

Usos de la Clonidina en Anestesiología

Alfonso Ramírez-Guerrero*, Gilberto Lopez-Velarde**

RESUMEN

Aunque los agonistas α_2 se han empleado en la clínica desde la década de los 60's, su uso en el campo de la anestesiología es reciente. De estos fármacos, la clonidina ha sido la más estudiada ya que posee una serie de propiedades muy atractivas para su uso perioperatorio como: sedación, ansiolisis, analgesia y estabilidad hemodinámica. Por todo esto, las publicaciones sobre su empleo se han multiplicado en años recientes, por lo que en este trabajo se revisan aspectos farmacológicos, efectos fisiológicos y la experiencia clínica con el uso de la clonidina en anestesiología.

Palabras Clave: α_2 agonistas; Clonidina; Anestesiología

Recientemente la clonidina, un agente antihipertensivo de acción central ha ganado interés como adyuvante en anestesia. Los estudios clínicos con clonidina (C) han demostrado que disminuye los requerimientos de anestésicos, la descarga adrenérgica durante la cirugía y mejora la estabilidad hemodinámica. Además, ha demostrado actividad analgésica después de su aplicación intratecal y epidural^{1,2}. Han aparecido otros α_2 agonistas como la dexmedetomidina, pero en el momento actual sólo contamos para uso clínico con la C por lo que esta revisión se centrará en los usos de este fármaco en la anestesiología.

Historia

La C fue sintetizada a principios de la década de los 60's e inicialmente se empleó como descongestivo nasal tópico pero se observó que causaba hipotensión, sedación y bradicardia³. En base a esto se comenzó a utilizar como antihipertensivo de acción central actuando a través de la estimulación de los receptores α_2 con la resultante disminución del flujo simpático procedente del sistema nervioso central (SNC)⁴. Al usarse como antihipertensivo se observa sedación y boca seca hasta en un 50% de los pacientes y además, puede provocar náusea, mareo e impotencia.

La C tiene una gran variedad de acciones que han permitido su uso en diversas enfermedades: ha sido utilizado para tratar de diagnosticar la presencia de feocromocitoma en relación a la falla de supresión de las concentraciones plasmáticas de

SUMMARY CLONIDINE USES IN ANESTHESIOLOGY

Although release of α_2 adrenergic agonist for clinical use is several years away, recent findings show this drug class, in the and the special clonidine, produces many effects needed during preoperative period: sedation, anxiolysis, analgesia hemodynamic stabilization. Thus, a discussion of pharmacology, physiologic effects, and clinical experience in anesthesiology with clonidine is warranted.

Key Words: α_2 agonist; Clonidine; Anesthesiology

* Médico de Base, ** Residente de Medicina Crítica y Anestesiología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Correspondencia: Alfonso Ramírez Guerrero. Instituto Nacional de la Nutrición, Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, D.F. C.P. 14000.

norepinefrina a menos de 500 pg/ml después de una dosis oral o bien en relación a determinaciones a nivel urinario cuando el primer examen es dudoso^{5,6}.

La C también se ha empleado para tratar problemas de adicción, para el síndrome de rubor-calor en mujeres menopáusicas⁷, en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica puede disminuir la diarrea⁸, puede en estos casos también aliviar la hipotensión postural⁹, y en niños con talla corta ha dado resultados promisorios¹⁰.

La medicina veterinaria ha usado por más de veinte años los agonistas α_2 y es aquí de donde deriva su aplicación en anestesia en humanos. La xylasina fue sintetizada a principios de 1960 y mostró propiedades sedativas y analgésicas, disminuye los efectos excitatorios en relación al uso de ketamina y al mismo tiempo se evidenció una disminución en el consumo de anestésicos inhalados y analgésicos, disminución en la ansiedad de los animales, bradicardia e hipotensión. A dosis elevadas la detomidina demostró efectos hipnóticos y anestésicos¹¹⁻¹³.

