

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION PREANESTESICA DE CLONIDINA SOBRE LOS REQUERIMIENTOS DE FENTANIL Y PROPOFOL DURANTE LA ANESTESIA

*LETICIA MORENO-PERALES

**MIGUEL CERVANTES-ALFARO

***ABDIEL ANTONIO-OCAMPO

***IRENE CHÁVEZ-CARRILLO

****RICARDO SÁNCHEZ M.

RESUMEN

Se estudiaron los efectos de la administración preanestésica de clonidina, y de clorhidrato de diazepam sobre los requerimientos de citrato de fentanil y propofol durante la anestesia, en pacientes con riesgo anestésico ASA 1. Se estudiaron 3 grupos de pacientes: Grupo I, medicación preanestésica con clonidina (100 ug vo). Grupo II, medicación preanestésica con clorhidrato de diazepam (10 mg vo). Grupo III, sin medicación preanestésica. La medicación preanestésica con clonidina o con clorhidrato de diazepam redujo significativamente los requerimientos de citrato de fentanil en los pacientes del grupo I (6.29 ± 1.7 ug/kg/h) y en los pacientes del grupo II (8.64 ± 1.86 ug/kg/h) en comparación con los pacientes del grupo III (14.83 ± 1.96 ug/kg/h). Los requerimientos de propofol fueron significativamente menores en el grupo I (4.95 ± 1.05 mg/kg/h) y en los pacientes del grupo II (7.2 ± 1.15 mg/kg/h) en comparación con los pacientes del grupo III (12.5 ± 1.29 mg/kg/h). No se observaron diferencias significativas en la respuesta cardiovascular a la intubación traqueal entre los grupos estudiados.

Se concluye que la medicación preanestésica con clonidina reduce los requerimientos de fentanil y propofol durante la anestesia.

Palabras clave: Medicación preanestésica: clonidina, Diazepam. Requerimiento anestésico: Fentanil, Propofol.

SUMMARY

Fentanyl citrate and propofol requirements for maintenance of anesthesia were analyzed in patients (ASA 1) following pre-anesthetic administration of clonidine or diazepam hydrochloride. Three groups of patients were studied: Group I; pre-anesthetic administration of clonidine, 100 ug p o; Group II; pre-anesthetic administration of diazepam hydrochloride, 10 mg p o; Group III; without pre-anesthetic medication. Pre-anesthetic administration of clonidine or diazepam hydrochloride significantly reduced fentanyl citrate requirements during anesthesia in patients of group I (6.29 ± 1.7 ug/kg/h) or group II (8.64 ± 1.86 ug/kg/h) as compared with fentanyl citrate requirements in patients of group III (14.83 ± 1.96 ug/kg/h). Propofol requirements were also significantly reduced in patients of group I (4.94 ± 1.05 mg/kg/h) or group II (7.2 ± 1.15 mg/kg/h) as compared with propofol requirements of group III (12.5 ± 1.29 mg/kg/h). Pre-anesthetic administration of clonidine or diazepam hydrochloride lacked of significant effects on cardiovascular responses, i.e., increase of systolic and diastolic pressure and cardiac frequency, induced by tracheal intubation. It can be concluded that pre-anesthetic administration of clonidine lead to reduction of fentanyl citrate and propofol requirements during anesthesia.

Key words: Pre-anesthetic medication: Clonidine, Diazepam hydrochloride. Anesthetic requirements: Fentanyl Citrate, Propofol.

*Médico Residente en Anestesiología. Departamento de Anestesiología Hospital Especialidades Centro Médico Nacional IMSS.

**Médico. Investigador. División de Neurociencias. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional IMSS.

***Médico Anestesiólogo. Departamento de Anestesiología Hospital Especialidades Centro Médico Nacional IMSS.

****Médico Anestesiólogo. Jefe del Departamento de Anestesiología. Hospital Especialidades Centro Médico Nacional IMSS.

Trabajo realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional IMSS.

Sobretiros: Abdiel Antonio Ocampo. Biarritz 16-9, C.P. 06600, D.F.

