

*Respuesta hemodinámica inducida por el estímulo de la extubación endotraqueal:
Eficacia de la clonidina*

Martha Lucía Arquez Roa, C.E. 84.387441. Sexo: Femenino, E-mail: maluchyar@hotmail.com. Telf: 04141505292 Dirección: Los Horinos, Caracas, Venezuela. Curso de Especialización en Anestesiología, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

María Elena Guzmán Rivera, C.E. 84399425. Sexo: Femenino, E-mail: doc_malenita@yahoo.es. Telf: 04145914167 Dirección: Los Horinos, Caracas, Venezuela. Curso de Especialización en Anestesiología, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Tutor: **Pedro Enrique Angulo Lobo**, C.I. 7.421.574. Sexo: Masculino, E-mail: pedroangulolobo@gmail.com. Telf: 04149009365 Dirección: Los Horinos, Caracas, Venezuela. Curso de Especialización en Anestesiología, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

RESUMEN

Objetivo: En este estudio se planteó evaluar el efecto de la clonidina sobre la respuesta hemodinámica inducida por el estímulo de la extubación endotraqueal. Durante el procedimiento de extubación, al final de cada anestesia, se ha demostrado la liberación de gran cantidad de catecolaminas endógenas, que están implicadas en la génesis de taquiarritmias y aumento de la presión arterial sistémica. En todo caso los eventos cardiovasculares nocivos, han motivado a los investigadores a la búsqueda de minimizar la liberación de catecolaminas y sus respuestas en el organismo, por ello nos encontramos en la literatura científica, la utilización de diversos fármacos. Los estudios realizados se han dirigido principalmente a evaluar los efectos de los diversos fármacos sobre la respuesta presora de la laringoscopia y a intubación, pero muy pocos a los efectos del fármaco sobre la respuesta a la extubación. **Métodos:** El estudio será de tipo prospectivo experimental simple ciego, con una población de 40 pacientes con estado físico ASA I, con edades entre 20 y 45 años en cirugías electivas de urología y cirugía general; Los cuales se dividirán en dos grupos: Grupo A (estudio) 20 pacientes que serán premedicados con clonidina 10 minutos antes de la intervención y Grupo B (control) 20 pacientes que recibirán placebo en la premedicación.

Palabras claves: clonidina, respuesta hemodinámica, extubación, frecuencia cardíaca y tensión arterial.

ABSTRACT

In this paper was raised to evaluate the effect of clonidine on the response induced by the stimulus of the endotracheal tube. During the extubation procedure after each anesthesia has been shown the release of large amounts of endogenous catecholamines which are involved in the genesis of taquirritmias and increased sistemic blood pressure. As a result of noxious cardiovascular events have motivated resershers to search to minimize the release of catecholamines and their responses in the body, that is why it is found in the scientific literature the use of certain drugs. Studies have been directed primarily to evaluate the effects of various drugs on the pressor response to laryngoscopy and intubation, but very few to the effects of the drug on the response of extubation. Methods: The study shall be a single-blind prospective experimental, with a population of 40 patients ASA physical status I, aged between 20 and 45 years in elective surgeries the urology and general surgery; And they were divided into two groups: Group A (study) 20 patients will be premedicated with clonidine 10 minutes before the procedure and Group B (control) 20 patients who received placebo in premedication.

key words: clonidine, hemodiname response, endotracheal extubation, heart rate and blood pressure.

INTRODUCCIÓN

Está documentado en diversos estudios clínicos, que la maniobra de la laringoscopia, la intubación y la extubación, son responsables de importantes modificaciones hemodinámicas por efecto adrenérgico, que aunado al estrés quirúrgico conlleva a un aumento de la actividad cardiaca, incremento de la resistencia vascular periférica, estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual genera una elevación tanto de la presión arterial media como de la frecuencia cardiaca, requiriéndose un mayor gasto metabólico de oxígeno por parte del miocardio.⁽¹⁾

En anestesiología se ha tratado de atenuar esa respuesta cardiovascular con el uso de fármacos de acción central y periférica (beta bloqueantes, opiáceos, calcio antagonista, agonistas alfa 2 adrenérgicos, etc.), así como profundizar al paciente en un buen plano anestésico.⁽²⁾ Como resultado de esto, sea hecho común la práctica de utilizar, la clonidina (un agonista alfa 2 adrenérgicos) con el fin de atenuar la respuesta presora de la laringoscopia y la intubación endotraqueal.⁽³⁾

Planteamiento y delimitación del problema

¿Será la clonidina un agente con el cual se logre una disminución en la respuesta hemodinámica inducida por el estímulo de la extubación endotraqueal.?

Los estudios serán realizados en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, en los meses de Junio – Agosto del 2013. Los estudios han sido dirigidos principalmente a evaluar el efecto de los diversos fármacos sobre la respuesta presora de la laringoscopia y a la intubación, pero muy pocos a los efectos del fármaco sobre la respuesta a la extubación.

Justificación e importancia

Durante el procedimiento de extubación, al final de cada anestesia, se ha demostrado la liberación de gran cantidad de catecolaminas endógenas, que esta implicadas en la génesis de taquiarritmias y aumento de la presión arterial sistémica, estos cambios son un riesgo potencial para los pacientes con

enfermedad arterial coronaria, que tienen una capacidad de reserva funcional limitada.⁽⁴⁾

En vista de las complicaciones hemodinámicas inherentes a la extubación endotraqueal, que en muchas oportunidades podría causar daños irreversibles al paciente, se plantea el siguiente estudio prospectivo experimental simple ciego en él que se evaluó el efecto, del uso del medicamento pre-anestesia de la clonidina, sobre las respuestas hemodinámicas a la extubación.

Antecedentes

Estudios anteriores han demostrado que los pacientes ASA I y ASA II, quienes no recibían ninguna medicación cardiovascular ni antihipertensiva al ser extubados mostraron un incremento del 20% en todos los parámetros cardiovasculares.⁽⁵⁾

El mecanismo exacto de esta respuesta cardiovascular no está totalmente conocido, pero se cree actualmente que este estímulo está relacionado con la liberación de catecolaminas que causa un aumento en la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y resistencia cardiovascular periférica. Este hecho se ha confirmado en pacientes luego de cirugía cardiovascular, que están ampliamente monitorizados y mostraron cambios hemodinámicos hasta 10 minutos luego de la extubación.⁽⁶⁾

En todo caso los eventos cardiovasculares nocivos, han motivado a los investigadores a la búsqueda de minimizar la liberación de catecolaminas y sus respuestas en el organismo, por ellos nos encontramos en la literatura científica, la utilización de diversos fármacos como opiáceos, agentes betabloqueadores, calcio antagonistas, bloqueadores ganglionares, vasodilatadores, anestésicos locales y también agonistas alfa 2 adrenérgicos.⁽⁶⁾