Farmacología

La C es el α_2 agonista prototípico de este tipo de drogas y es con el que actualmente contamos para uso clínico. Sus acciones son mediadas por adrenoreceptores α_2 pre y postsinápticos así como un agonista α_1 débil. Sus efectos predominantes son disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca, sedación, disminución de salivación, así como disminución de catecolaminas plasmáticas⁴. Los receptores adrenérgicos fueron diferenciados por Ahlquist en 1948 en α y β basándose en respuestas características ante diferentes aminas. Enseguida se encontró que existían subclases que regulaban la liberación presináptica de neurotransmisores y se infirió su localización presináptica, de esto surge la clasificación α_1 postsinápticos y α_2 presinápticos, clasificación que está basada en respuestas a yohimbina y prazosin¹⁵. Sin embargo, existe una heterogeneidad en relación a los adrenoreceptores α_2 ya que existen tanto en forma pre y postsináptica así como extrasináptica y éstos no están ligados con la liberación de neurotransmisores¹⁶. Este tipo de clasificaciones es cada vez más específica en relación al descubrimiento de antagonistas más selectivos de cada receptor.

La biología molecular ha hecho posible identificar tres subtipos de adrenoreceptores α_2 y se designan: α_2 , C10, C4 y C2, en relación a la localización de estos genes en los cromosomas 10, 4 y 2. A pesar de

este tipo de descubrimiento no existe una correlación estricta entre las clasificaciones farmacológicas y biológicas.

Básicamente los α_2 adrenoreceptores son miembros de receptores de membrana celular que median sus acciones a través de un sistema de segundos mensajeros que activan proteínas reguladoras nucleótidos de guanina llamadas proteínas "G"¹⁶. Las proteínas receptoras α_2 son polipéptidos monoméricos de 450 a 461 aminoácidos con la presencia de 7 dilataciones que dan su dimensión en la membrana plasmática en forma de elipse. En relación al acoplamiento intracelular el papel de la proteína G es traducir el estímulo externo original en una respuesta celular. Estas proteínas son heterotriméricas con subunidades α , β y γ . Las diferencias en la subunidad α dan heterogeneidad a más de 10 tipos de proteínas G. Esta subunidad posee un sitio de gran afinidad para nucleótidos de guanina, posee su propia GTPasa y son sustratos para ribosilación de ADP en relación a varias toxinas como *Pertusis*, *Cholera* y *Botulinum*. La proteína G1 media la inhibición de adenilciclasa y la proteína G0 es substrato para ribosilación de ADP por toxina *pertusis*¹⁷. En la figura 1 se describe el acoplamiento de receptores a efectores.

Finalmente, los mecanismos efectores son varios y están directamente modulados por el adrenoreceptor activado. Es interesante mencionar que la habilidad de un receptor para acoplarse a un mecanismo efector no necesariamente indica que ese mecanismo efector particular representa la vía para la respuesta biológica. **Adenil-ciclasa:** el AMPc es un regulador indispensable de varias funciones celulares y una característica común de los receptores α_2 adrenérgicos cuando están activados es la de inhibir la adenil-ciclasa. Esto disminuye la acumulación de AMPc que atenua la estimulación de protein-cinasas dependiente y por lo tanto la fosforilación de proteínas reguladoras. Sin embargo no todas las respuestas de los α_2 adrenoreceptores se explican por la disminución de AMPc aunque la inhibición de este tiene un papel permisivo importante en las señales transmembrana eliminando el antagonismo funcional mediado por AMPc^{18,19}. **Modulación de los canales iónicos:** la hiperpolarización neuronal es un elemento clave en el mecanismo de acción de los α_2 agonistas. Esto se lleva a cabo mediante la activación de canales de K mediado por proteínas Gi, lo que causa una disminución en la frecuencia de descarga de las células excitables en el sistema nervioso central. De igual modo hay una disminución en la conductancia del ión Ca⁺⁺ lo que provoca una disminución en la liberación

