedio de 110 latidos por minuto, lo que representa un aumento del 22% de las cifras basales. (Gráfica 8).

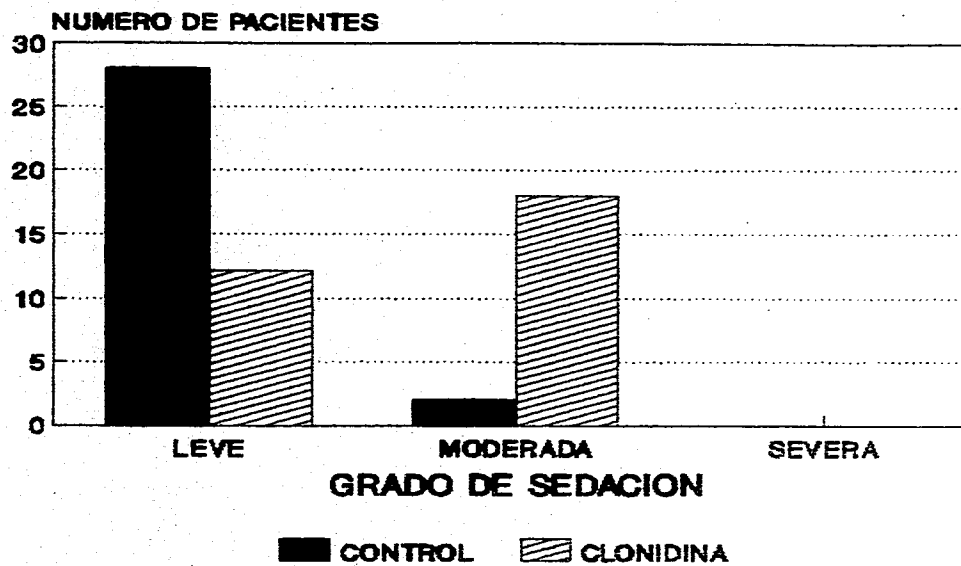
Se realizaron pruebas de tendencia central y dispersión (promedios, desviación estandar) y el análisis estadístico para comparar ambos grupos se efectuó mediante la aplicación de la  $\chi^2$  con una significancia estadística  $p < 0.02$ .

La sedación que presentaron los pacientes del grupo I fue en un 40% (12) leve, 60% (18) moderada; en el grupo II un 93% (28) leve y un 7% (2) moderada. En ambos grupos no se observó sedación severa. Mientras que en el grupo I presentó mayor grado de sedación. (Gráfica 9).

La sequedad de boca presentada en el grupo I fué leve - 10% (3), moderada 80% (24) e intensa 10% (3), en el grupo - II leve 80% (24), moderada 17 (5) e intensa 3% (1). Se pre - sentó mayor intensidad de sequedad de boca en el grupo I. - (Gráfica 10).

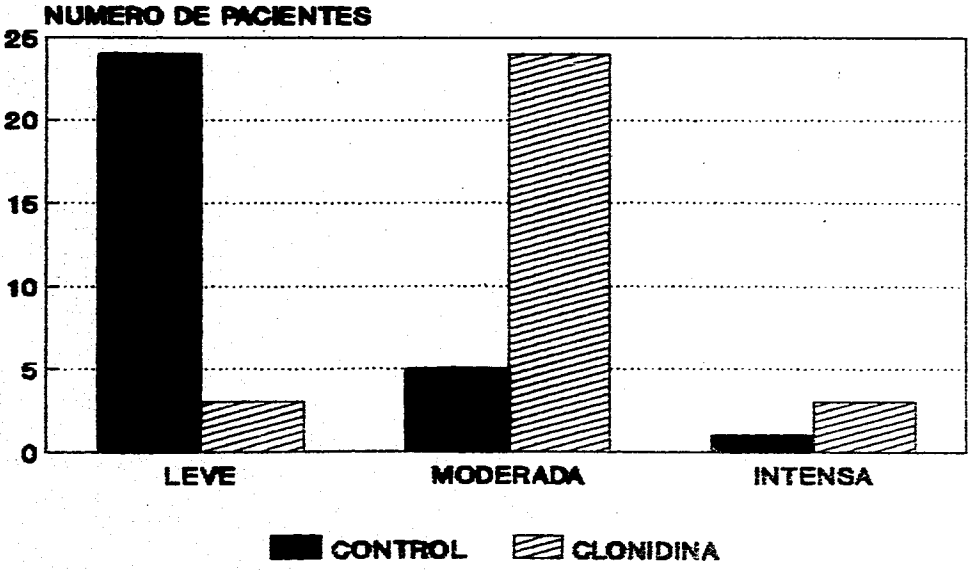
La presencia de vómito en el grupo I fué leve en un 70% (21) y moderada en un 30% (9); en el grupo II leve 57% (17) y moderada un 43% (13). En ambos grupos no se observó presen - cia de vómito intenso. (Gráfica 11 y 12).

## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA GRADO DE SEDACION



GRAFICA 9.-

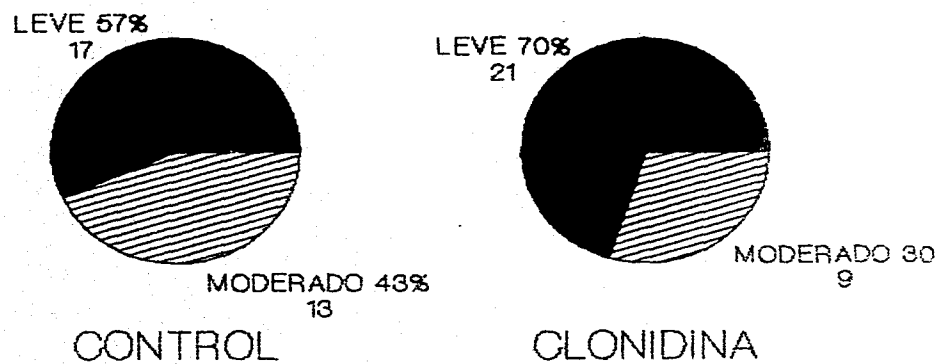
# PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA SEQUEDAD DE BOCA



GRAFICA 10.-

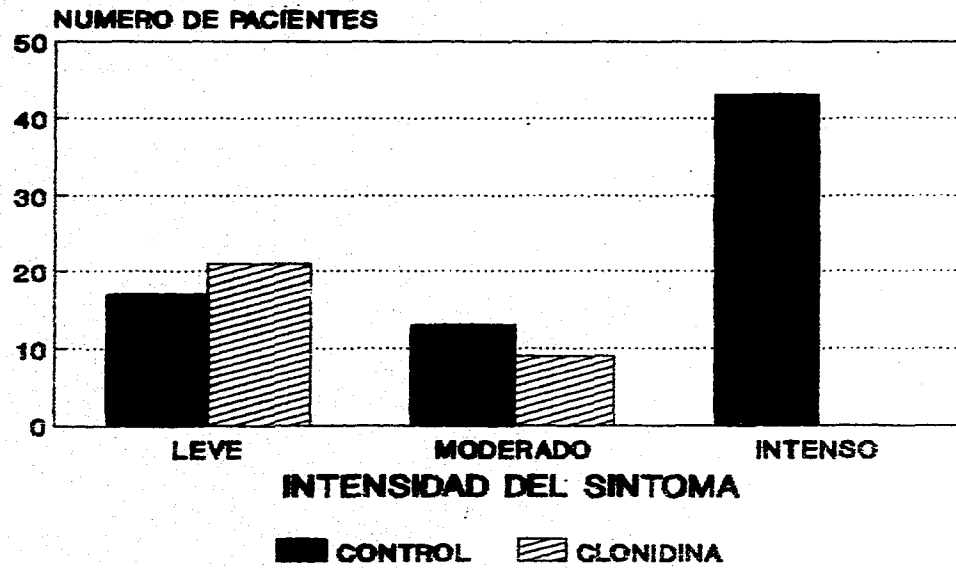


## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA PRESENCIA DE VOMITO



GRAFICA 11.-

## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA PRESENCIA DE VOMITO



GRAFICA 12

DISCUSION

Los beneficios de la medicación preanestésica con Clonidina por vía oral han sido ya demostrados en publicaciones previas (8,16). Su uso IV algunos lo consideran inadecuados -- (3,17) debido a la posibilidad de desencadenar hipertensión arterial por un efecto directo alfa 2 sobre la vasculatura periférica y el reporte de hipoxemia en animales (18). Sin embargo, estos efectos indeseables están en relación con la dosis y los niveles plasmáticos alcanzados. Así, en perro la inyección IV de 5mcg/kg causa una disminución del gasto cardiaco por incremento en las resistencias vasculares periféricas sin modificarse la presión arterial. En ratas con niveles mayores de 10ng/ml el efecto sobre la presión arterial es nulo ya que la acción hipotensora mediada a nivel central se ve atenuada por la vasoconstricción periférica inducida por el estímulo directo sobre los receptores alfa periféricos. Estos niveles si son capaces de provocar respuestas hipertensoras leves en humanos.<sup>(20)</sup>