Como ejemplo de lo anteriormente expuesto está el estudio de Nishinak et al. en 1995 estudiaron los efectos del diltiazem (0.1-0.2mg/Kg) sobre los cambios hemodinámicos al momento de la extubación en 80 pacientes ASA I, electivos para cirugías ginecológicas. Estos efectos fueron comparados con el efecto de la lidocaína y de la solución fisiológica. Los pacientes fueron aleatoriamente

distribuidos en cuatro grupos de 20 pacientes cada uno. Uno solución fisiológica (grupo control), otro con diltiazem 0.1mg/Kg, otro con diltiazem 0.2mg/Kg y el último con lidocaína 1mg/Kg. La premedicación con estos medicamentos se realizó 20 minutos antes de la extubación. Todos los cambios de frecuencia cardiaca y presión arterial fueron determinados al momento de la extubación y posteriormente. La FC, la PA sistólica y la PA diastólica se elevaron de manera considerable durante la extubación en el grupo control. En el resto de los grupos estos efectos se atenuaron de forma variable, pero el efecto de la atenuación cardiovascular fue más importante en los pacientes premedicados con diltiazem 0.2mg/Kg.⁽⁷⁾

Posteriormente se reportó en la literatura otro artículo realizado por Mikawa et al., en el cual utilizando 100 pacientes ASA I, que de manera electiva fueron objeto de intervenciones quirúrgicas menores; Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 4 grupos de 25 pacientes cada uno: Grupo S= solución salina, Grupo V= verapamilo 0.1mg/Kg mas solución salina, Grupo L= lidocaína 1mg/Kg mas solución salina, y grupo V-L= verapamilo 0.1mg/Kg más lidocaína 1mg/Kg. Se administraron dichos medicamentos 2 minutos antes de la extubación. Se encontró que la mezcla de verapamilo mas lidocaína es mucho más efectiva que administrar estos medicamentos aisladamente, para atenuar la respuesta cardiovascular al estímulo de la extubación endotraqueal.⁽⁷⁾

En otro estudio realizado por Mikawa et al., en el año 1996, compararon el efecto de verapamil (0.05mg/Kg o 0.1mg/Kg) con diltiazem (0.2mg/Kg) sobre la respuesta hemodinámica en respuesta a la extubación endotraqueal, trabajaron con 80 pacientes ASA I, quienes fueron objeto de cirugías electivas ginecológicas y los distribuyeron al azar en cuatro grupos de 20 pacientes. Solución salina (grupo control), verapamil (0.05mg/Kg), verapamil (0.1mg/kg) y diltiazem (0.2mg/Kg). Estos medicamentos se administraron dos minutos antes de la extubación. El resultado de este estudio fue que el verapamil a dosis de 0.1mg/Kg es más efectivo que el diltiazem a dosis de 0.2mg/Kg, como medicamento profiláctico para atenuar la respuesta cardiovascular a la extubación.⁽⁷⁾

Marco teórico

La clonidina fue sintetizada a principios de la década de los 60 e inicialmente se empleó como descongestivo nasal tópico pero se observó que causaba hipotensión, sedación y bradicardia ⁽⁸⁾. En base a esto se comenzó a utilizar como antihipertensivo de acción central actuando a través de la estimulación de los receptores con la resultante disminución del flujo simpático procedente del sistema nervioso central.⁽⁸⁾ Al usarse como antihipertensivo se observa sedación y boca seca hasta en un 50% de los pacientes y además, puede provocar náusea, mareo e impotencia.⁽⁹⁾

La clonidina tiene una gran variedad de acciones que han permitido su uso en diversas enfermedades: ha sido utilizado para tratar de diagnosticar la presencia de feocromocitoma en relación a la falla de supresión de las concentraciones plasmáticas de norepinefrina a menos de 500 pg/ml después de una dosis oral o bien en relación a determinaciones a nivel urinario cuando el primer examen es dudoso.⁽¹⁰⁾

La extubación endotraqueal es realizada usualmente con los pacientes ligeramente anestesiados, al final de la intervención quirúrgica produciéndose una elevación significativa de la frecuencia cardíaca y presión arterial. Estudios anteriores han demostrado que los pacientes ASA I y ASA II quienes no recibían ninguna medicación cardiovascular ni hipertensiva al ser extubados mostraron un incremento del 20% en todos los parámetros cardiovasculares. El mecanismo exacto de esta respuesta cardiovascular no está totalmente conocido, pero se cree actualmente que este estímulo está relacionado con la liberación de catecolaminas que causa un aumento en la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y resistencia vascular periférica. Este hecho se ha confirmado en pacientes luego de cirugía cardiovascular, que están ampliamente monitorizados, y mostraron cambios hemodinámicos hasta 10 minutos luego de la extubación.⁽¹¹⁻¹²⁾

La mayoría de los pacientes son capaces de tolerar el estímulo de la extubación endotraqueal sin ninguna consecuencia. Sin embargo, aquellos pacientes, en los cuales coexisten algunas enfermedades, son incapaces de tolerar la exagerada

liberación de catecolaminas.⁽¹²⁾ Este es el caso de los pacientes con enfermedades coronarias; en ellos la respuesta hemodinámica a la extubación puede llevarlos a un desequilibrio entre el aporte de oxígeno del miocardio y la demanda de éste, lo que puede traducirse en eventos isquémicos. Además, se ha demostrado que no solo hay efectos hemodinámicos luego de la extubación sino también aumento de la presión intraocular, intracraneal, sangrado espontáneo y dehiscencia de suturas.⁽¹³⁾

Uno de los fármacos utilizados para atenuar la liberación de catecolaminas endógenas, generado por el estímulo de la laringoscopia y de la intubación endotraqueal es la clonidina.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

La clonidina es un agonista α -2 selectivo que tiene acción directa sobre el receptor α 2, prescrito históricamente como agente antihipertensivo. Se le han encontrado nuevos usos, incluyendo el tratamiento de algunos tipos de dolor neuropático, destoxificación de opioides, hiperhidrosis del sueño y usos off-label (fuera de indicación), para contrarrestar los efectos secundarios de medicamentos estimulantes como el metilfenidato o las anfetaminas. Se está convirtiendo en un tratamiento cada vez más aceptado para el insomnio, así como para aliviar los síntomas de la menopausia. Se está utilizando la clonidina cada vez más en conjunción con estimulantes para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, en el que se administra a media tarde o por la noche para ayudar a dormir y también porque modera la conducta impulsiva y o positiva asociada al TDAH y puede reducir los tics.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

La clonidina es un derivado de las imidazolininas (clorhidrato de diclorofenilamino imidazolina), que actúa por estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos centrales y periféricos. Inhibe la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso simpático, por lo que se favorece que predomine la actividad del parasimpático (tono vagal) y disminuye la concentración plasmática de catecolaminas.⁽¹⁹⁾

La clonidina tiene una biodisponibilidad promedio del 75% con una depuración plasmática de 3ml/Kg/min y se elimina casi un 60% por vía renal sin sufrir modificaciones, su vida media es de 8.5 horas. Cuando se administra por vía oral

la PA disminuye a los 30 minutos, y su mayor efecto es a las 2 a 4 horas, con una duración de acción de 24 horas aproximadamente.⁽¹⁹⁾