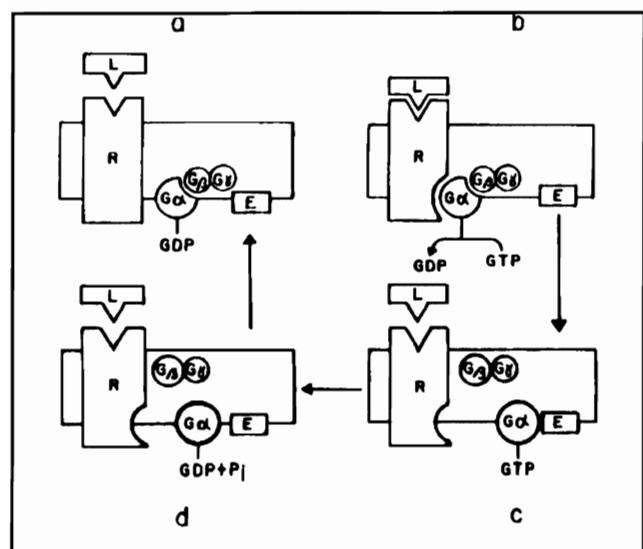


Figura 1. Acoplamiento entre receptores y efectores (ver texto).

de neurotransmisores y es uno de los mecanismos principales de acción de estos adrenoreceptores, es independiente de AMPc y esta mediado por proteínas G²⁰. Otros segundos mensajeros bioquímicos: otros mecanismos proteína G dependiente incluyen: la aceleración del intercambio Na/H, estimulación de fosfolipasa A2 y de la movilización de ácido araquidónico, y aumento de la hidrólisis de fosfatidil inositol²¹. El significado y contribución de cada uno de estos sistemas y su importancia fisiológica y clínica en relación a los α_2 agonistas aun esta por determinarse.

Farmacocinética

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

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

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

La relación entre concentración y efecto evidencian que los cambios en los grados de sedación en los sujetos esta directamente relacionado a una concentración de 1.5 a 2 ng/ml. A mayores niveles sericos este efecto se mantuvo sin cambios. Sus efectos sobre la frecuencia cardiaca y presión arterial correlacionan con concentraciones sericas menores de 2 ng/ml, pero a concentraciones mayores, este efecto de hipotensión tiende a ser menor. Esto puede estar en relación a estimulación de receptores adrenérgicos postsinápticos tipo α , por lo tanto, atenuará su efecto central hipotensor^{3,22}.

Localización Y Funciones Fisiológicas De Los Adrenoreceptores α_2 .

Su distribución se ha estudiado mediante estudios autoradiográficos con (³H)p-aminoclonidina. En el cerebro humano una de las densidades más altas es en el nervio vago y este puede ser el sitio responsable de la bradicardia e hipotensión de estos agonistas. Otro de los sitios con gran cantidad de receptores α_2 está a nivel del *locus coeruleus*, que es el núcleo noradrenérgico predominante en el cerebro y un modulador indispensable para la vigilia. Los efectos hipnóticos/sedantes de los α agonistas se han atribuido a este sitio en el SNC. En la medula espinal, la columna celular intermediolateral y la sustancia gelatinosa son sitios de unión de α_2 agonistas; así mismo se ha encontrado a estos receptores en coexistencia con receptores opioides²³. A nivel periférico los hay a nivel pre y postsináptico. Estas son algunas de las acciones fisiológicas mediadas por estos receptores: a nivel del SNC su estimulación presináptica provoca inhibición en la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina y sustancia P; en este mismo sistema tanto a nivel pre como postsináptico y que incluye la medula espinal existe inhibición de descarga neuronal, hipotensión, bradicardia, sedación, analgesia y midriasis. A nivel vascular y sobre músculo liso produce vasoconstricción y en plaquetas promueve su agregación. Sobre el tracto gastrointestinal hay disminución de salivación, de secreciones y motilidad. En el sistema endocrino hay disminución en la secreción de insulina y aumento de hormona del crecimiento, en el tejido adiposo inhibe la lipólisis. Sobre el riñón hay inhibición en la

liberación de renina, aumento en la tasa de filtración glomerular y aumento en la secreción de sodio y agua. Finalmente a nivel ocular provoca disminución de la presión en forma dosis dependiente^{3,16}.

