

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL "DR.MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

**CLONIDINA COMO COADYUVANTE PARA ATENUAR LA RESPUESTA  
HEMODINÁMICA INDUCIDA POR LA LARINGOSCOPIA RIGIDA E  
INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN ANESTESIA GENERAL**

Trabajo especial de grado que se presenta para optar al título de Especialista en  
Anestesiología

Yugel Vanessa Medina Mendoza

Rafael Alfredo Pedraza Muñoz

Royisbel de los Ángeles Farías López

Caracas, Enero 2016.

---

Royisbel de los Ángeles Farías López

Tutor

---

Mohamed Sánchez

Director del Curso

---

Royisbel de los Ángeles Farías López

Coordinador del curso

## INDICE

	<b>Pág</b>
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	23
ANEXOS	28

*CLONIDINA COMO COADYUVANTE PARA ATENUAR LA RESPUESTA HEMODINÁMICA INDUCIDA POR LA LARINGOSCOPIA RÍGIDA E INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN ANESTESIA GENERAL*

**Rafael Alfredo Pedraza Muñoz**, C.I: 18.017.150. E-Mail: [Alfrdo.29@gmail.com](mailto:Alfrdo.29@gmail.com) Telf: 0424-6142027 Dirección: Ave. Libertador, Residencias Venezuela, Edif. Zulia, Apto 64, Caracas, Venezuela. Curso de especialización en Anestesiología, Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"

**Yugel Vanessa Medina Mendoza**, C.I: 19.367.564 E-Mail: [yuanmiyu@hotmail.com](mailto:yuanmiyu@hotmail.com) Telf: 0424-1770888 Dirección: Ave. Páez, Residencias Victoria torre 3, Caracas, Venezuela. Curso de especialización en Anestesiología, Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"

Tutor: **Royisbel de los Ángeles Farías**, C.I: 15.129.212 E-Mail: [royisf1@hotmail.com](mailto:royisf1@hotmail.com) Telf: 04242612184. Dirección: Av. Los Chaguaramos. Residencias María Gabriela Apto 4. Urb. Alta Florida, Caracas, Venezuela. Adjunto de Anestesiología en la Clínica Vidamed

## RESUMEN

**Introducción:** El estímulo ocasionado por la laringoscopia y la intubación orotraqueal desencadena una respuesta simpática que se manifiesta por taquicardia, hipertensión arterial e incluso isquemia miocárdica. Múltiples trabajos han sido publicados en búsqueda de atenuar dicha respuesta simpática, describiéndose el uso de agonistas de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , como la Clonidina. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado, se estudiaron 87 adultos ASA I y II que serán sometidos a cirugías electivas; los cuales fueron divididos en cuatro grupos. El grupo 0: recibió 20 cc de solución 0.9%, el grupo 1: Clonidina 0.5 mcg/kg, el grupo 2: Clonidina 1 mcg/kg y el grupo 3: Clonidina 2 mcg/kg. Las variables estudiadas fueron PAS, PAD, PAM y FC; un minuto antes de colocar la Clonidina (t1), un minuto luego de colocar la Clonidina (t2), a los 5 minutos de colocada la Clonidina (t3), inmediatamente después de intubar el paciente (t4), 5 minutos posterior a intubación (t5). **Resultados:** El grupo con mayor variación y promedio de frecuencia cardíaca fue el grupo control ( $p < 0,05$ ). Se encontró variación similar en TAS TAD y TAM siendo el grupo control y clonidina al 0,5 mcg/kg los que presentaron las cifras tensionales más elevadas ( $p < 0,05$ ). **Conclusiones:** La clonidina EV 5 minutos antes de la laringoscopia disminuye las variaciones de la frecuencia cardíaca en comparación con grupo control. La clonidina EV a 0,5, 1 y 2 mcg/kg 5 minutos antes de la laringoscopia no disminuye las variaciones de las cifras de presión arterial en comparación con grupo control.

**Palabras clave:** Laringoscopia, Intubación, Taquicardia, Hipertensión, Isquemia Miocárdica, Clonidina

*CLONIDINE IN MITIGATION OF HEMODYNAMIC RESPONSE INDUCED BY THE RIGID LARYNGOSCOPY AND INTUBATION TRACHEAL IN GENERAL ANESTHESIA*

**Introduction:** The stimulus caused by laryngoscopy and tracheal intubation triggers a sympathetic response manifested by tachycardia, hypertension and even myocardial ischemia. Multiple studies have been published in search mitigate this sympathetic response, describing the use of  $\alpha_2$  adrenergic receptor agonists such as clonidine. **Methods:** A prospective, double-blind, randomized, 87 adults ASA I and II to be undergoing elective surgery were studied; which they were divided into four groups. Group 0: received 20 ml of solution 0.9%, group 1: Clonidine 0.5 mcg / kg, group 2: Clonidine 1 mcg / kg and and group 3: Clonidine 2 mcg / kg. The variables studied were SBP, DBP, MAP and HR; one minute before placing Clonidine (t1), one minute after placing the Clonidine (t2), at 5 minutes placed Clonidine (t3), immediately after intubating the patient (t4), five minutes after intubation ( t5). **Results:** The group with the highest variation and average heart rate was the control group ( $p < 0.05$ ). Similar variation was found in TAS TAD and TAM, control and clonidine being 0.5 mcg / kg group who had the highest blood pressure values ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Clonidine EV 5 minutes before laryngoscopy decreases variations in heart rate compared to the control group. Clonidine EV 0.5, 1 and 2 mcg / kg 5 minutes before laryngoscopy does not diminish the variations in blood pressure compared with control group.

**Keywords:** laryngoscopy, intubation, tachycardia, hypertension, Myocardial Ischemia, Clonidine

## INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que el estímulo ocasionado por la laringoscopia y la intubación orotraqueal desencadena una respuesta simpática que se manifiesta por Taquicardia, Hipertensión Arterial y Arritmias. Los pacientes sanos son capaces de tolerar dicha variación hemodinámica, sin embargo, pudieran desencadenar eventos catastróficos en pacientes hipertensos, con enfermedad coronaria o Hipertensión endocraneana <sup>(1, 9, 13, 20)</sup>.

Múltiples trabajos han sido publicados en búsqueda de atenuar dicha respuesta simpática, describiéndose el uso de Bloqueadores Adrenérgicos <sup>(2, 9)</sup>, Bloqueadores de los canales de Calcio <sup>(3, 4)</sup>, Lidocaína <sup>(5, 13)</sup>, Opioides <sup>(6, 7, 9)</sup>, Agonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  <sup>(7, 20 - 23)</sup> e incluso la intubación a través de fibrobroncoscopio o mascarar laríngeas <sup>(9, 16)</sup>.

Recientemente la clonidina, un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico, ha sido usada gracias a su simpaticólisis de acción central <sup>(11, 12, 20 - 23)</sup>. Sus efectos más marcados corresponden a hipotensión y bradicardia el cual inicia en menos de 5 minutos <sup>(10, 20 - 23)</sup>. La premedicación con clonidina ha sido usada para disminuir la respuesta al estrés quirúrgico y los requerimientos de narcóticos y anestésicos <sup>(7, 8, 23, 24, 27)</sup>. Estudios comparan el efecto de la clonidina para protección de la laringoscopia versus fentanil, demostrando su efectividad superior al atenuar la respuesta hemodinámica de la laringoscopia <sup>(7)</sup>, sin embargo, no se han realizado estudios que comparen diferentes dosis de clonidina en la atenuación de la respuesta hemodinámica ocasionada por la laringoscopia rígida y la intubación orotraqueal.

La estabilidad hemodinámica, durante y después del acto quirúrgico, es el mecanismo más importante por el cual los  $\alpha_2$  reducen la isquemia miocárdica <sup>(20, 22)</sup>.

El presente estudio tiene como principal propósito comparar el efecto de diferentes dosis de Clonidina sobre la respuesta hemodinámica ocasionada a la laringoscopia e intubación orotraqueal.

## Planteamiento y delimitación del problema

La laringoscopia rígida y el pase del tubo endotraqueal a través de las cuerdas vocales son estímulos nociceptivos que pueden causar respuestas adversas en el sistema cardiovascular, respiratorios, entre otros <sup>(1, 9, 13, 20)</sup>.