La clonidina (2- (2,6) diclorofenilamina)-2 imidazolina) al ser estudiada en sujetos normotensos presenta resultados farmacocinéticos en relación a concentraciones plasmáticas que pueden ser explicadas mediante una ecuación bi-exponencial; estos sugieren que la droga se distribuye en dos compartimentos, uno el sistema vascular y tejidos con gran perfusión, y el segundo un compartimento de equilibrio.⁽¹⁹⁾

La vida media es de 2.2 a 28.7 minutos y la fase de 6.9 a 11 horas. El volumen de distribución en estado estable es de 2.09 lt/kg. Su aclaramiento total del plasma varia de 1.87 a 4.74 ml/kg-1/min-1. Después de una dosis intravenosa aproximadamente la mitad de la dosis es excretada en la orina sin cambios y el aclaramiento renal de la droga va de 1.13 a 2.83 ml/kg./min.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

La clonidina es bien absorbida después de una dosis oral con biodisponibilidad cercana al 100%. En promedio el 50% de esta droga es metabolizada en hígado generando compuestos inactivos. Su unión a proteínas plasmáticas es del 20%.

La relación entre concentración y efecto evidencian que los cambios en los grados de sedación en los sujetos está directamente relacionado a una concentración de 1.5 a 2 ng/ml. A mayores niveles séricos este efecto se mantuvo sin cambios. Sus efectos sobre la frecuencia cardiaca y presión arterial correlacionan con concentraciones séricas menores de 2 ng/ml, pero a concentraciones mayores, este efecto de hipotensión tiende a ser menor. Esto puede estar en relación a estimulación de receptores adrenérgicos postsinápticos tipo alfa, por lo tanto, atenuará su efecto central hipotensor.⁽²⁰⁻²¹⁾

Localización y funciones fisiológicas de los adrenoreceptores. Su distribución se ha estudiado mediante estudios autoradiográficos con (H) p-aminoclonidina. En el cerebro humano una de las densidades más altas es en el nervio vago y este puede ser el sitio responsable de la bradicardia e hipotensión de estos agonistas. Otro de los sitios con gran cantidad de receptores está a nivel del locus coeruleus, que es el núcleo noradrenérgico predominante en el cerebro y un

modulador indispensable para la vigilia. Los efectos hipnóticos/sedantes de los alfa agonistas se han atribuido a este sitio en el SNC.⁽²¹⁾ En la medula espinal, la columna celular intermediolateral y la sustancia gelatinosa son sitios de unión de agonistas; así mismo se ha encontrado a estos receptores en coexistencia con receptores opioides.⁽²¹⁾ A nivel periférico los hay a nivel pre y postsináptico. Estas son algunas de las acciones fisiológicas mediadas por estos receptores: a nivel del SNC su estimulación presináptica provoca inhibición en la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina y sustancia P; en este mismo sistema tanto a nivel pre como postsináptico y que incluye la medula espinal existe inhibición de descarga neuronal, hipotensión, bradicardia, sedación, analgesia y midriasis. A nivel vascular y sobre músculo liso produce vasoconstricción y en plaquetas promueve su agregación. Sobre el tracto gastrointestinal hay disminución de salivación, de secreciones y motilidad. En el sistema endócrino hay disminución en la secreción de insulina y aumento de hormona del crecimiento, en el tejido adiposo inhibe la lipólisis. Sobre el riñón hay inhibición en la liberación de renina, aumento en la tasa de filtración glomerular y aumento en la secreción de sodio y agua. Finalmente a nivel ocular provoca disminución de la presión en forma dosis dependiente.⁽²⁰⁻²¹⁾

Efectos secundarios de la clonidina. La frecuencia de aparición de la bradicardia es de 10 a 50%, que se puede asociar o no a hipotensión. Si se tiene un buen volumen intravascular y no hay trastornos del ritmo o de la conducción es raro tener que recurrir a atropina o vasopresores.⁽²¹⁾ Se sugiere tener precaución en pacientes con FC bajas. En pacientes hipertensos con tratamiento a base de beta bloqueadores o bien con inhibidores de los canales lentos del calcio no parece haber mayor efecto hipotensor o bradicardia y al contrario, se observa una mejor estabilidad hemodinámica y efectos benéficos en el balance de aporte y consumo de oxígeno a nivel miocárdico.⁽²²⁾ De hecho en pacientes que van a ser sometidos a cirugía y en quienes no existe un control adecuado de la TA, la premedicación con clonidina puede lograr estabilizar la condición y facilitar el manejo anestésico.

Dentro de los efectos adversos de este medicamento se ha descrito sequedad bucal, somnolencia, bradicardia e hipotensión arterial, todos esos efectos se ven

disminuidos cuando la clonidina se administra por vía oral en vez de cualquier vía parenteral.

En farmacología se han estudiado y usado los agonistas alfa 2 adrenérgicos, entre ellos clonidina, ya que al estimular los receptores alfa 2 adrenérgicos agonistas favorecen el mecanismo de retroalimentación negativa, de la noradrenalina y así se inhibe la liberación de esta molécula en el organismo. En la práctica clínica se ha utilizado este fármaco como antihipertensivo por mucho tiempo, por su capacidad de producir vasodilatación y descender las cifras tensionales. ⁽²³⁾

En anestesiología además de ser utilizado como antihipertensivo, ha sido utilizado para potenciar los efectos de agentes anestésicos a nivel subdural y epidural y en la medicación preanestésica, así como también para atenuar la respuesta hemodinámica durante la laringoscopia e intubación endotraqueal. ⁽²³⁾

Se han descrito otras utilidades y funciones de la clonidina, ya que en los años recientes se han publicado, diversos trabajos atribuyéndole propiedades analgésico-anestésicas, uso en alteraciones psiquiátricas, en las adicciones al opio, en la reducción de los requerimientos anestésicos. ⁽²³⁾

En vista de las complicaciones hemodinámicas inherentes a la extubación endotraqueal, que en muchas oportunidades puede llevar a daños irreparables al paciente. ^(11,23) Se planteó el siguiente estudio prospectivo simple ciego, explicativo, experimental, en el que se evaluara el efecto que la clonidina podría tener sobre cualquier cambio hemodinámico al momento de la extubación.

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos han sido utilizados en la práctica médica por sus propiedades antihipertensivas y descongestivas nasales. Desde hace dos décadas son centro de interés en anestesiología por sus propiedades sedantes y analgésicas, porque disminuyen los requerimientos anestésicos y brindan estabilidad hemodinámica perioperatoria. La premedicación con agonistas alfa 2 como la clonidina, produce sedación y ansiolisis comparable a la producida por las benzodiazepinas; sin embargo, la administración preoperatoria de clonidina no retrasa la recuperación anestésica. La administración de agonistas alfa 2 disminuye los requerimientos de drogas inductoras endovenosas, de agentes

inhalatorios y opioides. La ansiolisis, sedación, hipnosis y disminución de los requerimientos de los anestésicos se deben a la activación de receptores alfa 2, subtipo A, a nivel del locus coeruleus.^(18,24)

Los agonistas alfa 2 producen una gama de efectos útiles para el anestesiólogo:

1. Facilitación de la hipnosis.
2. Analgesia con importante bloqueo neurovegetativo (con estabilidad hemodinámica).
3. Disminución de la CAM de los agentes inhalatorios.
4. Disminución de los requerimientos opioides y sedantes.
5. Disminución de la PIO (presión intra ocular) y la PIC (presión intra craneal).