INTRODUCCION

El efecto analgésico de los agonistas alfa-adrenérgicos ha sido demostrado en animales de experimentación.¹ En particular, el efecto analgésico del agonista alfa 2-adrenérgico, clonidina, ha sido descrito luego de su administración sistémica o intratecal en animales de experimentación;²⁻¹² así como en humanos¹³⁻²⁰ aunque en este caso el efecto analgésico de clonidina no siempre ha podido ser demostrado.²¹

La interacción entre los sistemas cerebrales adrenérgico y opioide como parte del mecanismo de acción de la clonidina ha sido sugerido por los efectos del fármaco en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.²² Esta interacción también se ha descrito en relación con los efectos cardiovasculares de la clonidina que podrían ser mediados en parte por la liberación de endorfinas; asimismo, la naloxona puede evitar el efecto hipotensor inducido por clonidina, mediante el incremento de la actividad simpática en el sistema nervioso central como consecuencia del bloqueo de los receptores opioides.²³⁻²⁶

Se ha sugerido que la analgesia inducida por clonidina también puede estar mediada por activación de los componentes opioides del sistema nervioso central,^{10, 21, 27-28} aunque también puede ser relevante la interacción del sistema adrenérgico con el sistema serotoninérgico cerebral.¹²

Un aspecto importante de los efectos farmacológicos de la clonidina, posiblemente relacionado con su efecto analgésico y con la participación de componentes opioides del sistema nervioso central en su mecanismo de acción ha sido la demostración de que la administración preanestésica de clonidina reduce los requerimientos de analgésicos opioides durante la anestesia.²⁹⁻³¹ El mismo efecto también se ha demostrado para los requerimientos de halotano o isoflurano durante la anestesia.³²⁻³⁴ Es posible que este efecto de la clonidina ocurra también para los requerimientos de otros fármacos frecuentemente utilizados durante los procedimientos anestésicos.

A este respecto puede destacarse en nuestro medio el uso de propofol en la inducción y mantenimiento de la anestesia, generalmente asociado con citrato de fentanil; esta asociación es compatible con estabilidad hemodinámica y analgesia trans y postoperatoria adecuadas.³⁵⁻³⁶

En consecuencia, es importante investigar si la administración preanestésica de clonidina reduce los requerimientos de propofol y citrato de fentanil durante la anestesia.

MATERIAL Y METODOS

Después de obtener la aprobación del Comité de Experimentación en Humanos y consentimiento informado, el estudio se realizó en 31 pacientes; 20 del sexo fe-

menino, 11 del sexo masculino; con edades entre 20 a 56 años; peso corporal entre 50 a 92 kg. Todos fueron programados para cirugía electiva con diferentes diagnósticos y riesgo quirúrgico ASA 1.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a cualquiera de los siguientes grupos, cuyos integrantes recibieron diferente medicación preanestésica: grupo I. 12 pacientes. Dosis única de clonidina, 100 ug por vía oral, 1 h antes de ingresar al quirófano. Grupo II. 10 pacientes. Dosis única de diazepam, 10 mg por vía oral, 1 h antes de ingresar al quirófano. Grupo III. 9 pacientes. Sin medicación preanestésica.

Durante la estancia de los pacientes en quirófano, se registraron en forma continua: Presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC) y electrocardiograma, (derivación DII). Se obtuvieron valores de estos fenómenos inmediatamente antes de iniciar la anestesia; 1, 3, 5 y 10 min. después de la inducción, y cada 5 min. durante el periodo transanestésico.

El manejo anestésico fue igual en todos los pacientes. Para la inducción: Citrato de fentanil, 3 ug/kg/ iv; propofol, 1-2 mg/kg iv y bromuro de vecuronio, 100 ug/kg iv; ventilación con mascarilla y O₂ 100% durante 3 min.; laringoscopia e intubación endotraqueal. Para el mantenimiento: Infusión continua de una solución de propofol 2 mg/ml en solución de dextrosa 5% y citrato de fentanil en dosis de 100 ug iv, repetidas según requerimientos para mantener la PAS y la PAD 10% menor a sus valores previos al inicio de las maniobras anestésicas.

Al término de la cirugía se suspendió la administración de propofol y citrato de fentanil, se antagonizaron los efectos residuales del relajante muscular mediante neostigmina, 1 mg y atropina, 1 mg iv; así como, los efectos residuales del citrato de fentanil mediante naloxona, 1 ug/kg iv. La recuperación de la anestesia se evaluó mediante la escala de Aldrete y los efectos secundarios de propofol y citrato de fentanil, dolor en el sitio de administración, náusea, vómito y eritema, durante los periodos trans y postanestésicos.