Entre las complicaciones que pueden ser observadas tenemos: Incremento de la presión arterial sistólica y diastólica, incremento en la frecuencia cardíaca, taquiarritmias, hemorragia cerebral, falla de ventrículo izquierdo y en condiciones extremas, Infarto al miocardio <sup>(1, 13)</sup>.

Se puede observar la elevación de la presión arterial a los 5 segundos de la laringoscopia, con un pico entre 1 a 2 minutos, y retorno a los niveles basales a los 5 minutos <sup>(9)</sup>. En pacientes sin patologías de base pudiera ser tolerado, pero, en aquellos con enfermedades cardíacas puede comprometerse la vida del mismo <sup>(1, 9, 13)</sup>.

Un aumento de la frecuencia cardíaca conlleva a una disminución del periodo diastólico del ciclo cardíaco, lo que se traduce en un menor periodo de irrigación coronaria. Simultáneamente, debido a la alto número de contracciones miocárdicas, existe una de demanda de oxígeno elevada por el miocardio <sup>(9, 20)</sup>.

El uso de opioides para la protección de la laringoscopia está ampliamente aceptado, sin embargo, se pueden necesitar altas dosis de estos, como fentanyl 6 mcg/kg para obtener una atenuación de la respuesta hemodinámica adecuada <sup>(9)</sup>. Lo que coloca al anestesiólogo en la necesidad de usar combinaciones con el fin de obtener los efectos deseados con la menor cantidad de efectos adversos.

Actualmente, estudios como el de Valiallah y colaboradores, donde se comparó el uso de Fentanyl en combinación con Lidocaína versus el uso de Fentanyl solo, demostró que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, concluyendo que el uso solo de Fentanyl (de 3 – 5 mcg/Kg) fue igual de efectivo para la atenuación de la respuesta a la laringoscopia que la combinación de Fentanyl y

Lidocaína. De igual manera, se evidenció que no se logró atenuar la respuesta hemodinámica en todos los pacientes <sup>(13)</sup>.

Existen diversos fármacos que actúan primordialmente en el sistema cardiovascular, los cuales han sido estudiados en combinación con opioides, entre ellas Labetalol y Esmolol, sin embargo, no han demostrado ser eficaces <sup>(9)</sup>. Así mismo, los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos como la Clonidina y la Dexmedetomidina fueron objeto de estudio <sup>(9)</sup>, pero no se ha determinado la dosis óptima para su uso endovenoso en protección de la laringoscopia. Por lo que, en el presente trabajo se plantea estudiar la respuesta hemodinámica ante el estímulo de la laringoscopia usando previamente diferentes dosis de Clonidina en pacientes ASA I y II que serán sometidos a cirugía electivas en el hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” desde noviembre del 2014 hasta abril del 2015.

### **Justificación e importancia**

Muchas técnicas se han desarrollado para la atenuación de la respuesta hemodinámica ante la laringoscopia, pero ninguna es ideal <sup>(9)</sup>. Se ha intentado prevenir aumentando la profundidad de la anestesia, sin embargo, los cambios en la concentración de anestésicos en el sitio efecto ocurren lentamente, en comparación con el inicio de la respuesta hemodinámica ante el estímulo de la laringoscopia <sup>(9)</sup>. Por otra parte, la profundidad anestésica puede causar mayor inestabilidad hemodinámica en pacientes hipertensos, ya que desarrolla hipotensión acentuada durante la inducción, seguida de una respuesta exagerada hipertensiva al ocasionar el estímulo de la laringoscopia <sup>(13)</sup>.

El uso de opioides es ampliamente aceptado para este fin <sup>(6, 7, 9)</sup>. Altas dosis de Fentanyl, 6 mcg/kg, suprimen la respuesta hemodinámica pero prolongan el despertar y aumentan el riesgo de depresión respiratoria en el postoperatorio <sup>(9)</sup>.

Se han estudiado drogas que actúan en el sistema cardiovascular, tales como Labetalol y Esmolol, en combinación con opioides, sin embargo el uso de estas drogas es raramente indicado por el riesgo a bradicardia <sup>(9)</sup>.

El ímpetu inicial para el uso de  $\alpha_2$  agonistas en la anestesia por el resultado de las observaciones realizadas en pacientes que recibían Clonidina durante la anestesia, describiéndose la reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) de Halotano por Clonidina <sup>(9)</sup>. Fue demostrado por Zalunardo y col. En 1997, que la clonidina intravenosa fue mejor que la clonidina oral en atenuar la respuesta vasopresora <sup>(41)</sup>.

Es evidente la necesidad de obtener una combinación de fármacos que sean capaces de atenuar de forma efectiva y predecible la respuesta hemodinámica ante la laringoscopia en todos los pacientes, y de esta forma, evitar las complicaciones hemodinámicas inherentes a la intubación, por lo cual se plantea el siguiente estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, para la comparación de diferentes dosis de Clonidina en combinación con Fentanyl en la protección de la laringoscopia.

### **Antecedentes**

Son múltiples los fármacos estudiados para la protección de la laringoscopia e intubación orotraqueal entre los cuales se encuentran opioides, anestésicos locales, betabloqueantes, agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, entre otros, con comprobada eficacia para tal fin, sin embargo, no se ha determinado cual es el fármaco o la combinación de fármacos ideal para dicho objetivo. En el año 2013, Valiallah y colaboradores<sup>(13)</sup>, realizaron un estudio aleatorizado prospectivo que tuvo como objetivo evaluar y comparar la eficacia de Fentanyl y Fentanyl más lidocaína en la atenuación de las respuestas hemodinámicas a la laringoscopia e intubación endotraqueal en pacientes hipertensos, donde un grupo recibió Fentanyl 2 mcg / kg y el otro grupo recibió Fentanyl 2mcg/kg más Lidocaína 1,5 mg/kg y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a; frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica antes de la inducción , 3 minutos antes de la intubación y 1, 3 y 5 minutos después de la intubación, por lo que concluyen que el fentanil aunado al uso de lidocaína no es más efectivo que el uso de fentanil solo, para atenuación de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal.

También se ha estudiado el uso de la Nicardipina; calcio antagonista, en combinación con Esmolol con el objetivo de inhibir la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal, cuya combinación resultó ser más efectiva que el uso de los fármacos por separados, en el trabajo realizado por Atlee et al<sup>(14)</sup> en el año 2000.

Así mismo, no solo se ha comparado la efectividad entre fármacos sino también la relevancia del uso adecuado de los agentes inductores anestésicos en situaciones clínicas donde es de esperarse una respuesta hemodinámica más acentuada como lo son pacientes hipertensos controlados y no controlados, como en el estudio realizado por Prys Roberts et al,<sup>(1)</sup> en el año 1998, en el cual 34 pacientes hipertensos controlados y no controlados, fueron sometidos a 5 diferentes tipos de inducción anestésica (Tiopental, Neuroleptanalgesia, Propanidina, Diazepam y Metohexital) donde observaron que ninguno de los agentes anestésicos era enteramente satisfactorio, sin embargo, el uso de neuroleptanalgesia fue menos satisfactorio en la atenuación de la respuesta hemodinámica, que el resto.

En la elección del fármaco ideal para la atenuación de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal se debe tomar en cuenta, no solo la efectividad en cuanto a la inhibición de dicha respuesta, sino también la incidencia de efectos adversos. Lee et al,<sup>(15)</sup> en el año 1993, realizaron un estudio aleatorizado donde compararon 3 dosis de Esmolol (0,5mg/kg; 1mg/kg y 1,5mg/kg) con un grupo placebo, observando que una dosis de 0,5mg/kg es satisfactoria para la atenuación de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal, y en los grupos donde se utilizaron dosis mayores la incidencia de efectos adversos, tales como hipotensión y bradicardia fue significativamente mayor.

Es conocida y atribuida la efectividad de los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos como la Clonidina en la atenuación de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal. Recientemente, Sameenakousar y Srinivasan K.<sup>(7)</sup> en el

año 2012, compararon el uso de Fentanil, y Clonidina con un grupo placebo, encontrando que la Clonidina a dosis de 2mcg/kg mostró una mejor atenuación de la respuesta simpática en comparación con el grupo que recibió Fentanyl a dosis de 2mcg/kg y el grupo placebo; que fue estadísticamente muy significativa ( $p < 0,001$ ).