Objetivo General

Evaluar el efecto de la premedicación anestésica con clonidina por vía oral, sobre las respuestas hemodinámicas producidas por el estímulo de la extubación endotraqueal, en los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica electiva en el hospital militar “Dr. Carlos Arvelo” entre los períodos junio-agosto del 2012.

Objetivos Específicos

1. Determinar si la clonidina usada durante la premedicación anestésica produce atenuación de la respuesta presora, al momento de la extubación endotraqueal.
2. Evaluar si la clonidina usada durante la premedicación anestésica atenúa el aumento de la frecuencia cardíaca al momento de la extubación endotraqueal.

Hipótesis

Se ha probado que la clonidina es un agente de utilidad como medicación preanestésica por producir estabilidad hemodinámica, como la reducción significativa de la frecuencia cardíaca y tensión arterial; posee también otras características importantes como es inducir sedación, proporcionar analgesia y reducir requerimientos narcóticos, hipnótico, endovenosos y volátiles.

Aspectos éticos

El acto médico se refiere a los que realiza el profesional de la medicina en el desempeño de su profesión frente al paciente (Ética médica individual) y a la sociedad (Ética médica social); La docencia e investigación médicas son parte constitutiva de la práctica médica y su realización se inscribe en las más antiguas tradiciones y son esfuerzos sociales corporativos de las más alta responsabilidad por lo que su orientación y control se fundamenta en los principios éticos más relevantes de nuestra época. Para el cumplimiento de sus fines el médico debe capacitarse permanentemente en los avances científicos, tecnológicos y de gestión; Por lo cual en nuestra investigación solo se tomaron en cuenta aquellos pacientes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado, previa explicación detallada de los objetivos e importancia de dicho estudio. La autonomía expresa que el paciente tiene derecho a decidir sobre sí mismo, de acuerdo a su personal, proyecto de vida y código de valores sin influencias de presiones externas o internas, este principio se cumplió al respetar la decisión de los pacientes al aceptar o no la participación en la investigación. La beneficencia se debe procurar el mayor beneficio posible respetando sus propios valores, esta promueve el mejor interés del paciente pero sin tener en cuenta la opinión de éste. Supone que el médico posee una formación y conocimientos de los que el paciente carece, por lo que aquél sabe lo más conveniente para éste. El principio de no maleficencia en no causar daño intencionalmente o perjudicar al paciente (“Primum non nocere”). El principio de justicia en el que todas las personas merecen la misma consideración y respeto, nadie debe ser discriminado por su raza, sexo, edad, ideas, creencias o posición social.

METODOS

Tipo de estudio

El estudio fue prospectivo, comparativo, simple ciego, en que se evaluó el efecto del uso del medicamento en la preanestesia de la clonidina sobre las respuestas hemodinámicas a la extubación en pacientes ASA I.

Población y muestra

Se conformó por pacientes ASA I e intervención quirúrgica de manera electiva, en el hospital militar "Dr. Carlos Arvelo", en el lapso de los meses de junio-agosto del 2012.

La muestra se conformó por 40 pacientes, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 20 y 45 años de edad con estado físico entre ASA I, programadas para cirugías electivas de cirugía general, urología, con una duración promedio entre 45 y 90 minutos en el hospital militar "Dr. Carlos Arvelo". Serán excluidos los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, trastornos del ritmo cardiaco, cardiopatías en general y endocrinopatías.

Variables

Se dividieron en dos grupos: Grupo A (estudio): 20 pacientes se premedicaron con clonidina por vía oral 5 microgramos por kg, por lo menos 10 minutos antes de la intervención quirúrgica. Y Grupo B (control): 20 pacientes que recibieron placebo en la premedicación.

Procedimiento

Después de obtener la aprobación del departamento de anestesiología, emergencia y medicina crítica y de la comisión de estudios de postgrado del departamento de medicina de la U.C.V., se seleccionaran los pacientes que reúnan los criterios de inclusión previstos, luego se procederá a explicar al paciente la finalidad de administrar el medicamento, obteniéndose una autorización por escrito para tal fin.

A los pacientes del grupo A (estudio), se les administrará una dosis vía oral de clonidina 5 microgramos/kg. 10 minutos antes de la inducción anestésica. A los pacientes del grupo B (control) se les administrará un placebo, a su ingreso a la sala operatoria, se cateterizará una vía venosa periférica con un catéter No 18-20 para la administración de soluciones hidroelectrolíticas y medicamentos anestésicos. Se realizará un monitoreo continuo de la tensión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca y electrocardiográfico y se anotaran los valores en condiciones basales, se utilizara un monitor datex ohmeda cardiocap 5, laringoscopio marca welch allyn y maquina draguer fabius GS.

La anestesia se inducirá de la siguiente manera: luego de la preoxigenación con oxígeno al 100% por 3 minutos, se administrará fentanyl 2ugr/kg, vía EV., propofol a dosis de 2,5mg/kg y rocuronio a 0.6 mg/kg. Entonces, se procederá a la intubación endotraqueal. El mantenimiento de la anestesia será inhalatoria con sevoflorane a concentraciones variables, en mezcla con oxígeno-aire (50% - 50%). Al momento en que se finalice la cirugía se suspenderán los agentes anestésicos, dando en su lugar oxígeno al 100% por 5 minutos, y al mismo tiempo se administrará la reversión del relajante muscular con neostigmine: 0,05 mg/kg. mas atropina: 0.02 mg/kg. Una vez que el paciente presente criterios clínicos para la extubación, se procederá a anotar, los parámetros hemodinámicos en estudio al momento de la extubación, al minuto y a los 3 minutos.

Todos los datos obtenidos se llevaran en una ficha de recolección de datos.

Tratamientos estadístico adecuado

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables analizadas; los contrastes entre grupos a lo largo del seguimiento se basó en la prueba t de Student para muestras independiente; en el caso de los contrastes intrasujetos en cada grupo, se aplicó la prueba t de Student para muestras dependientes. Se consideró un valor significativo de contrastes si $p < 0,05$.