Usos De La Clonidina En Anestesia General

En relación a lo antes mencionado y por sus características bioquímicas y farmacológicas, la C ofrece diferentes formas y propiedades deseables para ser utilizada en la práctica de la anestesiología. En los siguientes párrafos se hará una revisión de los diferentes usos como medicación preanestésica, para el ahorro de agentes inhalados y opioides, sus efectos hemodinámicos y en la respuesta simpática.

A) Sedación y ansiolisis: uno de los efectos colaterales atribuidos a la C al ser usada como antihipertensivo fue la de provocar sedación y esta ha sido aprovechada en anestesia al aplicar C desde el preoperatorio. En uno de los primeros estudios controlados y aleatorizados se utiliza C a la dosis de 5 µg/kg más diazepam 0.15 mg/kg por vía oral (VO) contra diazepam solo, 90 minutos antes de la inducción; el grupo que recibió C mostró en forma consistente sedación marcada y sequedad de boca, no se encontraron signos de acción simpática excesiva al arribar al quirófano²⁴. Carabine y cols. compararon ansiolisis y sedación preoperatoria de temazepam 20 mg VO, C 200 µg VO y timolol 10 mg VO. Todos resultaron en ansiedad preoperatoria menor que el placebo²⁵. Este mismo autor compara 100, 200 y 300 µg de C VO contra temazepam 20 mg VO; el grupo que recibió 200 µg de C mostró una reducción significativa en la ansiedad y una mejor calidad en la inducción con etomidato²⁶. Ghignone y cols. examinaron el efecto de la C (5 µg/kg) versus diazepam (0.1 mg/kg) en pacientes sometidos a cirugía oftalmológica, el 85% de los que recibieron C presentaron un nivel satisfactorio de sedación al arribar al quirófano comparado con el 50% del grupo de diazepam²⁷. En otro estudio²⁸ de pacientes sometidos a cirugía abdominal se uso C por VO y transdérmica en dos dosis diferentes, y placebo. Las dosis fueron de 3.5 µg/kg en un grupo, 5 µg/kg en el otro y parches de 7 cm² y 10 cm² respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de C fueron de 1.47 ng/ml en el primero grupo y de 1.7 ng/ml en el segundo. Ambos presentaron mayor sedación que el grupo de placebo y la sedación fue igual en los grupos de C.

b) Uso en población geriátrica: Kriton²⁹ estudio un gru-

po de pacientes de más de 65 años sometidos a cirugía oftalmológica bajo anestesia local. Comparo placebo, y C a las dosis de 2-2.5 µg/kg o 4-4.5 µg/kg VO. El grado de sedación fue mayor en el grupo de dosis altas de C y esta persistía por más de 6 horas postquirúrgicas. Además, este grupo presenta hipotensión (TAM < de 70 mm Hg) en un 30% y bradicardia (FC < 55 por minuto) en un 50%, por lo que sugieren que en ancianos la dosis más adecuada es de 150 µg VO 90 a 120 minutos antes de la cirugía.

c) Reacción a la intubación: en dos trabajos se analiza esto. En el primer trabajo se compararon placebo y C 1.25 µg/kg IV 15 minutos antes de la inducción. No hubo diferencias significativas en la respuesta hemodinámica a la intubación³⁰. En cambio, Kulka³¹ compara placebo, 2, 4 y 6 µg/kg IV de C 30 minutos antes de la inducción. Se realizaron determinaciones hemodinámicas y de catecolaminas. Los que recibieron 4 y 6 µg/kg de C mostraron una respuesta significativamente menor sin haber mayores beneficios con la dosis de 6 µg.

d) Ahorro de anestésicos inhalados y opioides: en esta sección se analizan los diferentes tipos de cirugía, las dosis y vías de administración de la C y los efectos encontrados.

