

AGONISTAS ALFA₂ ADRENERGICOS Y ANESTESIA

En años recientes, los fármacos agonistas alfa₂ adrenérgicos han sido usados como coadyuvantes durante la anestesia general y esto se debe a su capacidad para reducir el tono simpático y la frecuencia cardíaca. Los experimentos en animales y humanos han sugerido otros beneficios potenciales que pueden ser muy importantes para los pacientes en el perioperatorio estos incluyen ansiolisis, analgesia profunda, reducción de los requerimientos anestésicos y disminución de la respuesta cardiovascular refleja a la intubación traqueal; mejorando la hemodinámica durante la anestesia y reduciendo la presión intraocular.¹⁻⁴

El sistema nervioso central (SNC), en particular las estructuras del tronco cerebral, tienen un importante papel en la regulación de la circulación periférica.

Algunas drogas antihipertensivas poseen su efecto gracias a una interferencia con los receptores localizados en esas áreas del SNC. Entre esas drogas, la metildopa y la clonidina fueron descubiertas en forma casual. La clonidina es un derivado de la imidazolina que se sintetizó como agonista de los receptores adrenérgicos, para ser utilizada como descongestivo nasal. Sus propiedades hipotensoras y sedantes se observaron desde la primera fase de su investigación, al administrarla por vía nasal. Su efecto central se comprobó por la reducción de la presión arterial y la frecuencia cardíaca que provoca, al ser inyectada directamente en los ventrículos intracerebrales.

MECANISMO DE ACCIÓN

Schmitt en 1971,⁵ sostuvo que los receptores alfa adrenérgicos centrales constituían el sitio de acción de la clonidina y de otras drogas antihipertensivas de acción central. de acuerdo a su ya clásica hipótesis, esas drogas actúan como agonistas de los receptores alfa adrenérgicos centrales,⁶ modulando o inhibiendo la descarga simpática desde el SNC, de modo que disminuyen el tono simpático periférico.

Se ha comprobado la existencia de receptores alfa adrenérgicos en la región ponto medular, ubicados en el núcleo del tracto solitario, el centro vasomotor y el núcleo de nervio vago.⁷

Con relación a los receptores alfa adrenérgicos se ha postulado su presencia, tanto en las terminaciones presinápticas como postsinápticas.⁸

La clonidina tiene una relativa selectividad por los receptores alfa₂ centrales y los receptores alfa presinápticos periféricos. También presenta efectos estimuladores de los receptores dopaminérgicos y de los receptores H centrales. Además, inhibe o previene los síntomas de discontinuación de los opiáceos.^{9, 10}

Los receptores alfa₂ adrenérgicos se pueden diferenciar por su localización en la sinapsis dentro del sistema nervioso adrenérgico. Cuando se activa un receptor adrenérgico alfa presináptico, se está limitando la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas por lo tanto se inhibe la neurotransmisión noradrenérgica.

En la periferia, muchas acciones han sido atribuidas a los receptores alfa₂ adrenérgicos postsinápticos y su papel en el SNC no ha sido bien especificado. Así pues, es probable que las características que son deseables para el anestesiólogo, como la sedación y la ansiolisis, analgesia e hipnosis sean mediados a través de estos sitios. El mecanismo efector post-receptor alfa₂ adrenérgicos es dependiente de las proteínas G, (llamadas así porque se unen a la guanina nucleótida) que después se unen a la adenilciclase o a canales de iones. Así, el efecto molecular intracelular de la activación de los receptores adrenérgicos alfa₂ incluye inhibición de la adenilciclase y alteración de la conductancia de iones a través de canales de sodio y potasio.¹¹

FARMACOCINETICA

La clonidina es bien absorbida por el tracto gastrointestinal dentro de los treinta minutos de su administración oral; recientemente se ha desarrollado una fórmula transdérmica de clonidina que permite alcanzar con-

centraciones hemáticas terapéuticas del fármaco con una aplicación semanal. Como el 50% se excreta sin modificaciones por la orina, en los pacientes con insuficiencia renal, el tiempo de eliminación se prolonga.

Existen varios estudios en humanos que prueban la utilidad de la clonidina durante el perioperatorio; Ghignone, Calvillo y cols.¹² valoraron los requerimientos anestésicos de isoflurano y fentanil en 30 pacientes, clase ASA III, hipertensos y sometidos a cirugía electiva. Clonidina 5 mc/kg vía oral redujo la dosis de isoflurano en 40% y la dosis de fentanil en 74%, observando una gran estabilidad hemodinámica.