RESULTADOS

La tabla 1 analizó los cambios en la PAS, se evidenció diferencias estadística en el momento de extubación ($p = 0,003$) estando este parámetro aumentado en el grupo placebo respecto a clonidina, aún así, en ambos casos el promedio de la PAS no alcanzó el valor relacionado a hipertensión; al evaluar los cambios entre el basal respecto a los otros momentos evaluados, se evidenció reducción de la PAS en el grupo clonidina entre el basal y extubación ($p = 0,001$), siendo más acentuada respecto a 1 minuto ($p = 0,001$) y a los 3 minutos ($p = 0,001$); los cambios entre extubación respecto a 1 minuto fue estadísticamente significativo ($p = 0,002$) como respecto a los 3 minutos ($p = 0,001$), los cambios fueron con tendencia a la reducción de la PAS. En el caso del placebo, hubo aumento de la PAS entre el basal y la extubación ($p = 0,001$); siendo similar y sin cambios entre 1 minuto ($p = 0,336$) y a los 3 minutos ($p = 0,434$). Entre la extubación en placebo, hubo reducción respecto al minuto ($p = 0,003$) y a los 3 minutos ($p = 0,001$).

Los cambios en PAD (tabla 2), las diferencias entre los grupos fue significativa en la extubación ($p = 0,003$) y al minuto ($p = 0,001$); los cambios dentro del grupo clonidina, varió entre el basal y la extubación ($p = 0,020$), como también en el basal y al minuto ($p = 0,010$), respecto a los 3 minutos sin cambios ($p = 0,444$); no se observó cambios significativos entre extubación y el minuto ($p = 0,759$) y a los 3 minutos ($p = 0,280$), prácticamente la media de la PAS aumentó muy ligeramente no superando el máximo de 89 mmHg; en el caso del placebo, la tendencia fue al aumento en el caso de la PAS, con cambios significativos en todos los momentos evaluados, a excepción del basal respecto a los 3 minutos ($p = 0,606$).

En la PAM (tabla 3), las diferencias entre grupos se observaron en la extubación ($p = 0,001$) y al minuto ($p = 0,024$); las diferencias intrasujetos, en el grupo clonidina, entre el basal y extubación no fue significativa ($p = 0,097$); pero sí respecto al resto de los tiempos evaluados; en cuanto al placebo, se observó cambios entre el basal vs extubación ($p = 0,001$), basal vs 1 minuto ($p = 0,001$) pero sin cambios entre el basal y a los 3 minutos ($p = 0,130$).

Por último, la frecuencia cardíaca (tabla 3), no evidenció cambios en el basal entre los grupos ($p = 0,756$); y se mantuvo aumentada en el placebo respecto a la clonidina tanto al minuto ($p = 0,001$), como la extubación ($p = 0,001$) y 3 minutos ($p = 0,002$). Respecto a los cambios intrasujetos, en el grupo clonidina, entre el basal y extubación, sin cambios significativos ($p = 0,097$); basal vs 1 minuto con cambios ($p = 0,001$) pero no respecto a los 3 minutos ($p = 0,130$). Los cambios en placebo, fueron todos significativos a excepción del momento entre el basal y a los 3 minutos ($p = 0,130$).

DISCUSION

La extubación, comprendido como uno de los periodos más críticos del acto anestésico, debido a los cambios hemodinámicas que el mismo conlleva, produce como consecuencia un stress a tal grado que da como resultado la liberación de catecolaminas endógenas, aumentando no solo el consumo metabólico de oxígeno, sino también a su vez producir alteraciones en la irrigación coronaria que conllevarían al paciente a un evento isquémico cardiaco. ⁽¹⁾

Buscando una alternativa en pro de atenuar los efectos de la misma se han realizado diversos trabajos que incluyen el uso de múltiples fármacos dentro de los cuales cabe destacar calcio antagonistas, beta bloqueadores, vasodilatadores, anestésicos locales con el fin de atenuar el estímulo producido durante la extubación. ⁽¹⁾

El uso de fármacos alfa agonistas ha demostrado ser tan útil como vasopresores, calcioantagonistas entre otros, para atenuar los efectos indeseables de la extubación. ⁽²⁾

La clonidina, ha demostrado influir de manera positiva atenuando la respuesta hemodinámica producida por el estímulo de la extubación, a través de algunos estudios que la incluyen como premedicación anestésica, dentro de los cuales se destaca el realizado por Zalunardo et al., quienes concluyeron posterior al reclutamiento de 29 pacientes ASA I y ASA II, con edades comprendidas entre los 18 y 65 años, programados para cirugías electivas no cardíacas, distribuidos de manera aleatoria en un grupo placebo y otro donde se administró clonidina 3mcg por Kg VEV inmediatamente antes de comenzar la cirugía y otro grupo a quien se administro placebo. Todos los pacientes monitorizados bajo determinación de catecolaminas plasmáticas intraarteriales, presión arterial invasiva, y eco transesofágico, para determinar el gasto cardiaco. Las mediciones se realizaron antes de la inducción inicial (Basal), durante la intubación, 10 minutos luego de la intubación, luego de la cirugía, durante la extubación, y 10 minutos luego de esta. Los resultados de este estudio demostraron que la elevación en los niveles plasmáticos de catecolaminas y parámetros hemodinámicos como presión arterial y gasto cardiaco se ven atenuados tanto en la intubación como la extubación en los pacientes premedicados con clonidina. ⁽²⁻¹⁰⁾

Todos estos resultados antes expuestos anteriormente concuerdan con el presente estudio que evidenció que la clonidina por vía oral, a dosis de 5mcg por Kg peso, 10 minutos antes de iniciar el acto quirúrgico, influye de manera positiva atenuando la respuesta adrenérgica exagerada, al momento de la extubación, al minuto y a los 3 minutos, en pacientes adultos, como lo demuestran las diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control.

CONCLUSION

Por lo anteriormente expuesto se concluye que los pacientes premedicados con clonidina a dosis de 5microgramos por Kg de peso, vía oral, 10 minutos antes de la intervención mostraron estabilidad hemodinámica al momento de la extubación endotraqueal, por lo que se plantea, que este medicamento, se utilice de manera rutinaria en la premedicación anestésica, en aquellos pacientes en quienes se tenga como objetivo disminuir el riesgo cardiovascular incrementado durante la extubación.

REFERENCIAS

1. Morgan E. Mikhail M. 1996. Clinical anesthesiology. Appleton & lange. Stamford. Alemania.
2. Goodman. Gilman. 1991. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estados Unidos.
3. Ohata H., Jida H. Watanabe. 1999. Hemodynamic responses induced by dopamine and dobutamine in anesthetized patients premedicated with clonidine.
4. Fujii Y. Sayito Y. Tanaka H, Toyooka H. 2000. Preatment with oral clonidine attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation in children.
5. Laurito. C. et al. 1991. Efectividad de la clonidina oral como sedante/ansiolítico y como droga que minimiza la respuesta hemodinámica durante la laringoscopia. Clinica anestesia.
- 6.-Lowrie a., johnston pl.,fell d., robinson sl. 1992. Cardiovascular and plasma catecholamines responses at tracheal extubation. Bja
- 7.- Mikawa k., nishina k., takao j., shiga m., maekawa n., obara h. 1997. Attenuation of cardiovascular response to tracheal extubation: comparison of verapamil, lidocaina and verapamil- lidocaina combination. Anesthesia & analgesia . 85. 1005-1010.
- 8.-Maze m., tranquili w. 1991. Alpha 2 adrenoceptor agonist: defining the role. Clinical anesthesia,. 74: 581-605.
- 9.-Harley m., vaughan r. 1993. Problems associated with tracheal extubation. Bma. 71: 561-568.
- 10.-Zalunardo mp. Zollimger a, spahn dr, seifert b 2000. Preoperative clonidine attenuates stress response during emergent from anesthesia. J. Clin. Anesth. Aug (5): 343-9.