Se compararon las dosis totales de citrato de fentanil y propofol en los diferentes grupos mediante análisis de varianza de una clasificación por rangos de Kruskal-Wallis.³⁷

RESULTADOS

La figura 1 ilustra los resultados obtenidos en el presente estudio en cuanto a los requerimientos de propofol y citrato de fentanil durante la anestesia en los diferentes grupos de pacientes.

Puede observarse que la medicación preanestésica con clonidina reduce significativamente los requerimientos de propofol durante la anestesia en los pacientes del grupo I (6.29 ± 1.7 mg/kg/h; $\bar{X} \pm ES$), en comparación con los requerimientos de propofol en los

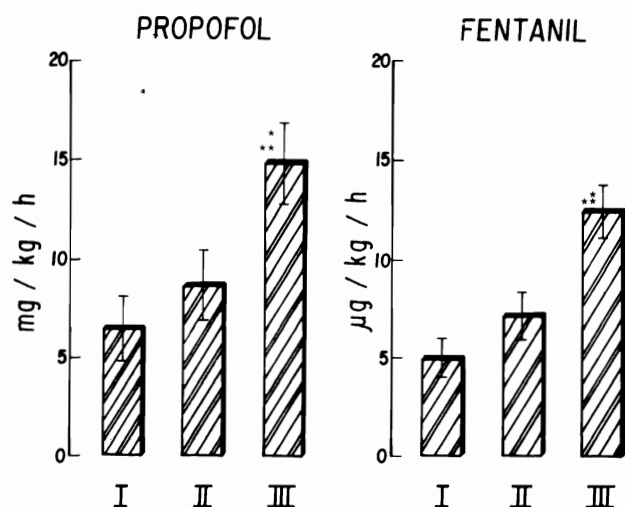


Figura 1. Requerimientos de propofol y fentanil ($\bar{X} \pm ES$) durante la anestesia. I. Administración preanestésica de clonidina. II. Administración preanestésica de diazepam. III. Sin medicación preanestésica.

* $p < 0.01$ grupo I VS grupo III.

** $p < 0.01$ grupo II VS grupo III.

Grupo I VS Grupo II NS.

pacientes del grupo III (14.83 ± 1.96 mg/kg/h) quienes no recibieron medicación preanestésica. Un fenómeno semejante se observó en los pacientes del grupo II, por efecto de la medicación preanestésica con diazepam (8.64 ± 1.86 mg/kg/h). No hubo diferencias significativas al comparar los requerimientos de propofol en los pacientes de los grupos I y II.

Los pacientes del grupo I requirieron cantidades significativamente menores de citrato de fentanil (4.95 ± 1.5 µg/kg/h) en comparación con los pacientes del grupo III (12.5 ± 1.29 µg/kg/h). Los pacientes del grupo II, también requirieron cantidades de citrato de fentanil significativamente menores (7.2 ± 1.15 µg/kg/h) en comparación con los pacientes del grupo III. Los requerimientos de citrato de fentanil no difirieron significativamente en los pacientes de los grupos I y II.

La figura 2 ilustra los valores promedio de la PAS, PAD y frecuencia cardíaca 1, 3, 5 y 10 minutos a partir del inicio del procedimiento anestésico. Puede observarse que la PAS y la PAD no presentaron diferencias significativas entre los grupos estudiados. La respuesta presora provocada por la laringoscopia (min. 3) fue similar en los pacientes de los diferentes grupos, los valores de PAS y de PAD regresaron a sus cifras previas a la laringoscopia 2 minutos después de terminado este evento y se mantuvo dentro de límites fisiológicos durante todo el procedimiento anestésico. La frecuencia cardíaca no presentó diferencias significativas entre los grupos estudiados, en todos los pacientes se observó incremento en la frecuencia cardíaca durante la laringoscopia con recuperación inmediata a valores dentro de límites fisiológicos para permanecer en estas condiciones durante todo el procedimiento anestésico.