Flacke³² estudió a pacientes sometidos a puentes aortocoronarios, se administraron 200 o 300 µg VO de C 90 minutos antes y una segunda dosis durante el puente cardiopulmonar. Los que recibieron C requirieron 40% menos sufentanil, basándose en criterios hemodinámicos. La FC y la TAM fueron menores, el gasto cardíaco (GC) fue mayor, las resistencias vasculares sistémicas (RVS) menores y los niveles de catecolaminas fueron menores en los que recibieron C. Ghignone³³ usó C 5 µg/kg VO más morfina 0.15 mg/kg IM y lorazepam 0.03 mg/kg VO como régimen de premedicación en pacientes sometidos a puentes coronarios. Se empleo fentanyl y se monitorizó la profundidad anestésica con EEG. La dosis de fentanyl para lograr la profundidad anestésica deseada fue 45% menor en el grupo que recibió C. En otro estudio de pacientes con historia de hipertensión arterial sometidos a cirugía abdominal, de extremidades, de cabeza y cuello se comparo C 5 µg/kg con diazepam contra solo diazepam²⁴. Los que recibieron C presentaron menos taquicardia refleja después de la intubación. De nuevo, el grupo de C presentó menos variaciones en la TA, en la FC, requirieron menos opioides y un 40% menos de isoflurano.

Los requerimientos en las dosis de inducción también se logran abatir, tanto para tiopental³⁴ como para metohexital³⁵.

Engelman y cols³⁶ estudiaron un grupo de pacientes normotensos sometidos a cirugía vascular aórtica infrarenal, a un grupo administraron 5 µg/kg de C VO 90 minutos antes de la cirugía y aunque no hubo disminución en el consumo de alfentanil, si se logró una significativa menor necesidad de bolos de droperidol para el control hemodinámico y los valores promedios de la FC y TAM fueron menores en los que recibieron C lo que en teoría permite un mejor balance miocárdico de oxígeno. Otro trabajo también en cirugía aórtica, los pacientes recibieron flunitrazepam más placebo o con 5 µg/kg de C. Después de liberar el pinzamiento aórtico, el grupo de C mostró una TAM menor, mejoría en el índice cardiaco y una menor necesidad de intervenciones para mantener estabilidad hemodinámica³⁷. En pacientes normotensos sometidos a cirugía abdominal mayor, nosotros³⁸ encontramos que la aplicación de C IV a 2 µg/kg 5 minutos antes de la inducción logró abatir el consumo de isoflurano en un 45% y de fentanyl en un 50%. Además, la variación hemodinámica fue mucho menor después de los estímulos como la intubación y la incisión por lo que el doble producto se mantuvo a un nivel mucho menor que aquellos que no recibieron la C. La dosis elegida de 2 µg/kg se basó en parámetros farmacocinéticos para tratar de obtener una concentración de 1 ng/ml.

En general el global de los estudios evidencian en forma clara y la mayoría de ellos en forma concluyente que los pacientes tratados con C en forma preoperatoria muestran diferencias hemodinámicas en relación al grupo control con disminución de FC, TAS, TAD y menores respuestas mediadas por el sistema simpático sin que esto haya causado deterioro hemodinámico y, por el contrario, un menor número de intervenciones por parte del anestesiólogo. La gran mayoría de los pacientes estudiados en relación a cirugía aórtica y de coronarias tenían catéter de flotación pulmonar lo que permitió una valoración completa y se planteaban en base a estos los objetivos en cada grupo de estudio. Sin embargo, la administración de este fármaco y la utilización de variables hemodinámicas para valorar la profundidad de la anestesia puede confundir realmente cual es el plano anestésico, aunque la simpatectomía farmacológica es beneficiosa, las dosis que se utilizan para atenuar o bloquear esta respuesta no proveen «anestesia *per se*». Por lo tanto si se utiliza C en combinación con anestesia intravenosa o inhalada, la respuesta autónoma puede no ser útil y segura como dato de anestesia insuficiente. No deja de ser interesante hacer notar que algunos estudios han encontrado que los

pacientes tratados con C como premedicación en dosis promedio de 3 hasta 6 µg/kg tanto en jóvenes como en ancianos presentan disminución de la TAM del 18 al 22% y al menos un 10% desarrollan hipotensión que requiere intervención terapéutica. De igual forma la presencia de bradicardia (FC < 55 por minuto) que requiere de intervención se presenta en un 10 a 20%, por lo que se sugiere tener cuidado si se eligen dosis mayores a 5 µg/kg y tener presente la respuesta a atropina o efedrina^{29,39,40}.