Nosotros encontramos en el paciente coronario hipertenso programado para revascularización coronaria una reducción en la dosis de diazepam, fentanil y enflurano en un 25%, 22.5% y 30.5% respectivamente.¹³

Flacke y cols.¹⁴ estudiaron el efecto de la clonidina sobre los requerimientos anestésicos y la estabilidad hemodinámica durante y después de la cirugía de coronarios: los pacientes que recibieron clonidina tuvieron frecuencias cardíacas más bajas durante todo el estudio.

Se ha encontrado que la clonidina no deprime la contractilidad del músculo papilar aislado y que reduce los requerimientos anestésicos casi a la mitad, atenuando la respuesta hemodinámica en los momentos de mayor estímulo de la cirugía; puede producir bradicardia en pacientes que no se estimulan, aunque esto puede tratarse fácilmente con atropina.

En los pacientes en que la actividad simpática es esencial para mantener la función circulatoria, como en la insuficiencia cardíaca, puede ser que esté contraindicado el uso de clonidina y bloquee el impulso simpático central.

Otros fármacos agonistas de los receptores alfa₂ adrenérgicos han sido usados en los últimos años, como la dexmedetomidine, que puede producir inhibición total de la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas simpáticas; esta reducción en el tono simpático se acompaña de disminución en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca.¹⁵

La profunda reducción de los requerimientos anestésicos con la dexmedetomidine origina la posibilidad de que los agonistas alfa₂ adrenérgicos puedan considerarse como agentes anestésicos por sí solos, más que coadyuvantes o suplementos de la anestesia.

PASTOR LUNA O.

Jefe del Depto. de Anestesiología
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez".

REFERENCIAS

1. LANGER S Z, CAVERO I, MASINGHAVAN R. *Recent development noradrenergic transmission and its relevance to mechanism of action of certain antihypertensive agents*. Hypertension 1980; 2:372-282.
2. QUINTIN L, GONON F, BUDA M, GHIGNONE M Y COLS. *Clonidine modulates locus coeruleus hyperactivity induced by immobilization in behaving rats*. Brain Res 1986; 362:366-369.
3. SPIEGEL R, DEVOS J E. *Central effects of guanfacine and clonidine during wakefulness and sleep in healthy subjects*. Br J Pharmacol 1980; 10:165-168.
4. GHIGNONE M, QUINTIN L, DUKE P C, KELLER CH, CALVILLO O. *Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of anesthesia and endotracheal intubation*. Anesthesiology 1986; 54:36-42.
5. SCHMITT. *Action des alpha-sympathomimetiques sur les structures nerveuses*. Actual Pharmacol 1971; 24:93-96.
6. LANGER S Z. *Presynaptic regulations of catecholamine release*. Biochem Pharmacol 1981; 88:199.
7. CHALMERS J R. *Brain amines and models of experimental hypertension*. Cir Res 1975; 36:451-469.
8. STARKE K. *Presynaptic receptors*. Ann Rev Pharmacol 1981; 27:7.
9. GOLDS M J, REDMOND D E, KLEBER H D. *Clonidine for opiate withdrawal*. Lancet 1978; 1:929-931.
10. GOLDS M J, REDMOND D E, KLEBER H D. *Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms*. Lancet 1978; 2:599.
11. MAZE M. *Overview of pharmacology of the alpha₂ adrenergic agonist*. Soc Card Anest 11th Annual Meeting Seattle-Washington 1989, p.p. 99.
12. GHIGNONE M, CALVILLO O, QUINTIN L, Y COLS. *Hemodynamic effects of clonidine injected epidurally in halothane anesthetized dogs*. Can J Anaesth 1987; 34:46-50.
13. FLACKE J W, BLOOR B C, FLACKE W E Y COLS. *Reduce narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery*. Anesthesiology 1987; 67:11-19.
14. SEGAL I S, VICKERY R G, WALTON J K Y COLS. *Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha₂ adrenergic receptors*. Anesthesiology 1988; 69:818-823.
15. LUNA P, ROMERO B, LESPRON M C, MOLINA J, BERNAL M L. *Efecto hemodinámico de la clonidina en la anestesia del paciente coronario hipertenso*. Rev Mex Anest 1989; 12:17-23.