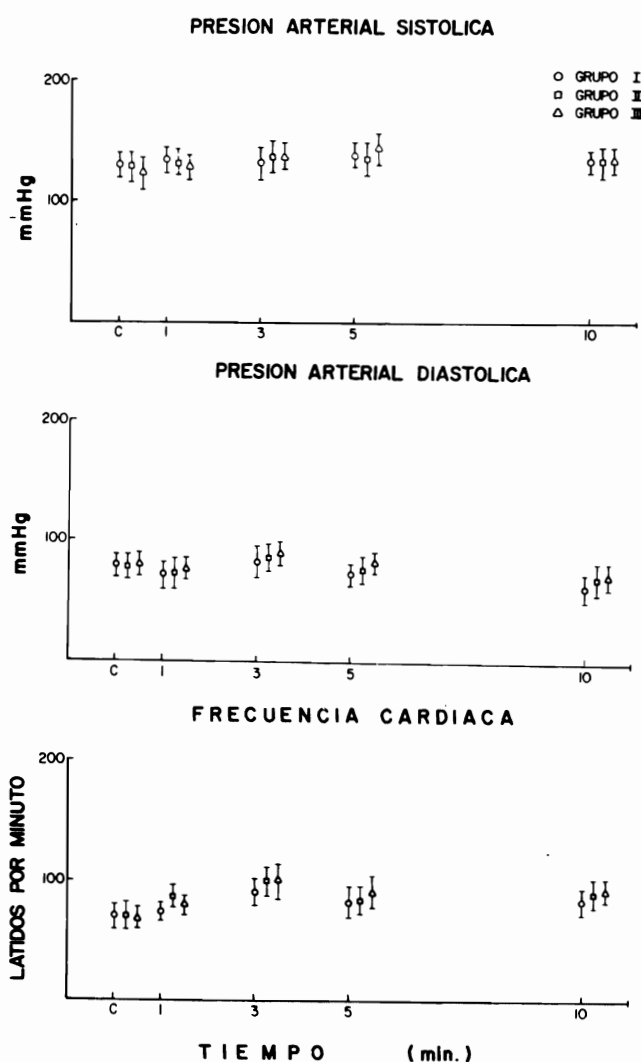


Figura 2. Valores promedio de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca a diferentes tiempos a partir del inicio de la anestesia. La intubación traqueal se efectuó en el minuto 3. Cada punto corresponde a la $\bar{X} \pm ES$ de cada grupo. No se encontraron diferencias significativas.

gicos para permanecer en estas condiciones durante todo el procedimiento anestésico.

DISCUSION

Diversos autores han estudiado el efecto de la administración preoperatoria de clonidina sobre los requerimientos de drogas anestésicas y analgésicas durante la anestesia y han correlacionado las modificaciones de dichos requerimientos con las características de la anestesia en el trans y postoperatorio; incluyendo las respuestas hemodinámicas provocadas por la intubación traqueal y las maniobras quirúrgicas.²⁹⁻³⁴

En el presente estudio se demuestra que la administración preanestésica de clonidina (100 µg vo) reduce significativamente los requerimientos de citrato de fentanil y propofol necesarios para mantener, durante las

maniobras quirúrgicas, la PAS y la PAD con valores 10% menores con respecto a sus valores previos al inicio de la anestesia. Estos hallazgos confirman la evidencia obtenida por otros autores, que demuestran que la medicación preanestésica con clonidina reduce significativamente los requerimientos de citrato de fentanil durante la anestesia.²⁹⁻³¹

La reducción de los requerimientos de analgésicos opioides y de anestésicos provocada por la clonidina parece deberse a los efectos de este fármaco como agonista alfa 2-adrenérgico en estructuras cerebrales involucradas en los mecanismos de analgesia, con la posible participación del sistema opioide; en efecto se ha demostrado el efecto analgésico de clonidina, y el antagonismo de este efecto por naloxona.^{10, 27-28}

Se ha reportado asimismo que la clonidina reduce los requerimientos anestésicos de halotano y de isoflurano,³²⁻³⁴ fenómeno que se ha atribuido en parte a la acción inhibitoria de clonidina sobre los sistemas monoaminérgicos cerebrales involucrados en los mecanismos neurales del estado de alerta y la analgesia.³⁸⁻³⁹ Es posible que un mecanismo semejante explique la reducción de los requerimientos de propofol luego de la administración preanestésica con clonidina observada en el presente estudio. El incremento de la liberación de neuro-

transmisores inhibitorios con reducción de la excitabilidad de la corteza cerebral también podría tener importancia para este efecto de clonidina.⁴⁰

El efecto inhibitorio sobre la excitabilidad del sistema nervioso, provocado por fármacos administrados en la medicación preanestésica, puede dar lugar a la reducción de los requerimientos de analgésicos y anestésicos durante la anestesia. Este es el caso de la administración preanestésica de diacepam, cuyos efectos en el sistema nervioso central se deben principalmente a la inhibición de la excitabilidad neuronal por incremento de la actividad GABAérgica en las neuronas que forman parte de diversas estructuras cerebrales.⁴¹⁻⁴² En el presente estudio, la administración preanestésica de diacepam también redujo significativamente los requerimientos de citrato de fentanil y propofol durante la anestesia.