Eisenach observó hipoxemia en ovejas después de la inyección de dosis altas de clonidina por vía peridural (17 - 25-mcg/kg)<sup>(18)</sup> o II (13 - 15 mcg/jk)<sup>(21)</sup> La agregación plaquetaria transitoria con microembolismo, por estimulación de -- los receptores alfa 2, se ha sugerido como la causa probable de este fenómeno. Sin embargo, los estudios en humanos no ha corroborado esto ya que las dosis empleadas han sido menores.<sup>(22)</sup>

En varios estudios clínicos sobre la farmacocinética se ha concluido que los niveles plasmáticos con los que se obtiene un efecto sedante máximo van de 1.5 a 2 ng/ml y niveles no dan lugar a mayor sedación. El efecto hipotensor se empieza a observar niveles de 0.2 ng/ml y es máximo con concentraciones de 1 a 2 ng/ml.<sup>(23)</sup>

En trabajos ya reportados con el uso de la clonidina se logra disminuir en forma significativa el consumo de isoflurano y fentanil, en casi 45 y 50% respectivamente. Aunque no fué analizado en este trabajo, esto hace que los pacientes se recuperen más pronto del efecto anestésico residual y puede abatir los costos de la anestesia.<sup>(6)</sup>

En este estudio es evidente que el grupo control respondió en forma hiperdinámica a los estímulos nociceptivos. Esto guarda relación con la mayor liberación de catecolaminas lo que no sucedió con el grupo que recibió clonidina, ya -- que se ha comprobado que las concentraciones plasmáticas se pueden disminuir en forma significativa.<sup>(24)</sup> La mayor estabilidad se logra sin abatir el gasto cardíaco y en algunos casos mejora el volumen latido al disminuir las resistencias vasculares periféricas, evidencia que tiene apoyo experimental en estudios de preparación del músculo papilar en donde no se observó depresión de la contractilidad.<sup>(25)</sup>

Los mecanismos por los que la clonidina logra ejercer -- estos efectos benéficos son complejos. Algunos consideran --

que esto es posible por una simpatectomía química al estimular en forma selectiva los receptores alfa adrenérgicos postsinápticos localizados en el sitio depresor del centro vasomotor en la región del locus coeruleus. La activación de estos receptores disminuye el tono vasoconstrictor sistémico por una disminución en las catecolaminas circulantes, especialmente la norepinefrina. Además la activación del núcleo del tracto solitario produce una acción vagomimética.<sup>(3)</sup>

En casi todos los estudios se han incluido solo pacientes hipertensos. Engelman comenta que la clonidina es más benéfica si se da sólo a pacientes hipertensos y no en forma indiscriminada a todos los pacientes, siempre y cuando no esté contra indicada. Sin embargo, nuestros resultados no apoyan este comentario y por el contrario, demuestran que aun en pacientes normotensos existen claros beneficios en la estabilidad hemodinámica durante los momentos de mayor estimulación (18,19,22).

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos y mostrados en las diferentes gráficas podemos concluir que:

- 1) La clonidina en la medicación preanestésica por vía oral a dosis de 5 mcg por kg de peso administrada de 60 a 90 minutos antes de la cirugía brinda estabilidad hemodinámica durante la laringoscopia y después de la intubación.
- 2) La tensión arterial sufre modificaciones mínimas del 6%, en comparación con el grupo control que aumenta un 48% de las cifras basales.
- 3) La frecuencia cardiaca sufre modificaciones mínimas del 10% en comparación con el grupo control que aumentó un 28% de las basales.
- 4) La clonidina ofrece mayor grado de sedación lo que repercute en una mayor disminución del estrés quirúrgicos, favoreciendo a su vez la estabilidad hemodinámica y
- 5) La clonidina administrada por vía oral o dosis de 5 mcg por Kg. de peso es un fármaco de utilidad para prevenir o disminuir la respuesta simpático adrenergica de la intubación orotraqueal en pacientes sometidos a anestesia general, según los criterios de inclusión de este trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