Otro aspecto interesante de la C es su propiedad de disminuir las concentraciones séricas de catecolaminas aun en períodos de estrés, lo que ha sido demostrado por Engelman³⁶, Quintin³⁷ y Bernard⁴². Además, es posible que atenue en forma global la respuesta neuroendocrina ya que las concentraciones de β endorfina también logran abatirse^{39,43}.

Efectos Secundarios De La Clonidina

La frecuencia de aparición de la bradicardia es de 10 a 50%, que se puede asociar o no a hipotensión. Si se tiene un buen volumen intravascular y no hay trastornos del ritmo o de la conducción es raro tener que recurrir a atropina o vasopresores. Se sugiere tener precaución en pacientes con FC bajas. En pacientes hipertensos con tratamiento a base de β bloqueadores o bien con inhibidores de los canales lentos del calcio no parece haber mayor efecto hipotensor o bradicardia y al contrario, se observa una mejor estabilidad hemodinámica y efectos benéficos en el balance de aporte y consumo de oxígeno a nivel miocárdico^{24,41,42}. De hecho en pacientes que van a ser sometidos a cirugía y en quienes no existe un control adecuado de la TA, la premedicación con C puede lograr estabilizar la condición y facilitar el manejo anestésico.

Cuando se tiene que recurrir a atropina o efedrina para controlar la FC o la TA hay que considerar que la respuesta no será la que normalmente se observa en ausencia del uso de C. Nishikawa⁴⁴ estudió la respuesta a la atropina en pacientes que habían recibido diferentes dosis de C por VO: 1.2, 2.5, 5 µg/kg y placebo. Observó que con 5 µg/kg de C, se bloquea en forma significativa la respuesta a la atropina aun con dosis de 40 µg/kg de este vagolítico, por lo que sugieren que podría llegar a necesitarse un adrenergico β en quienes han recibido 5 µg/kg de C.

Tanaka⁴⁵ estudió en 40 pacientes bajo anestesia general la respuesta a la efedrina, la mitad recibieron 5 µg/kg de C vs placebo. Despues de tener plano

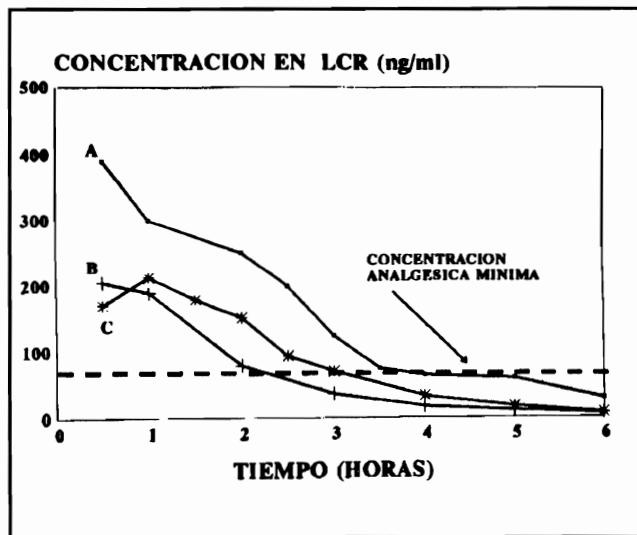


Figura 2. Concentración de C en el LCR después de 3 diferentes dosis: A = 700 µg⁶⁰, B = aprox. 200 µg (3 µg/kg)⁵⁹, y, C = 150 µg⁵⁸. De acuerdo con Eisenach⁶⁰ la concentración analgesica mínima (línea punteada) es de 76 ng/ml. Como podemos observar, al incrementarse la dosis hasta 700 µg sólo se logra mantener una concentración analgésica por 1 hora más en comparación con las otras dosis.