Se ha reportado que la medicación preanestésica con clonidina reduce las respuestas cardiovasculares provocadas por laringoscopia.^{29, 34} Este hallazgo no fue confirmado en el presente estudio, ya que tanto la medicación preanestésica con clonidina como con diacepam permitieron la ocurrencia de respuestas cardiovasculares durante la intubación traqueal, similares a las observadas en los pacientes sin medicación preanestésica.

REFERENCIAS

1. REDDY S V R, YAKSH T L. *Spinal noradrenergic terminal system mediates antinociception*. Brain Res 1980; 189:391-401.
2. PAALZOW L. *Analgesia produced by clonidine in mice and rats*. J Pharm Pharmacol 1974; 26:361-363.
3. FIELDING S, WILKER J, HYNES M, SZEWCZAK M, NOVICK W, LAL H. *A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal actions*. J Pharmacol Exp Ther 1978; 207:899-905.
4. SPAULDING T C, FIELDING S, VENAFRO J J. *Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia*. Eur J Pharmacol 1979; 58:19-25.
5. DENNIS S G, MELZACK E, GUTMAN S, BOUDNER F. *Pain modulation by adrenergic agents and morphine as measured by three pain tests*. Life Sci 1980; 26:1247-1259.
6. FIELDING S, SPAULDING T C, LAL H. *Antinociceptive actions of clonidine*. En: Lal H, Fielding S. Psychopharmacology of clonidine. New York. Alan R. Liss. 1981. Pag. 225-242.
7. YAKSH T L, REDDY S V R. *Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal action of opiates alpha adrenergic agonists and baclofen*. Anesthesiology 1981; 54:451-467.
8. LUTTINGER D, FERRARI R, PERRONE M H, HAUBRICK D R. *Pharmacological analysis of alpha-2 adrenergic mechanisms in nociception and ataxia*. J Pharmacol Exp Ther 1984; 232:883-889.
9. YAKSH T L. *Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing*. Pharmacol Biochem Behav 1985; 22:845-858.
10. MASTRIANNI J A, ABBOTT F V, KUNOS G. *Activation of central u-opioid receptors is involved in clonidine analgesia in rats*. Brain Res 1989; 479:283-289.
11. OSSIPOV M H, SUÁREZ L J, SPAULDING T C. *Antinociceptive interaction between alpha-2 adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents*. Anesth Analg 1989; 68:194-200.
12. SMYTHE J W, PAPPAS B A. *Noradrenergic and serotonergic mediation of the locomotor and antinociceptive effects of clonidine in infant and adult rats*. Pharmacol Biochem Behav 1989; 34:413-418.
13. GORDH T E, TAMSEN A. *A study of the analgesic effect of clonidine in man*. Acta Anesthesiol Scand 1983; suppl 87:72.
14. TAMSEN A, GORDH T E. *Epidural clonidine produces analgesia*. Lancet 1984; 2:231-232.
15. COOMBS D W, SAUNDERS R L, FRATDIN J D, JENSEN L E, MURPHY C A. *Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain*. J Neurosurg 1986; 64:890-894.
16. GLYNN C J, JAMOUS M A, TEDDY R J, MORRE R A, LLOYD J W. *Role of spinal noradrenergic system in transmission of pain in patients with spinal cord injury*. Lancet 1986; 2:1249-1250.
17. PETROS A J, BOWEN WRIGHT R M. *Epidural and oral clonidine in domiciliary control of deafferentation pain*. Lancet 1987; 1:1034.
18. GORDH T E, JR. *Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study*. Acta Anesthesiol Scand 1988; 32:702-709.
19. MAX M B, SHAFER S C, CULNANE M, DUBNER R, GRACELY R H. *Association of pain relief with drugs side effects in postherpetic neuralgia: A single dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo*. Clin Pharm Ther 1988; 43:363-371.
20. BONNET F, BOICO O, ROSTAING S, LORIFERNE J F, SAADA M. *Clonidine induced analgesia in postoperative patients: Epidural versus intramuscular administration*. Anesthesiology 1990; 72:423-427.
21. PORCHET H C, PILETTA P, DAYER P. *Objective-assessment of clonidine analgesia in man and influence of naloxone*. Life Sci 1990; 46:991-998.
22. GOLD M S, CARTER A, SWEENEY D R, KLEBER H D. *Opiate withdrawal using clonidine*. JAMA 1980; 243:343-346.
23. KUNOS G, FARSANG C, RAMÍREZ-GONZÁLEZ M D. *B-endorphin: Pos-*