1. López Antúnez. Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. - Primera Edición, Ed. Limusa, 1983.
2. Miller R.D. Anestesia. Segunda Edición, Ed. Deyma, 1988.
3. Julien F. Biebuyck, M.B.: Alpha-2 Adrenoceptor agonists: - defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology- 1991; 74:585-605.
4. Toshiaki Nishiaki, M.D.: Oral Clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous -- aphedrine in awake or anesthetized patients. Anestheti-- zed patients. Anesthesiology 1991; 74:705-710.
5. Toshiaki Nishiaki, M.D.: Oral clonidine blunts the heart - rate response to intravenous atropine in humans. Anesthe siology 1991; 75:217-222.
6. Alfonso Ramírez Guerrero, : Clonidina Intravenosa. Sus --- efectos en el consumo de anestésicos y en la respuesta -- hemodinámica en cirugía abdominal mayor, Revista mexicana De Anestesiología 1991; 14: 167-172.
7. Pettinger W.A. Pharmacology of clonidine. J. Cardiovasc - Pharmacol. 1980, suppl 12:21
8. Ghignone M, Quintín L.: Effects of clonidine on cardiac - requirements and hemodynamics responses during induction

- of anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 67:3-10, 1987.
9. Chignone M, Quintin L.: Anesthesia and Hypertension: The effects of clonidine en perioperative hemodynamics and isoflurane requirement. *Anesthesiology* 54: 36-42, 1986.
  10. Orke R. Peuttu J.: Effects of clonidine en hemodynamics - responses to endotracheal intubation and on gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand.* 31:325-329, 1987.
  11. Bloor BC and Flacke WE.: Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha agonist adrenergic. *Anesth Analg.* 41: 741-745, 1982.
  12. Kebinger W, and Pichler L.: Localization in the CNS of adrenoceptors which facilitate o cardio-inhibitory reflex *Arch Pharmacol.* 286: 371, 1975.
  13. Cavero I, and Roach AG.: Effects of clonidine en canine - cardiac neuroeffector structures controlling heart rate.- *Br J. Pharmacol.* 70:269-276, 1980.
  14. Aldrete J.A. *Anestesiología Teórico Práctico Tomo I.* Ed.- Salvat. 1986.
  15. Aldrete J.A. *Anestesiología Teórico Práctica Tomo II.* End Salvat. 1990.



16. Bellaiche S. et al.: Clonidine does not delay recovery - from anaesthesia. Br. J. Anesth 1991; 66:353-357.
17. Bloor B.: Clonidine and other alpha 2 adrenergic agonists an important new drug class for the perioperative period. Seminars in Anestehsia. 1988; 7:170-177.
18. Eisenach JC, Grice SG: Epidural clonidine does not decrea se blood prosure or spinal cord blood flew in awake sheep Anesthesiology 1988; 68:335-340.
19. Ghignone M, Calvillo O, Lanier T: Comparison of the hemo- dynamic effect of clonidine administered epidurally and - intravenously. Anesthesiology. 1988; 69: A 408.
20. Houston MC.: Clonidine hydrechloride: review of pharmaco- logic and clinical aspect. Prog Cardiovasc Dis 1981; -- 24:337-350.
21. Eisenach JC: Intravenous clonidine produce hyposemia by - the peripheral alfa 2 adrenergic mechanism. J Pharmacol - Exp Ther. 1988; 244:247-340.
22. Nishikawa T, Dohi S: Clinical evaluations of clonidine -- added te lidocaine solution for epidural anesthesia. Anes- tesiology 1990; 853-859.
23. Bernard JM, et al.: Incidence of clonidine oral promedica- tion and postoperative IV infusion en hemodynamic and ---

postoperative IV infusion on hemodynamic and adrenergic -  
responses during recovery from anesthesia. 1988; 69:A --  
147 .

25. Motz W. The role of clonidine in hypertensive heart disease: influence on myocardial contractility and left ventricular afterload. Chest 1983; 83: 482.