La premedicación con clonidina oral ha sido utilizada en cirugía Sinusal endoscópica para reducir sangrado transoperatorio <sup>(24, 25, 26)</sup> obteniendo múltiples resultados estadísticamente significativos como atenuación de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal <sup>(24, 28)</sup>, disminuir los requerimientos intraoperatorios de remifentanil y mejor control del dolor postoperatorio <sup>(24)</sup>.

Hidalgo et al, encontraron menor dolor postoperatorio en pacientes que fueron sometidos a histerectomías abdominales y fueron tratados con clonidina <sup>(29)</sup>.

### **Marco Teórico**

La laringoscopia directa y el paso del tubo endotraqueal a través de las cuerdas vocales son estímulos dolorosos que pueden provocar respuestas adversas en el sistema cardiovascular, respiratorio y otros. La magnitud de la respuesta es dependiente de la profundidad anestésica, de la duración e intensidad del estímulo y de la condición de salud del paciente <sup>(9)</sup>.

Se ha descrito un aumento significativo de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, la cual, típicamente inicia a los 5 segundos de iniciar la laringoscopia, tiene su pico entre 1 y 2 minutos, y finalmente, retorna a su estado basal a los 5 minutos. Dichos cambios hemodinámicos pueden ser tolerados en pacientes sanos, sin embargo, pueden ser catastróficos en pacientes con patologías cardiovasculares o del sistema nervioso central <sup>(9,42)</sup>.

La estimulación mecánica de 4 áreas del tracto respiratorio: la nariz, la epifaringe (oro y nasofaringe), la laringofaringe, y el árbol traqueobronqueal; inducen una

respuesta refleja cardiovascular asociada con un aumento de la actividad neuronal en las fibras eferentes simpáticas cervicales <sup>(1)</sup>.

La respuesta hemodinámica no solo está asociada a la laringoscopia rígida, se ha descrito respuestas hemodinámicas similares a la intubación a través de máscaras laríngeas <sup>(16)</sup>, e incluso cuando se realiza a través de fibrobroncoscopio sin anestesia tópica <sup>(9)</sup>.

Los riesgos perioperatorios están relacionado con oscilaciones tensionales importantes durante la intervención. Cambios superiores al 20 % de la presión arterial media (PAM), respecto al nivel preoperatorio y de duración mayor a 15 minutos en el caso de hipotensión o 60 minutos en el caso de hipertensión, representan un riesgo significativo de complicaciones cardiovasculares <sup>(17 - 19, 21, 23)</sup>. La isquemia miocárdica ocurre como consecuencia de un incremento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial causado por la liberación de catecolaminas mediado por el sistema nervioso simpático durante la laringoscopia e intubación orotraqueal <sup>(9, 20, 21, 23)</sup>.

Los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos proporcionan sedación, ansiólisis, hipnosis, analgesia y simpaticólisis <sup>(9, 20, 23, 25, 26)</sup>. El ímpetu inicial para el uso de  $\alpha_2$  agonistas en la anestesia por el resultado de las observaciones realizadas en pacientes que recibían Clonidina durante la anestesia, describiéndose la reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) de Halotano por Clonidina <sup>(9)</sup>.

Durante la cirugía laparoscópica las concentraciones plasmáticas de dopamina, vasopresina, epinefrina, norepinefrina, renina, angiotensina, y cortisol aumentan considerablemente, esta respuesta puede ser disminuida usando alfa 2 agonistas durante la premedicación <sup>(30)</sup>.

La disminución moderada en la frecuencia cardiaca preserva las reservas de oxígeno en el miocardio, lo que permite mantener un rango apropiado entre demanda y consumo. La estabilidad hemodinámica, durante y después del acto quirúrgico, es el mecanismo más importante por el cual los  $\alpha_2$  reducen la isquemia miocárdica <sup>(20, 22)</sup>.

Los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos son proteínas transmembrana acoplada a proteína G; inhibiendo la adenilciclase y los canales de calcio y simultáneamente activando los canales de potasio; el efecto final consistirá en una hiperpolarización de la célula <sup>(12)</sup>.

La Clonidina es un agonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, con una afinidad de 200:1 ( $\alpha_2:\alpha_1$ ) <sup>(7, 9, 10)</sup>. Su efecto antihipertensivo es causado por la atenuación tanto central como periférica de la actividad simpática <sup>(31)</sup>. A nivel periférico reduce la liberación de norepinefrina por estimulación pre sináptica inhibitoria de los receptores alfa 2 <sup>(9)</sup>. Además, inhibe la transmisión neuronal en el asta dorsal por mecanismos pre y post sinápticos teniendo también efectos simpaticolíticos directos en las neuronas preganglionares simpáticas espinales <sup>(31)</sup>. A nivel central actúa sobre receptores adrenérgicos e imidazolínicos ocasionando una atenuación de la actividad simpática <sup>(9, 31, 32, 33)</sup>. Al ser agonista de los receptores  $\alpha_1$ , no inhibe el reflejo de los baroreceptores, solo reduce su sensibilidad, lo cual previene disminuciones significantes de la presión arterial y de la posibilidad de hipotensión ortostática <sup>(9, 31, 34)</sup>. Asimismo, en dosis clínicamente relevantes, no está asociada a depresión respiratoria <sup>(9, 27, 31)</sup>.

La infusión intravenosa de Clonidina provoca un aumento agudo de la presión arterial debido a la activación de receptores  $\alpha_2$  postsinápticos en el músculo liso vascular <sup>(11)</sup> y a la vasoconstricción transitoria producida por la estimulación directa de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos periféricos <sup>(10)</sup>. Esta respuesta hipertensiva inicial que sigue a la administración parenteral de Clonidina en general no se ve cuando el fármaco se administra por vía oral. Después de la administración oral o parenteral, la vasoconstricción transitoria es seguida por una respuesta hipotensora más prolongada resultado de la disminución de flujo simpático de salida desde el SNC, aparentemente a partir de la activación de los receptores  $\alpha_2$  en la región inferior del tronco del encéfalo <sup>(11)</sup>.

La Clonidina también estimula flujo de salida parasimpático, lo que puede contribuir a la ralentización del corazón. Además, algunos de los efectos antihipertensivos de Clonidina puede ser mediada por la activación de los

receptores  $\alpha_2$  presinápticos que suprimen la liberación de Noradrenalina, ATP, y NPY de la neurona postganglionar de nervios simpáticos. La Clonidina disminuye la concentración plasmática de Noradrenalina y reduce su excreción en la orina (11).

A diferencia de los opioides, produce menor depresión respiratoria con un efecto techo. Igualmente, no posee sinergismo como las benzodiazepinas en el desarrollo de depresión respiratoria por opioides (10).

La administración de clonidina vía oral, endovenosa, peridural y raquídea, ha demostrado que potencia la acción de anestésicos volátiles e inyectables, y reduce los requerimientos anestésicos tanto en anestesia general como regional con pocos efectos adversos (9, 35 – 40).

Clonidina administrada por vía epidural produce analgesia por activación de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos localizados en las neuronas de las astas dorsales de la médula espinal. Dentro de los efectos locales de la Clonidina se encuentra la inhibición de la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P (neuronas presinápticas) y disminución de la frecuencia de despolarización (neuronas postsinápticas). Estos efectos son separados de la analgesia mediada por opioides, por tanto, no son inhibidos por la Naloxona, pero si son bloqueados por drogas antagonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos como la Fentolamina (10).

### Farmacocinética

La Clonidina se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad ~ 100 %. El pico de concentración en el plasma y el efecto hipotensor máximo se observan 1-3 horas después de una dosis oral. La eliminación  $t_{1/2}$  de la droga oscila entre 6-24 horas (media de ~ 12 horas). Alrededor de la mitad de una dosis administrada aparece sin cambios en la orina, por lo que el  $t_{1/2}$  de la droga puede aumentar con la insuficiencia renal. Un parche transdérmica permite la administración continua de Clonidina a una velocidad relativamente constante durante una semana, se necesitan 3-4 días para llegar a las concentraciones en el estado

estacionario en plasma. Cuando el parche se retira, las concentraciones plasmáticas se mantienen estables durante aproximadamente 8 horas y después disminuyen gradualmente durante un período de varios días; esta disminución se asocia con un aumento en la presión arterial.