anestésico con N₂O y enflurano, se aplicó efedrina a la dosis de 0.1 mg/kg IV en 10 segundos y se aplicó una segunda dosis de efedrina cuando la FC y la TAM habían retornado a un ± 10% de los valores pre efedrina. Determinaron también niveles de norepinefrina. Se observó que el grupo que había recibido C tuvo un incremento significativamente mayor en la FC y en la TAM al aplicarse la efedrina y en estos pacientes los niveles de norepinefrina fueron menores. Esto sugiere que el aumento de la respuesta presora a la efedrina en los que reciben C se puede atribuir a un aumento en la sensibilidad a la norepinefrina, más que a un incremento en su liberación después de aplicar la efedrina⁴⁵. Este mismo autor demostró que la C abate la respuesta hipertensiva a la ketamina durante la inducción; estos resultados difieren a los encontrados al utilizar la efedrina ya que en teoría los mecanismos que incrementan la TA con ambos fármacos son similares⁴⁶.

La administración intravenosa de C puede producir un abrupto incremento en su concentración plasmática y esto, producir un efecto vasoconstrictor mediado por receptores α₂ postsinápticos²². Nosotros³⁸ no observamos en ningún caso la aparición de hipertensión con el uso IV de la C, tal vez por que la dosis empleada fue baja con el objetivo de lograr solo 1 ng/ml de concentración, y la aplicamos lentamente. De llegar a aparecer hipertensión, esto se observará

sólo con el uso de dosis mayores y el efecto sería transitorio y aminorado por el efecto central²².

La C parece no tener un efecto importante o de consideración clínica en relación a depresión respiratoria. A dosis de 300 a 400 µg no deprimió la respuesta ventilatoria al CO₂ y no potencializó la depresión inducida por morfina o alfentanil⁴⁷. Se han reportado episodios de apnea obstructiva con desaturación en relación al efecto sedante del fármaco, sobre todo con dosis superiores a 5 µg/kg.

El uso de la C como medicación preanestésica puede considerarse riesgoso y hasta contraindicado en ciertos grupos de enfermos como: aquellos que dependen de un flujo adrenérgico elevado para mantener estabilidad hemodinámica, como el paciente con insuficiencia cardiaca, sobre todo si está descompensada con fracciones de eyección menores de 40%. Enfermos con bloqueo auriculo-ventricular y en quienes una FC baja o la aparición de hipotensión pudieran comprometer su estado hemodinámico. Las valvulopatías sobre todo de tipo aórtico, es importante conocer su estado funcional, ya que una TA diastólica baja o la bradicardia puede alterar y comprometer el balance entre aporte y consumo de oxígeno miocárdico. Otro grupo de enfermos que dependen de un alto flujo adrenérgico son los que presentan sepsis o respuesta inflamatoria sistémica en donde la aplicación de C puede condicionar una caída peligrosa de la TA.

Uso De La Clonidina Como Analgesico

Las propiedades analgésicas de la C aplicada en forma sistemica (IV, IM y transdérmica) o por vía espinal (epidural o subaracnoidea) han sido aprovechadas como adyuvantes en anestesia regional y para el control del dolor postoperatorio.

Clonidina en Anestesia y Analgesia Espinal

Cualquier fármaco que deseemos inyectar por vía espinal en seres humanos debe, primero que nada, demostrar que carece de efectos neurotóxicos y la C ha pasado por múltiples estudios que demuestran que carece de efectos sobre la histología medular en ratas⁴⁸, gatos⁴⁹, perros⁵⁰ y ovejas⁵¹. Después de esto se empleó en algunos pacientes con cáncer terminal que al practicárseles autopsias también mostraron carencia de efectos neurotóxicos⁵². Es hasta después de todos estos trabajos que han aparecido más estudios clínicos.

Mecanismos de acción: la C es capaz de bloquear la

transmisión de la información del dolor al activar los receptores α_2 presinápticos localizados principalmente en las capas superficiales de las astas dorsales, sitio importante en la transmisión y modulación de la información nociceptiva, de tal forma que es capaz de mimetizar la acción de la norepinefrina, que inhibe la corriente de calcio que es generada por los impulsos nociceptivos⁵³. Además, inhibe la liberación del neurotransmisor nociceptivo substancia P que normalmente es liberado por las fibras aferentes de diámetro pequeño, y finalmente, actúa sobre los receptores α_2 post-sinápticos que disminuyen la descarga de las neuronas dorsales^{54,55}. El efecto final parece ser mediado por la liberación de acetilcolina⁵⁶.