- 11.-tanaka m., nishikawa t. 1995. Effects of clonidine premedication on the pressor response to alfa adrenergic agonists. *Bma.* 75: 593-597.
- 12.-Ping m. 1994. Agonista alfa 2 adrenérgico: una nueva generación de anestésicos / analgésicos?. *Revista española de anestesiología y reanimación.* 41:75-88.
- 13.-National institute of neurological disorders and stroke (2002). "methylphenidate and clonidine help children with adhd and tics".
- 14.- Goodman and gilman. *The pharmacological basis of therapeutics.* 8a. Edition. Mgraw hill. 784-813.
- 15.-Sattler r, van zwieten: acute hipotensive action of clonidine after infusion into the cat's vertebral artery. *Eur j pharmacol* 1967; 2: 9-13.
- 16.- Mac dougall i, isles c, stewart h. Overnight clonidine supression test in the diagnosis and exclusion of pheocromocitoma. *Am j med* 1988; 84:993-1000.
- 17.-Bravo e, tarazi r. The clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheocromocitoma. *N eng j med* 1981; 305: 623-626.
- 18- *Farmacología para anestesiólogos, intensivistas, emergentólogos y medicina del dolor.* Página 515, 516.farmacología.i .miguel ángel paladino ii. Títuloautores: jorge antonio aldrete, miguel ángel paladino 1ra ed. – rosariocorpus e ditorial y distribuidora, 2006.
- 19.-Davies ds, wing mh, reid dm. Pharmacokinetics and concentration effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clinical pharmacol ther* 1976;21: 593-601
- 20.-Janger sz. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol rev* 1981;32: 337-362.
- 21.-Unnerstall jr, kuhar mj. Mapping the alpha adrenergic receptor in the central nervous system: a guide to structure and function. Epinephrine in the cns. New york, oxford university press, 1984, 45-59.

22.- Ghignone m, calvillo o, quintin I. Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on postoperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987;67: 310.

23.- Byrd bf iii, collins hw. Risk factors for severe bradycardia during oral clonidine therapy for hypertension. *Arch inter med* 1988;148: 729-733.

24.-Bernard jm, bourreli j, hommeril II. Effects of oral clonidine premedication and postoperative iv infusion on hemodynamic and adrenergic responses during recovery from anaesthesia. *Acta anaesthesiol scand* 1991;35: 54-59.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

EFFECTO DE LA CLONIDINA SOBRE LA RESPUESTA HEMODINAMICA
INDUCIDA POR EL ESTIMULO DE LA EXTUBACION ENDOTRAQUEAL.

Proyecto que se presenta para optar al título de Especialista en Anestesiología.

INVESTIGADORES: Martha Lucia Arquez Roa.

María Elena Guzmán Rivera.

Antes de convenir en participar en el presente estudio, es importante que lea y entienda bien esta explicación de los procedimientos que nos proponemos llevar a cabo, los beneficios y posibles molestias. Usted tiene el derecho de no aceptar o abandonar el estudio en el momento que lo desee, sin que esa decisión altere su atención médica.

Su consentimiento, que es un requisito legal, puede contener palabras que usted no comprenda, por lo que deberá pedir a uno de los investigadores u otro personal del estudio que le explique cualquier palabra o que le informe sobre ella porque usted no la entiende. Una copia de este documento le será entregada para sus archivos. Sus preguntas son bienvenidas en cualquier momento del estudio.

La participación es totalmente voluntaria, sin ninguna clase de compromiso ni con los médicos ni con la institución. Todos sus datos son confidenciales y serán tratados así, sin ningún tipo de costo para usted.

Atentamente;

Martha Lucia Arquez Roa.

María Elena Guzmán Rivera.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, CI: _____, autorizo a la Dra. Martha Lucia Arquez Roa y a la Dra. María Elena Guzmán Rivera, residentes del postgrado de anestesiología del Hospital Militar “ Dr. Carlos Arvelo”, a incluirme en el protocolo del estudio titulado: EFECTO DE LA CLONIDINA SOBRE LA RESPUESTA HEMODINAMICA INDUCIDA POR EL ESTIMULO DE LA EXTUBACION ENDOTRAQUEAL, Donde se utilizará la clonidina como objeto de estudio, el mismo será manipulado por personal entrenado en su uso y en la resolución de las posibles complicaciones que se deriven del mismo, garantizando al paciente el adecuado manejo de cualquiera de las eventualidades que se presenten.

Paciente

Médico

CI:

Telf

Caracas, ____ de _____ del 2012

AUTORIZACION

Yo, _____, CI: _____ autorizo a la Dra. Martha Lucia Arquez Roa y María Elena Guzmán Rivera, residentes del postgrado de anestesiología de la Universidad Central de Venezuela, sede Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", de incluirme en la participación en su proyecto de grado denominado, "Efectos de la clonidina sobre la respuesta hemodinámica inducida por la extubación endotraqueal. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.

CAMBIOS HEMODINAMICOS AL MOMENTO DE LA EXTUBACION.

GRUPO: _____ HISTORIA _____

FECHA _____ NOMBRE _____ APELLIDOS _____

EDAD _____ SEXO _____ DIAGNOSTICO _____

PESO _____ DOSIS _____ HORA DE INICIO _____ HORA

FIN _____

PARAMETROS	BASAL	EXTUBACION	1er. MINUTO	3er. MINUTO
T. A.S				
T. A. D				
P. A. M				
FC				

CLASIFICACION CLINICA PREOPERATORIA DE LOS PACIENTES QUIRURGICOS SEGÚN LA SOCIACION AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA (ASA).

CLASE.

- I. PACIENTE SANO Y NORMAL.
- II. PACIENTE CON ENFERMEDAD SISTEMICA LEVE, QUE NO PORDUCE LIMITACION FUNCIONAL.
- III. PACIENTE CON ENFERMEDAD SISTEMICA MODERADA A GRAVE, CON CIERTAS LIMITACIONES FUNCIONALES.
- IV. PACIENTE CON ENFERMEDAD SISTEMICA GRAVE QUE ATENTA CONSTANTEMENTE SOBRE LA VIDA.
- V. PACIENTE MORIBUNDO, QUE NO SE ESPERA QUE SOBREVIVA 24 HORAS CON O SIN CIRUGIA.
- VI. PACIENTE DONANTE DE ÓRGANOS PARA TRASPLANTE, EN ESTADO DE MUERTE CEREBRAL.

Si el procedimiento quirúrgico es de emergencia, la clase debe seguir con una letra "E".

Tabla 1.
Variación de la PAS.