#### Características farmacocinéticas de la clonidina

<b>Vía de administración</b>	<b>Inicio de acción</b>	<b>Efecto Pico</b>	<b>Duración de acción</b>
<b>Oral</b>	30-60min	2-4 horas	8 horas
<b>Endovenosa</b>	<5min	30-60min	>4 horas
<b>Transdérmica</b>	<2 días	2-3 días	7 días

Fuente: Miller's. Anesthesia. 7° edición. USA: El Sevier; 2010

#### Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la Clonidina son boca seca y la sedación, lo que puede disminuir en intensidad después de varias semanas de tratamiento. Pueden ocurrir disfunción sexual y bradicardia marcada. Estos efectos de la Clonidina con frecuencia están relacionados con la dosis; su incidencia puede ser menor con la administración de Clonidina transdérmica, que evita las concentraciones relativamente altas de pico que se producen después de la administración oral. Acerca de 15-20% de los pacientes desarrollan dermatitis de contacto al utilizar la Clonidina en el sistema transdérmico. Reacciones de abstinencia siguen a la interrupción abrupta de la terapia con Clonidina a largo plazo en algunos pacientes hipertensos <sup>(11)</sup>.

#### Usos terapéuticos

El uso terapéutico importante de la Clonidina es en el tratamiento de la hipertensión. La Clonidina también tiene aparente eficacia en el tratamiento de una serie de otros trastornos: la reducción de la diarrea en algunos pacientes

diabéticos con neuropatía autonómica, el tratamiento y preparación de sujetos adictos a la retirada; aminorar algunos de los efectos adversos como la actividad nerviosa simpática asociada con la abstinencia, y la disminución de deseo por la droga <sup>(11)</sup>.

Clonidina administrada por vía epidural produce analgesia por activación de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos localizados en las neuronas de las astas dorsales de la médula espinal. Dentro de los efectos locales de la Clonidina se encuentra la inhibición de la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P (neuronas presinápticas) y disminución de la frecuencia de despolarización (neuronas postsinápticas). Estos efectos son separados de la analgesia mediada por opioides, por tanto, no son inhibidos por la Naloxona, pero si son bloqueados por drogas antagonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos como la Fentolamina <sup>(10)</sup>.

Cuando es añadida a anestésicos locales, prolonga la duración de los bloqueos periféricos y regionales. Como adyuvante anestésico, vía oral o transdérmica, atenúa la respuesta hemodinámica a la intubación, reduce los requerimientos de opioides y anestésicos volátiles, prolonga los bloqueos regionales y favorece la analgesia postoperatoria <sup>(10)</sup>.

La administración transdérmica de Clonidina puede ser útil en la reducción de la incidencia de sofocos de la menopausia. Entre los otros usos off-label de la Clonidina son la fibrilación auricular, el trastorno de atención con hiperactividad, retraso constitucional del crecimiento en niños, la nefrotoxicidad por ciclosporina, el síndrome de Tourette, la hiperhidrosis, la manía, la neuralgia posthepática, psicosis, síndrome de piernas inquietas, la colitis ulcerosa, y reacciones inflamatorias inducidas por alergia en los pacientes con asma extrínseca <sup>(11)</sup>.

### **Objetivo general:**

- Analizar la eficacia de diferentes dosis de Clonidina como coadyuvante del fentanil para la atenuación de la respuesta hemodinámica ante el estímulo

de la laringoscopia e intubación orotraqueal en pacientes sometidos a anestesia general.

### **Objetivos específicos:**

- Establecer la eficacia de la Clonidina a dosis de 0.5 mcg/kg como coadyuvante del fentanyl para atenuar la respuesta hemodinámica ante el estímulo de la laringoscopia e intubación orotraqueal.
- Establecer la eficacia de la Clonidina a dosis de 1 mcg/kg como coadyuvante del fentanyl para atenuar la respuesta hemodinámica ante el estímulo de la laringoscopia e intubación orotraqueal.
- Establecer la eficacia de la Clonidina a dosis de 2 mcg/kg como coadyuvante del fentanyl para atenuar la respuesta hemodinámica ante el estímulo de la laringoscopia e intubación orotraqueal.
- Comparar la eficacia de las diferentes dosis de Clonidina como coadyuvante del fentanyl para atenuar la respuesta hemodinámica ante el estímulo de la laringoscopia e intubación orotraqueal.
- Determinar la incidencia de efectos secundarios con el uso de Clonidina para la atenuación de la respuesta hemodinámica al estímulo de la laringoscopia e intubación orotraqueal en pacientes sometidos a anestesia general.

### **Hipótesis**

Los pacientes que recibirán una dosis de clonidina como coadyuvante durante la inducción anestésica tendrán menor variación hemodinámica en comparación con aquellos que no la recibirán. El uso de Clonidina a dosis de 0.5 mcg/kg será igual de eficaz en atenuar los efectos hemodinámicos al momento de la laringoscopia que el grupo de 1 mcg/kg y 2 mcg/kg, con menos efectos adversos.

## **METODOS**

### **Tipo de estudio**

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, doble ciego, descriptivo y aleatorizado; donde previa aprobación por el comité de Ética del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, y con el consentimiento informado de los pacientes; se estudiaron a 87 adultos ASA I y II que serán sometidos a cirugías electivas.

### **Población y Muestra**

La población fue elegida entre los pacientes sometidos a cirugía electiva en un período de 6 meses. Se tomó una muestra de 100 pacientes, los cuales fueron divididos en cuatro grupos; 25 pacientes en el grupo 0 (control) el cual recibió 20 cc de solución 0.9%, 25 pacientes en el grupo 1 que recibió Clonidina 0.5 mcg/kg, 25 pacientes en el grupo 2 que recibió Clonidina 1 mcg/kg y 25 pacientes en el grupo 3 con Clonidina 2 mcg/kg.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Los pacientes que se incluyeron en este estudio debían ser ASA I y II con edades comprendidas entre 18 y 60 años de edad, sometidos a cirugías electivas bajo anestesia general.

Se excluyeron aquellos pacientes que no firmen el consentimiento informado, Cirugía de Emergencia, Hipertensión Arterial, que sufran de cardiopatías y/o trastornos del ritmo, Diabetes Mellitus, obesidad, enfermedades psiquiátricas, que se requiera más de un intento para intubar, enfermedades endocrinas, embarazadas, pacientes con consumo de betabloqueantes, o que sean alérgicos a los medicamentos usados.

### **Variables**

Se anotaron los valores hemodinámicos en la ficha de recolección de datos (anexo 1) que incluyen: PAS, PAD, PAM y FC; un minuto antes de colocar la Clonidina (t1), un minuto luego de colocar la Clonidina (t2), a los 5 minutos de colocada la

Clonidina (t3), inmediatamente después de intubar el paciente (t4), 5 minutos posterior a intubación (t5), 15 minutos después de intubación (t6). Así como también se registró el uso de efedrina y atropina para yugular los efectos adversos de hipotensión y bradicardia respectivamente.

### **Procedimiento**

Todos los pacientes fueron evaluados por residentes de anestesiología el día antes del acto quirúrgico donde se les explicó la técnica anestésica de forma verbal y se obtuvo el consentimiento informado (anexo 2, 3 y 4).

El día del acto quirúrgico se aleatorizó la muestra en 4 grupos mediante sobres sellados. Todos los pacientes recibieron en la premedicación Midazolam 1 mg EV. Una vez en quirófano se Pre-oxigenaron con oxígeno al 100 % durante 4 minutos; El grupo Control recibió 20 cc de solución 0.9 %; al grupo Clonidina 0.5 se le administró Clonidina endovenosa a 0.5 mcg/kg en 30 segundos; el grupo Clonidina 1 recibió Clonidina endovenosa 1 mcg/kg en 30 segundos, y el grupo Clonidina 2 recibió Clonidina endovenosa 2 mcg/kg en 30 segundos 5 minutos previa laringoscopia. Se realizó la inducción con Fentanyl 2 mcg/kg, Propofol 2 mg/kg, Bromuro de Rocuronio 0.6 mg/kg y Lidocaína 1 mg/kg. La intubación fue realizada por un anesthesiólogo experto al primer intento.