- sible involvement in the antihypertensive effect of central alpha-receptor activation. *Science* 1981; 211:82-84.
24. FARSANG C, KAPOCSI J, VAJDA L. Reversal by naloxone of the antihypertensive action of clonidine: Involvement of the sympathetic nervous system. *Circulation* 1984; 69:461-467.
 25. MASTRIANNI J A, INGENITO A. On the relationship between clonidine hypotension and brain B-endorphin in spontaneously hypertensive rat: Studies with alpha adrenergic and opiate blockers. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242:378-387.
 26. CHANG A P L, DILLARD M, DIXON W R. Effects of naloxone on blood pressure responses and plasma catecholamine levels following clonidine injection in conscious unrestrained rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:277-282.
 27. TECHAKAROV L, ABOOTT F V, RAMÍREZ-GONZÁLEZ M D, KUNOS G. Naloxone reverses the antinociceptive action of clonidine in spontaneous hypertensive rats. *Brain Res* 1985; 328:33-40.
 28. NAKAMURA M, FERREIRA S H. Peripheral analgesic action of clonidine: Mediation by release of endogenous enkephalinlike substances. *Eur J Pharmacol* 1988; 146:223-228.
 29. GHIGNONE M, QUINTIN L, DUKE P C, KEHLER C H, CALVILLO O. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64:36-42.
 30. FLACKE J W, BLOOR B C, FLACKE W E. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67:11-19.
 31. ENGELMAN E, LIPSZYC M, GILBARTIE, VAN DER LINDEN P, BELLENS B, VAN ROMPHEY A, ROOD M. Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71:178-187.
 32. KAUKINEN S, PYYKKO K. The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta Anesth Scand* 1979; 23:107-111.
 33. BLOOR B C, FLAKE W E. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61:741-745.
 34. GHIGNONE M, CALVILLO O, QUINTIN L. Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67:3-10.
 35. STEPHAN H, SONNTAG H, SCHENK H D, KETTLER D, KHAMBOTTA H J. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1986; 58:969-975.
 36. VERMEYEN K M, ERPELS F A, JANSSEN L A, BEECKMAN C P, HANEGREEFS G H. Propofol-fentanyl anesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1989; 59:1115-1120.
 37. SHEFLER W C. *Bioestadística*. Massachusetts U.S.A. Fondo Educativo Interamericano S.A. 1981. Pag. 226-228.
 38. ROIZEN M F, KOPIN I J, THOA N B, ZIEIN J, MUTEHET, JACOWITZ D M. The effects of two anesthetic agents on norepinephrine and dopamine in discrete brain nuclei, fiber tracts, and terminal regions of the rat. *Brain Res* 1976; 110:515-522.
 39. ROIZEN M F, WHITE P F, EGER I II, BROWNSTEIN M. Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brain stem areas on halothane and cyclopropane MACs in rats. *Anesthesiology* 1978; 49:252-255.
 40. PIITALUGA A, RAITERI M. Clonidine enhances the release of endogenous gamma-aminobutyric acid through alpha-2 and alpha-1 presynaptic adrenoceptors differentially located in rat cerebral cortex subregions. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245:682-686.
 41. ENNA S J, MOHLER H. Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors and their association with benzodiazepine recognition sites. En Meltzer H Y. *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York. Raven Press. 1987. Pag. 265-272.
 42. REDMOND JR. D E. Studies of the nucleus locus coeruleus in monkeys and hypotheses for neuropsychopharmacology. En: Meltzer H Y. *Psychopharmacology. The third generation of progress*. New York. Raven Press. 1987. Pag. 967-975.