		Seguimiento			
Grupos	Parámetros	Basal	Extubación	1 minuto	3 minutos
Clonidina	Media	129	126	124	118
	Desv. típ.	6	6	6	8
Placebo	Media	126	133	128	124
	Desv. típ.	11	8	11	12

Comparación entre los grupos en el seguimiento:

Basal: $p = 0,330$

Extubación: $p = 0,003$

1 minuto: $p = 0,132$

3 minutos: $p = 0,054$

Comparación dentro de cada grupo respecto al basal y extubación:

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,002$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

En placebo:

Basal vs extubación: $p = 0,001$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,336$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,434$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,003$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

En clonidina:

Basal vs extubación: $p = 0,001$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,001$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,001$

Gráfico 1.

Cambios en la PAS según grupos.

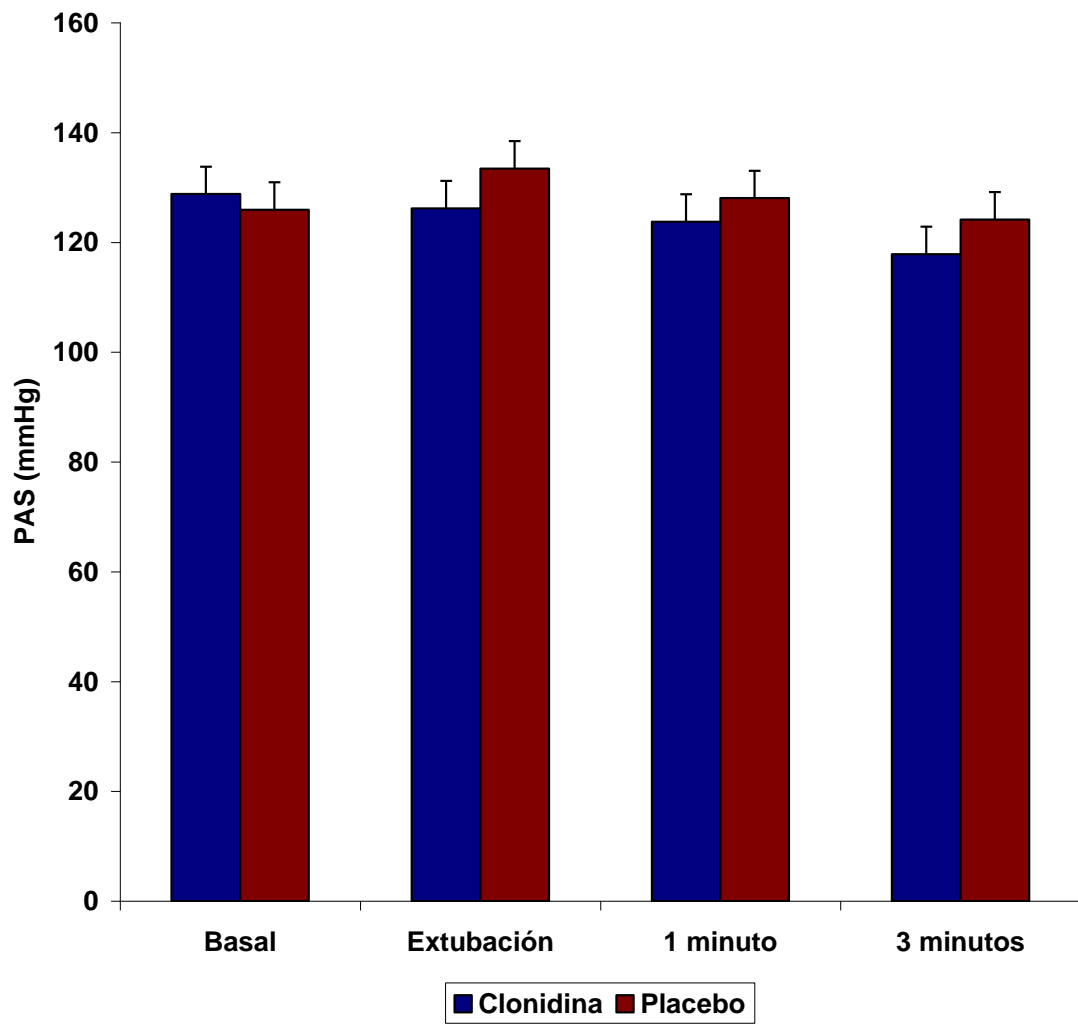


Tabla 2.
Variación de la PAD.

Grupos	Parámetros	Basal	Extubación	Seguimiento	
				1 minuto	3 minutos
Clonidina	Media	77	76	76	79
	Desv. típ.	6	6	6	12
Placebo	Media	79	91	85	80
	Desv. típ.	11	11	11	11

Comparación entre los grupos en el seguimiento:

Basal: $p = 0,414$

Extubación: $p = 0,003$

1 minuto: $p = 0,001$

3 minutos: $p = 0,726$

Comparación dentro de cada grupo respecto al basal y extubación:

En clonidina:

Basal vs extubación: $p = 0,020$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,010$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,444$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,759$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,280$

En placebo:

Basal vs extubación: $p = 0,001$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,005$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,606$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,001$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

Gráfico 2.
Cambios en la PAD según grupos.