En los pacientes que mostraran hipotensión mayor a 20 % de la basal, se administraría Efedrina 100 mcg/kg en bolo EV, y en aquellos que mostraran bradicardia se utilizaría Atropina 0.015 mg/kg.

### **Tratamiento estadístico**

Los datos fueron sistematizados en una tabla maestra a través del programa Microsoft®Excel para luego ser presentados recurriendo a las técnicas estadísticas univariadas a través de tablas de contingencia para representar las características personales de los sujetos en estudio, así como también tablas de medias o promedios de los distintos indicadores hemodinámicos según los

diferentes dosis de clonidina y el grupo control en los distintos momentos del estudio.

Se compararon los promedios de los indicadores hemodinámicos en los diferentes momentos según los grupos de estudio a través del Análisis de Varianzas (ANOVA) así como también el comportamiento de tales indicadores por grupo en los diferentes momentos.

De igual forma, para representar el uso de efedrina en los diferentes grupos estudiados en los distintos momentos del estudio se utilizó una tabla de contingencia. Para el procesamiento de la información se utilizó el procesador estadístico Statgraphics plus 5.1 adoptándose como nivel de significancia estadística P valores inferiores a 0,05 ( $P < 0,05$ )

## **Resultados**

Se incluyeron 100 pacientes, 25 pacientes por grupo en 4 grupos llamados Grupo Control, Clonidina 0.5, Clonidina 1, Clonidina 2. Del grupo Control se excluyó 5 pacientes: 1 por infiltración de la vía periférica después de iniciado la administración de las drogas, y los otros 4 por presentar presión arterial elevada al momento de monitorizar; Del grupo clonidina 0.5 fueron incluidos los 25 pacientes; Del grupo clonidina 1 se excluyó 5 pacientes: 2 por presentar arritmias al momento de monitorizar, 2 por presentar cifras de presión arterial elevada, y 1 por infiltración de la vía periférica después de iniciado la administración de las drogas; Del grupo clonidina 2 se excluyó 3 pacientes por presentar presión arterial elevada al momento de monitorizar.

La muestra en estudio estuvo conformada por 87 pacientes distribuidos en 4 grupos: 25 (28,84%) que recibieron 0,5 mcg/kg de clonidina; 20 (22,99%) que recibieron 1mcg/kg de clonidina; 22 pacientes (25,29%) que recibieron una dosis de 2 mcg/kg de clonidina y 20 que pertenecían al grupo control (Ver anexo 5).

El grupo de edad más frecuente fue el de 18 a 33 años (41,38%) siendo más frecuente en el grupo de 0,5 y en el control; Sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad de los diferentes grupos ( $P > 0,05$ ). El género más frecuente en la muestra fue el masculino (59,77%), siendo el género más frecuente en todos los grupos a excepción del grupo 0,5, donde ambos géneros se presentaron en similar proporción. Predominaron los pacientes clasificados como ASA I (63,22%), siendo la condición física más frecuente en todos los grupos a excepción del grupo de 1mcg/kg de clonidina donde ASA I y II se presentaron en similar proporción.

Se encontró en todas las variables estudiadas (FC, PAS, PAD, PAM) que en t1 (al monitorizar al paciente) todos los grupos tenían valores basales similares, por lo que no existió diferencia estadísticamente significativa.

La Frecuencia cardíaca (Ver anexo 6) no presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores promedios registrados entre cada grupo dentro de un mismo tiempo estudiado. El promedio de frecuencia cardíaca más alta registrada correspondió al grupo control en t4 ( $92,5 \pm 3,62$ ), y la más baja registrada correspondió al grupo clonidina 2 en t3 ( $71,82 \pm 3,29$ ). Al comparar la variación de los promedios de la FC dentro de cada grupo de manera individual (desde t1 hasta t6), se observó que todos los grupos que recibieron clonidina no presentaron variaciones estadísticamente significativa (Clonidina 0.5  $P= 0.1347$ ; Clonidina 1  $P= 0.1861$ ; Clonidina 2  $P= 0.2173$ ), a diferencia del grupo control ( $P=0.0058$ ).

La PAS (ver anexo 7), presentó en t2 (un minuto después de administración de la clonidina y fentanyl) y en t4 (un minuto posterior a la intubación) diferencias estadísticamente significativas ( $P= 0.0201$  y  $P= 0.0013$  respectivamente) ocasionado por la disminución de la PAS en t2 y la no elevación de la PAS en t4 del grupo clonidina 2. En t3 se registró la PAS más baja de cada grupo, siendo la más baja en promedio la perteneciente al grupo clonidina 2 (PAS:  $93.45 \pm 4.67$  mm Hg); sin embargo, no existió diferencias estadísticamente significativas entre

los diferentes grupos en dicho tiempo. En t5 persistió la diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.0316$ ), en t6 todos los grupos eran comparables y no existió diferencia estadísticamente significativa. La PAS más alta registrada (después de t1) correspondió al grupo control en t4 (PAS:  $132.95 \pm 2.8$  mmHg).

Todos los grupos en estudio registraron diferencias estadísticamente significativas al ser analizados de manera individual desde t1 hasta t6 ( $P < 0,0000$ ).

La PAD (Anexo 8), presentó para t2 y t4 diferencias estadísticamente significativas ( $P= 0.0407$ ;  $P=0.0020$  respectivamente) ocasionado por la disminución de la PAD en t2 y la no elevación de la PAD en t4 del grupo clonidina 2, similar a lo ocurrido con la PAS.

Las PAD más bajas registradas se encontraron en t3, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en t3, t5 y t6. El grupo clonidina 0.5 mcg/kg registró fluctuaciones inusuales de los promedios en los diferentes momentos.

En la PAM (ver anexo 9) se encontró diferencia estadísticamente significativa en t2, t3 y t4. La PAM más baja registrada en todos los grupos fue en t3, siendo en promedio la más baja la correspondiente al grupo clonidina 2 (PAM:  $70.82 \pm 2.2$  mmHg). La PAM más alta registrada (excluyendo t1) correspondió a t4 al grupo clonidina 0.5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativa en t5 y t6.

Sólo 6 pacientes ameritaron uso de efedrina, todos en el momento 5 (6,90%); de los cuales 4 eran del grupo que recibió 1 mcg/kg de clonidina y 2 pacientes del grupo que recibió 2 mcg/kg de clonidina (ver anexo 10).

## Discusión

La muestra total analizada de 87 pacientes, presentó una distribución homogénea de edad, sexo, ASA y peso entre los diferentes grupos estudios, sin diferencias estadísticamente significativas.

Estudios como el de Sameenakousar y Srinivasan K.<sup>(7)</sup> en el año 2012, usaron clonidina endovenosa para protección de la laringoscopia a dosis de 2 mcg/kg 5 minutos previos a la intubación orotraqueal como medicamento único para protección de la respuesta hemodinámica; en nuestro trabajo usamos diferentes dosis de clonidina (0.5 mcg/kg, 1 mcg/kg y 2 mcg/kg) para determinar la respuesta hemodinámica a diferentes dosis, y para asegurar la protección adecuada de la respuesta hemodinámica usamos en todos los pacientes fentanyl 2 mcg/kg; Adicionalmente estudiamos un grupo sin clonidina (grupo control) pero manteniendo las dosis de fentanyl a 2 mcg/kg a diferencia del estudio mencionado anteriormente quienes tomaron un grupo control sin clonidina y sin fentanyl. Asimismo, tomaron en cuenta solo las cifras tensionales antes de la inducción, inmediatamente después de la intubación, 7 y 10 minutos después de la inducción; nosotros decidimos también analizar las variaciones hemodinámicas previas a la intubación orotraqueal, incluyendo pre inducción (t1), 1 minuto posterior a la administración de los fármacos estudiados (t2) y 1 minuto antes de intubar al paciente (t3), ya que este periodo es de gran variabilidad hemodinámica, además, se registraron las variables hemodinámicas hasta los 15 minutos posterior a la intubación.