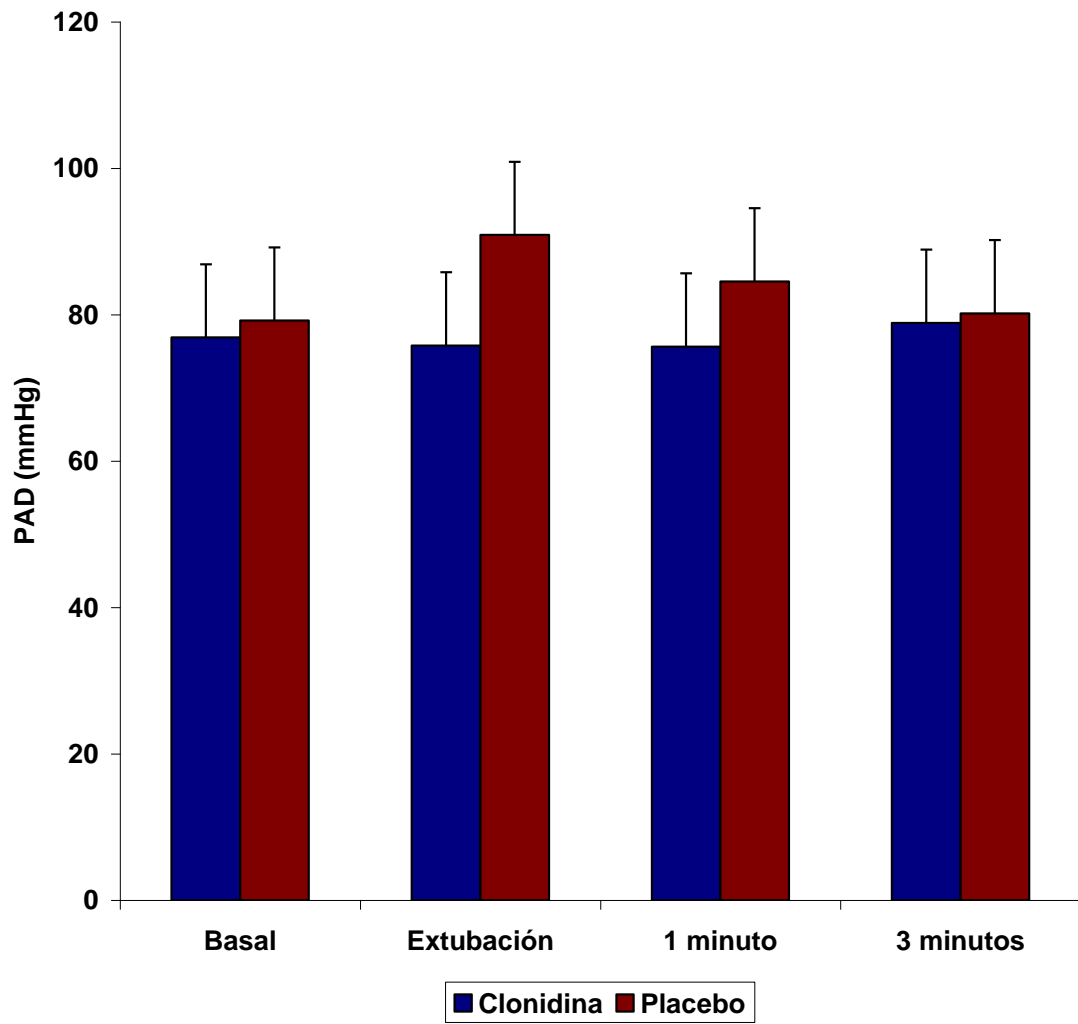


Tabla 3.
Variación de la PAM.

Grupos	Parámetros	Basal	Extubación	Seguimiento	
				1 minuto	3 minutos
Clonidina	Media	78	76	75	72
	Desv. típ.	7	7	7	7
Placebo	Media	76	88	83	79
	Desv. típ.	11	14	14	12

Comparación entre los grupos en el seguimiento:

Basal: $p = 0,482$

Extubación: $p = 0,001$

1 minuto: $p = 0,024$

3 minutos: $p = 0,051$

Comparación dentro de cada grupo respecto al basal y extubación:

En clonidina:

Basal vs extubación: $p = 0,097$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,014$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,001$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,001$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

En placebo:

Basal vs extubación: $p = 0,001$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,001$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,130$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,002$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

Gráfico 3.

Cambios en la PAM según grupos.

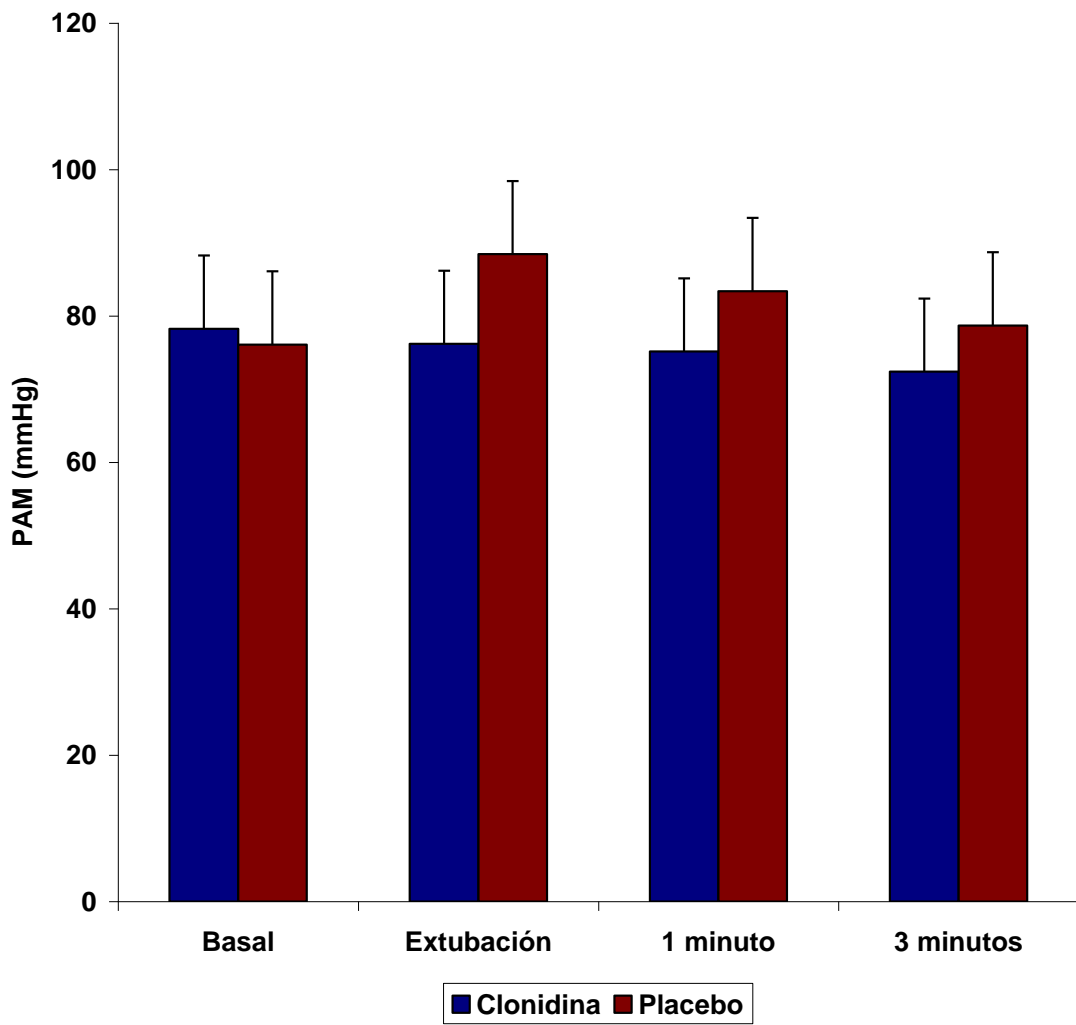


Tabla 4.
Variación de la FC.

Grupos	Parámetros	Basal	Extubación	Seguimiento	
				1 minuto	3 minutos
Clonidina	Media	83	83	82	78
	Desv. típ.	12	13	12	11
Placebo	Media	82	101	98	89
	Desv. típ.	14	12	14	9

Comparación entre los grupos en el seguimiento:

Basal: $p = 0,756$

Extubación: $p = 0,001$

1 minuto: $p = 0,001$

3 minutos: $p = 0,002$

Comparación dentro de cada grupo respecto al basal y extubación:

En clonidina:

Basal vs extubación: $p = 0,097$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,014$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,001$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,001$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

En placebo:

Basal vs extubación: $p = 0,001$

Basal vs 1 minuto: $p = 0,001$

Basal vs 3 minutos: $p = 0,130$

Extubación vs 1 minuto: $p = 0,002$

Extubación vs 3 minutos: $p = 0,001$

Gráfico 4.

Cambios en la frecuencia cardiaca según grupos.