Al observar la variaciones de la FC en los diferentes tiempos de estudio, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de clonidina y el grupo control, ya que existió variación en todos los grupos en los diferentes tiempos, observándose un comportamiento similar en todos los grupos (anexo 5), sin embargo, al estudiar la FC de manera individual cada grupo, encontramos que el único grupo que presentó variaciones de la FC de manera estadísticamente significativa (P:0.0058) desde t1 hasta t6 es el grupo control. Ningún grupo clonidina presentó variación estadísticamente significativa de la FC.

En cuanto a la PAS, encontramos una disminución estadísticamente significativa al minuto (t2) de la administración de clonidina 2 mcg/kg, sin embargo, al minuto antes de intubar (t3) no se encontró diferencias entre todos los grupos, a pesar que fue el momento de mayor disminución de la PAS. En el estudio de Sameenakousar y Srinivasan K.<sup>(7)</sup> no incluyeron los tiempos t2 y t3, por lo que no reportaron dichas variaciones; nosotros encontramos que esas variaciones son estadísticamente significativas entre los grupos en t2 (p 0.002) pero que para t3 ya no existe dichas diferencias entre grupos. Una vez intubado el paciente, encontramos diferencias estadísticamente significativa en t4 y t5 (0.0013 y 0.03 respectivamente) ocasionado por un aumento de las cifras tensionales en los grupos control y clonidina 0.5 mcg/kg, resultados similares a los reportados en el trabajo de Sameenakousar y Srinivasan K.<sup>(7)</sup>.

Los grupos que recibieron clonidina 0.5 y 1 mcg/kg reportaron las mayores cifras tensionales diastólicas durante todo el estudio, e incluso se registraron tendencias inusuales en t5 con un promedio de 101.4 mmHg en el grupo clonidina 0.5 mcg/kg, sugiriendo que la clonidina puede tener un efecto vasopresor a dosis bajas, sin embargo esta última afirmación no puede ser concluyente hasta no tener múltiples estudios y una muestra poblacional superior.

En la PAM, para t1 el mayor promedio lo registra el grupo que recibió 0,5 mcg/kg de clonidina seguido del grupo control. Para t2 el mayor promedio de PAM lo sigue registrando este mismo grupo seguido del grupo de 1 mcg/kg de clonidina, para el tercer momento la situación anterior se mantiene.

En t4, el grupo que recibió 0,5 mcg/kg de clonidina registra el mayor promedio de la PAM seguido del grupo control. Para t5 sigue el grupo que recibió 0,5 mcg/kg de clonidina registrando el mayor promedio junto con el grupo control, y en t6 quien registra el mayor promedio es el grupo que recibió 1 mcg/kg de clonidina, seguido el grupo control. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de PAM en t2 y en t4 (P < 0,05).

Cuando observamos el comportamiento de las cifras de presión arterial del grupo clonidina 2 mcg/kg, encontramos un similitud entre t2 (minuto después de la administración de clonidina), y t4 (minuto después de intubar), PAS: t2:115,6 ± 5,8 - t4:113,7 ± 2,82; PAD t2: 69,14 ± 2,43 - t4: 69,64 ± 2,95; PAM: t2: 85,32 ± 2,84 - t4: 87,41 ± 2,44. Hallazgos similares pueden ser vistos en los resultados de clonidina 1 mcg/kg, mas no en el grupo clonidina 0.5 mcg/kg o en el grupo control; sin embargo, no se realizó el análisis estadístico comparativo de estos tiempos.

Todos los grupos en estudio registraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de la PAM según los distintos momentos, sólo los grupos que recibieron 1 y 2 mcg/kg de clonidina registraron el valor más alto en el momento 1, el más bajo en el momento 3 y desde el momento 4 mantuvieron una disminución progresiva hasta el momento 6 (P < 0,05). Mientras que el grupo control y el que recibió 0,5 registraron fluctuaciones inusuales de los promedios en los diferentes momentos.

Además, se encontró que todas las cifras tensionales (PAS, PAD, PAM) presentaron variaciones estadísticamente significativas desde el momento de monitorización (t1) hasta 15 minutos después de intubar (t6) indiferentemente de si recibieron o no clonidina o de la dosis administrada de la misma. Estas variaciones estadísticamente significativa deben responder a la inclusión de cifras de presión arterial al momento de monitorización correspondiente a t1 (sin la administración de fentanyl y clonidina), y a las cifras en el minuto antes de intubar (t3), esta última cifra no tomadas en cuenta en los estudios mencionados. Ya que es de esperarse la disminución de las cifras tensionales y FC en t3 posterior al uso de propofol, a pesar de que se utilizó a una dosis estándar de 2mg/kg. Igualmente, en t1 al momento de monitorizar al paciente, son múltiples los factores que pudieron haber aumentado esas cifras tensionales basales, dentro de las más importantes tenemos la ansiedad, estrés y dolor, a pesar de que se usó Midazolam como ansiolítico, sin embargo, fue una dosis estándar de 1mg, la cual pudo ser insuficiente en algunos pacientes.

Por último, se encontró que la complicación más común en los pacientes con clonidina es la hipotensión, y se encontró solo presente en los grupos que recibieron clonidina a 1 y 2 mcg/kg, mas no así en el grupo clonidina a 0.5 mcg/kg ni en el grupo control.

El grupo clonidina a 0.5 mcg/kg presento las mismas variaciones de presión arterial que todos los grupos, pero menor variación de la frecuencia cardiaca que el grupo control, sin presentar las complicaciones de los grupos clonidina a 1 mcg/kg y clonidina 2 mcg/kg.

### **Conclusiones**

La clonidina EV como coadyuvante del fentanyl 5 minutos antes de la laringoscopia disminuye las variaciones de la frecuencia cardiaca en comparación con grupo control. Dosis de clonidina de 0.5, 1 y 2 mcg/kg son igual de eficaces para disminuir las variaciones de la frecuencia cardíaca.

La clonidina EV a 0.5, 1 y 2 mcg/kg 5 minutos antes de la laringoscopia no disminuye las variaciones de las cifras de presión arterial en comparación con grupo control.

No se encontraron efectos adversos en el grupo clonidina 0.5 mcg/kg, sin embargo, los grupos clonidina a 1 mcg/kg y 2 mcg/kg presentaron hipotensión clínicamente significativa mas no estadísticamente significativa.

## REFERENCIAS

- 1) Prys-Roberts, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension-II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 1998; 80: 106-122
- 2) Prys-Roberts C, Foex P, Biro GP, Roberts JG. Studies of anaesthesia in relation to hypertension – V. Adrenergic beta-receptor blockade. *British Journal of Anaesthesia*. 1973; 45: 671-80.
- 3) Kale SC, Mahajan RP, et al. Nifedipine prevents the pressure response to laryngoscopy and intubation in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia*. 1988; 43: 495-97
- 4) Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Comparison of nicardipine, diltiazem and verapamil for controlling the cardiovascular responses to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia*. 1996; 76: 221-26.
- 5) Sun HL, Wu TJ, Ng CC, Chien CC, Huang CC, Chie WC. Efficacy of oropharyngeal lidocaine instillation on hemodynamic responses to orotracheal intubation. *J Clin Anesth*. 2009 Mar;21(2):103-07.
- 6) Zekeriyya A, Sinem T, Saban Y, Yesim B, Oya O, Filiz T. Different Remifentanil Doses in Rapid Sequence Anesthesia Induction: BIS Monitoring and Intubation Conditions. *Adv Clin Exp Med* 2013, 22, 1, 47–55
- 7) Sameenakousar M, Srinivasan K. Comparison of Fentanyl and Clonidine for Attenuation of the Haemodynamic Endotracheal Intubation. *J Clin Diagn Res*. Jan 2013; 7(1): 106–111
- 8) Singh S, Arora K. Effect of oral clonidine premedication on perioperative haemodynamic response and post-operative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Anaesth*. 2011 Jan-Feb; 55(1): 26–30.
- 9) Miller's. *Anesthesia*. 7° edición. USA: El Sevier; 2010
- 10) Sota O. *Anesthesia drugs Handbook*. 3° edición. USA 1999.

- 11) Brunton et al. Goodman e Gilman Las bases farmacológicas de la Terapéutica. 11º Edición. España: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2006.
- 12) Evers A, Maze M, Kharasch E. Anesthetic Farmacology. 2º edition.USA: Cambridge; April 2011
- 13) Valiallah H, Gholamreza M, Vahid G, Saeid S. Comparison of Fentanyl and Fentanyl Plus Lidocaine on Attenuation of Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation in Controlled Hypertensive Patients Undergoing General Anesthesia. *Anesth Pain.* 2013;2 (3):115-118
- 14) Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, George V. The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000 Feb;90 (2):280-5
- 15) Lee SC, Kim HK, Ham BM. The Effect of Intravenous Esmolol on Endotracheal Intubation. *Korean J Anesthesiol.* 1993 Feb;26 (1):63-71.
- 16) Choyce A, Avidan MS, Harvey A, Patel C, Timberlake C, et al. The cardiovascular response to insertion of the intubating laryngeal mask airway. *Anaesthesia* 2002;57:330-333
- 17) Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology.* 1979;50:285–92.
- 18) Charlson ME, McKenzie A, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Preoperative characteristics predicting intraoperative hypotension and hypertension among hypertensives and diabetics undergoing noncardiac surgery. *AnnSurg.* 1990;212:66–81.
- 19) Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Intraoperative blood pressure what patterns identify patients at risk for postoperative complications. *AnnSurg.* 1990;212:567–80.
- 20) Masoomah T, Mohammad A, Hamideh E. Evaluation of Oral Tiazinidine Effects on (intraoperative) hemodynamic Responses During Direct

Laryngoscopy Under General Anesthesia. Iran Red Crescent Med J. Jul 2013; 15(7): 541–546

- 21) Hines RL, Marschall KE. Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease. 5<sup>a</sup> ed. Saunders; 2008.
- 22) Momo K, Homma M, Matsumoto S, Sasaki T, Kohda Y. Clinical survey of tizanidine induced adverse effects impact of concomitant drugs providing cytochrome P450 1A2 modification. Yakugaku Zasshi.2013;133(2):275–81
- 23) Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. Am J Med. 2003;114(9):742–52.
- 24) Katarzyna Wawrzyniak. Krzysztof Kusza. Jacek B. Cywinski. Comparison of Clonidine and Midazolam Premedication before Endoscopic Sinus Surgery: Results of Clinical Trial. C.E.O. 2014;7(4): 307-311.
- 25) Mohseni M, Ebneshahidi A. The effect of oral clonidine premedication on blood loss and the quality of the surgical field during endoscopic sinus surgery: a placebo-controlled clinical trial. J Anesth. 2011 Aug;25(4):614-7.
- 26) Wawrzyniak K, Kusza K, Cywinski JB, Burduk PK, Kazmierczak W. Premedication with clonidine before TIVA optimizes surgical field visualization and shortens duration of endoscopic sinus surgery: results of a clinical trial. Rhinology. 2013 Sep;51(3):259-64.
- 27) Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: defining the role in clinical anesthesia. Anesthesiology. 1991 Mar;74(3):581-605.
- 28) Matot I, Sichel JY, Yofe V, Gozal Y. The effect of clonidine premedication on hemodynamic responses to microlaryngoscopy and rigid bronchoscopy. Anesth Analg. 2000 Oct;91(4):828-33.
- 29) Hidalgo MP, Auzani JA, Rumpel LC, Moreira NL Jr, Cursino AW, Caumo W. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg. 2005 Mar;100(3):795-802.

- 30) Duke J, Secretos en anesthesia. Editorial Elsevier. 4<sup>a</sup> edición.2011
- 31) Barash P, Anestesia clínica. Lippincott Williams and Wilkins. 7<sup>a</sup> Edición. 2013
- 32) DeVos H, Bricca G, DeKeyser J, et al: Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and  $\alpha$ 2-adrenoceptors in the human central nervous system. *Neuroscience* 59:589, 1994.
- 33) Hamilton CA: The role of imidazoline receptors in blood pressure regulation. *Pharmacol Ther* 54:231,1992.
- 34) Muzi M, Goff D, Kampine J, et al: Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology* 77:864, 1992.
- 35) Flacke J, Bloor BC, Flacke WE, et al: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 67:11, 1987.
- 36) Ghignone M, Quintin L, Duke P, et al: Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 64:36, 1986.
- 37) Aantaa RE, Kanto JH, Scheinin M: Dexmedetomidine premedication for minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 70:407, 1990.
- 38) Richard MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C: Total IV. anaesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propranolol and the effect of premedication with clonidine. *Br J Anaesth* 65:157,1990.
- 39) Murga G, Samsó E, Valles J, et al: The effect of clonidine on intra-operative requirements of fentanyl during combined epidural/general anesthesia. *Anaesthesia* 49:999, 1994.
- 40) Klimscha W, Chiari A, Drafft P, et al: Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 80:322, 1995.

- 41) Zalunardo MP, Zollinger A, Spahn DR, Seifert B, Radjaipour M, Gautschi K, Pasch T. Effects of intravenous and oral clonidine on hemodynamic and plasma-catecholamine response due to endotracheal intubation. *J Clin Anesth.* 1997 ;9(2):143-47
  
- 42) Rincón D, Navarro R. Entubación con Inducción de Secuencia Rápida: Recomendaciones para el manejo de la Vía Aérea. *Rev. Col. Anest.* 32; 89, 2004

## ANEXO 1

### Ficha de Recolección de Datos

Grupo: \_\_\_\_\_ # de Historia \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Solicitado para: \_\_\_\_\_

Dosis de Clonidina: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Variable/Tiempo	T1 1 min antes de clonidina y fentanil	T2 1 min después	T3 1 min antes de la intubación	T4 1 min después de la intubación	T5 5 min después de la intubación	T6 15 min después de la intubación
Frecuencia Cardiaca						
PAS						
PAD						
PAM						

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media

Rescates	Dosis / Hora	Dosis / Hora	Dosis / Hora	Dosis / Hora
Efedrina				
Atropina				

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ANEXO 2

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

CLONIDINA COMO ATENUANTE DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA INDUCIDA POR LA LARINGOSCOPIA RIGIDA E INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN ANESTESIA GENERAL

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

INVESTIGADORES: Rafael Alfredo Pedraza Muñoz; Yugel Vanessa Medina

Mendoza

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;

Rafael Alfredo Pedraza Muñoz, Yugel Vanessa Medina Mendoza

## ANEXO 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo \_\_\_\_\_, CI: \_\_\_\_\_, autorizo al Dr. Rafael Alfredo Pedraza y a la Dra. Yugel Vanessa Medina M, residentes del postgrado de Anestesiología del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, a incluirme en el protocolo del estudio titulado: CLONIDINA COMO ATENUANTE DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA INDUCIDA POR LA LARINGOSCOPIA RIGIDA E INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN ANESTESIA GENERAL, 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 2015

## ANEXO 4

### CONSENTIMIENTO DE PROCEDIMIENTO

Yo \_\_\_\_\_, CI: \_\_\_\_\_, autorizo al Dr. Rafael Alfredo Pedraza y a la Dra. Yugel Vanessa Medina M, residentes del postgrado de Anestesiología del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, a incluirme en el protocolo del estudio titulado: CLONIDINA COMO ATENUANTE DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA INDUCIDA POR LA LARINGOSCOPIA RIGIDA E INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN ANESTESIA GENERAL, donde se utilizará la Clonidina para mantener mi frecuencia cardíaca y tensión arterial normal durante el proceso de introducción de un tubo endotraqueal en mi garganta que garantiza mi respiración durante la cirugía, el mismo será manipulado por personal entrenado en su uso y en la resolución de las posibles complicaciones que se puedan presentar. Expreso que he leído el protocolo de investigación que se me ha suministrado y he recibido respuestas a todas mis preguntas y dudas, por parte del equipo médico.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*Paciente*

*Médico*

*CI:*

*Telf*

Caracas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2015

## ANEXO 5

**TABLA N° 1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA EN ESTUDIO SEGÚN LA EDAD, SEXO, ASA Y PESO.**

<b>Clonidina</b>	<b>0,5 mcg/kg</b>		<b>1 mcg/kg</b>		<b>2 mcg/kg</b>		<b>Control</b>		<b>Total</b>	
<b>Edad (años)</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
18 – 33	15	17,24	7	8,05	6	6,90	8	9,20	36	41,38
34 – 49	7	8,05	8	9,20	13	14,94	6	6,90	34	39,08
50 – 65	3	3,45	5	5,75	3	3,45	6	6,90	17	19,54
<b>Género</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Femenino	13	14,94	8	9,20	6	6,90	8	9,20	35	40,23
Masculino	12	13,79	12	13,79	16	18,39	12	13,79	52	59,77
<b>ASA</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
I	18	20,69	10	11,49	15	17,24	12	13,79	55	63,22
II	7	8,05	10	11,49	7	8,05	8	9,20	32	36,78
<b>Peso (Kg)</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
50 – 66	4	4,60	3	3,45	8	9,20	7	8,05	22	25,29
67 – 83	15	17,24	15	17,24	12	13,79	8	9,20	50	57,47
84 – 100	6	6,90	2	2,30	2	2,30	5	5,75	15	17,24
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>28,74</b>	<b>20</b>	<b>22,99</b>	<b>22</b>	<b>25,29</b>	<b>20</b>	<b>22,99</b>	<b>87</b>	<b>100</b>
Edad $\bar{X} \pm E_s$	34,2 ± 2,2		38,75 ± 2,9		39,27 ± 2,17		38,75 ± 3,30		F= 0,90 P= 0,4437	
Peso $\bar{X} \pm E_s$	76,64 ± 2,14		74,55 ± 1,97		70,95 ± 2,42		72,15 ± 2,79		F= 1,24 P= 0,2996	

Fuente: Datos propios de la Investigación (Medina, Pedraza; 2015)

## ANEXO 6

**TABLA N° 2**  
**COMPARACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDÍACA SEGÚN LOS GRUPOS DE ESTUDIOS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS.**

Clonidina	0,5 mcg/kg (n=25)	1 mcg/kg (n=20)	2 mcg/kg (n=22)	Control (n=20)	F	P
Frecuencia Cardíaca	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$		
T1	83,44 ± 2,92	79,95 ± 3,85	79,27 ± 2,61	82,05 ± 3,11	0,40	0,7549
T2	80,6 ± 2,50	78,0 ± 4,23	74,0 ± 2,89	82,55 ± 3,36	1,30	0,2787
T3	74,88 ± 2,86	71,85 ± 3,19	71,82 ± 3,29	75,6 ± 2,41	0,44	0,7279
T4	84,44 ± 4,10	84,35 ± 3,76	81,82 ± 3,61	92,5 ± 3,62	1,39	0,2514
T5	83,48 ± 2,37	81,95 ± 3,41	78,18 ± 3,32	86,8 ± 3,34	1,31	0,2778
T6	77,12 ± 2,78	75,45 ± 3,35	74,41 ± 3,10	79,95 ± 2,72	0,62	0,6036
F	1,72	1,53	1,43	3,48		
P valor	0,1347	0,1861	0,2173	0,0058		

Fuente: Datos propios de la Investigación (Medina, Pedraza; 2015)

## ANEXO 7

**TABLA N° 3**  
**COMPARACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA SEGÚN LOS**  
**GRUPOS DE ESTUDIOS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS**

Clonidina	0,5 mcg/kg (n=25)	1 mcg/kg (n=20)	2 mcg/kg (n=22)	Control (n=20)	F	P
TAS	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$		
T1	137,08 ± 2,4	132,8 ± 3,9	130,96 ± 2,3	134,15 ± 3,2	0,84	0,4776
T2	130,96 ± 2,7	131,7 ± 4,2	115,6 ± 5,8	126,15 ± 2,4	3,46	0,0201*
T3	105,6 ± 2,16	101,95 ± 3,9	93,45 ± 4,67	103,2 ± 2,69	2,43	0,0707
T4	131,8 ± 3,72	120,2 ± 4,52	113,7 ± 2,82	132,95 ± 4,5	5,74	0,0013*
T5	114,1 ± 2,44	113,4 ± 4,38	104,4 ± 2,69	117,8 ± 3,37	3,09	0,0316*
T6	108,9 ± 2,64	107,3 ± 4,25	102,8 ± 3,07	110,7 ± 3,17	1,05	0,3753
F	24,27	9,12	11,85	14,41		
P valor	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		

Fuente: Datos propios de la Investigación (Medina, Pedraza; 2015)

## ANEXO 8

**TABLA N° 4**  
**COMPARACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA SEGÚN LOS**  
**GRUPOS DE ESTUDIOS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS.**

Clonidina	0,5 mcg/kg (n=25)	1 mcg/kg (n=20)	2 mcg/kg (n=22)	Control (n=20)	F	P
TAD	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$		
T1	82,68 ± 1,83	79,85 ± 2,99	79,36 ± 2,49	78,75 ± 2,99	0,50	0,6804
T2	78,68 ± 2,05	77,35 ± 3,28	69,14 ± 2,43	76,15 ± 2,48	2,88	0,0407*
T3	62,08 ± 2,42	59,55 ± 3,08	54,59 ± 2,36	58,45 ± 2,78	1,47	0,2279
T4	85,88 ± 2,23	76,2 ± 3,31	69,64 ± 2,95	83,7 ± 4,6	5,35	0,0020*
T5	101,4 ± 32,9	67,85 ± 2,92	60,68 ± 2,56	66,25 ± 3,61	1,03	0,3850
T6	65,92 ± 2,41	68,8 ± 2,88	61,5 ± 2,73	64,7 ± 3,12	1,16	0,3299
F	1,11	6,10	11,29	8,38		
P valor	0,3593	0,0000	0,0000	0,0000		

Fuente: Datos propios de la Investigación (Medina, Pedraza; 2015)

## ANEXO 9

**TABLA N° 5**  
**COMPARACIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL MEDIA SEGÚN LOS GRUPOS**  
**DE ESTUDIOS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS**

Clonidina	0,5 mcg/kg (n=25)	1 mcg/kg (n=20)	2 mcg/kg (n=22)	Control (n=20)	F	P
TAM	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$	$\bar{X} \pm Es$		
T1	102,6 ± 2,0	99,6 ± 3,2	97,82 ± 2,3	101,75 ± 2,9	0,74	0,5331
T2	98,96 ± 2,01	97,75 ± 3,47	87,41 ± 2,44	95,7 ± 2,36	4,25	0,0076*
T3	81,24 ± 2,21	78,05 ± 3,15	70,82 ± 2,2	74,4 ± 2,67	3,32	0,0237*
T4	104,0 ± 2,82	96,65 ± 3,79	85,32 ± 2,84	103,5 ± 4,62	6,33	0,0006*
T5	87,16 ± 2,3	85,9 ± 3,55	77,27 ± 2,53	87,05 ± 3,71	2,56	0,0605
T6	82,52 ± 2,38	85,15 ± 2,79	76,82 ± 2,8	84,3 ± 3,36	1,74	0,1643
F	19,97	6,75	14,47	11,24		
P valor	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000		

Fuente: Datos propios de la Investigación (Medina, Pedraza; 2015)

## ANEXO 10

**TABLA N° 6  
COMPARACIÓN DEL USO DE EFEDRINA SEGÚN LOS GRUPOS DE ESTUDIOS EN LOS DIFERENTES MOMENTOS**

Clonidina											
Uso de efedrina	0,5 mcg/kg		1 mcg/kg		2 mcg/kg		Control		Total		
T1	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
No	25	28,74	20	22,99	22	25,92	20	22,99	87	100	
T2	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
No	25	28,74	20	22,99	22	25,92	20	22,99	87	100	
T3	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
No	25	28,74	20	22,99	22	25,92	20	22,99	87	100	
T4	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
No	25	28,74	20	22,99	22	25,92	20	22,99	87	100	
T5	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
Si	0	0	4	4,60	2	2,30	0	0	6	6,90	
No	25	28,74	16	18,39	20	22,99	20	22,99	81	93,10	
T6	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	
No	25	28,74	20	22,99	22	25,29	20	22,99	87	100	
Total	25	28,74	20	22,99	22	25,29	20	22,99	87	100	

Fuente: Datos propios de la Investigación (Medina, Pedraza; 2015)