Farmacocinética y farmacodinámica de la clonidina espinal: esta es compleja, ya que los efectos farmacodinámicos dependerán de la acción a nivel espinal así como a nivel central una vez que se absorbe y pasa a la circulación general. Muchos estudios clínicos han dado resultados contradictorios por el uso de dosis variables, lo que modifica su efecto espinal y sistémico.

Inicialmente se trabajó en modelos animales⁵⁷. Se ha demostrado que la inyección intratecal o epidural no muestra diferencias considerables: la absorción sistémica es casi similar y la concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aunque es mayor con su aplicación intratecal, son casi similares después de 2 horas⁵⁷. La inyección de 300 μg en el espacio ED dà lugar a una rápida transferencia hacia el LCR en donde la concentración máxima se obtiene a los 30 minutos⁵⁷. Esto se explica por sus características fisicoquímicas: una elevada liposolubilidad (coeficiente de partición = 114 y peso molecular de 230 daltons⁵⁷) lo que hace que su comportamiento sea muy parecido al del fentanyl o la meperidina aplicados por esta vía. Glynn⁵⁸ inyectó a 10 pacientes 150 μg de C a nivel de L4-5. Con esta dosis, la concentración máxima en el LCR fue de 228 ng/ml a los 45 minutos y su vida media de eliminación fue de 66 minutos. Gordh⁵⁹ aplicó un promedio de 200 μg (3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) y realizó determinaciones en un sólo caso. Como se observa en las figuras 2 y 3, las concentraciones en el LCR y plasmáticas son muy parecidas con estas dos dosis. Posteriormente, Eisenach⁶⁰ inyectó 700 μg a nivel lumbar y determinó en base a pruebas de nocicepción, que la concentración mínima efectiva para analgesia es de 76 ng/ml (figura 2).

Por ser un fármaco altamente liposoluble es esperable que su absorción sistémica a partir del espacio ED sea considerable y relacionada con la dosis.

Se sabe que muchos de los efectos secundarios van a estar en relación a sus concentraciones plasmáticas más que a su efecto a nivel espinal.

Estudios Clínicos

Por vía intratecal: en este caso se ha asociado a la bupivacaína y a la tetracaína. Racle⁶¹ comparó 15 mg de bupivacaína con placebo, epinefrina o con 150 μg de C. Con la asociación de bupivacaína-C se obtuvo un incremento promedio del 70% en la duración del bloqueo sensorial y 25% del bloqueo motor sin que esto diera lugar a efectos adversos.

Bonnet⁶² aplicó 5 y 150 μg de C con tetracaína y sus resultados fueron muy similares, aunque aquellos pacientes que recibieron 150 μg de C necesitaron mayor cantidad de líquidos y de efedrina para tratar la hipotensión arterial.

La medicación pre-anestésica con C por vía oral es capaz también de prolongar el efecto de la tetracaína intratecal posiblemente por un efecto supraespinal⁶³.

La vía intratecal ha sido empleada también con el objetivo de ofrecer analgesia postoperatoria. En cesáreas, después de inducir la anestesia general, se aplicaron 150 μg de C y con esto se logró una analgesia que en promedio duró 414 minutos⁶⁴. Esta no parece ser una alternativa superior a su empleo por vía ED, ya que por su liposolubilidad rápidamente se absorberá y los niveles en el LCR descenderán, como ya se demostró en estudios en animales⁵⁷.

Por vía epidural: se ha usado sola o asociada a otros analgésicos, y en bolos o por infusión. En bolos, Bonnet⁶⁵ con 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ obtuvo un buen efecto analgésico con una latencia de 15 minutos y una reducción máxima del dolor del 68% después de cirugía ortopédica y perineal. En nuestra experiencia después de cirugía de abdomen y de extremidades logramos una buena analgesia que en promedio duró 400 minutos con 150 μg ⁶⁶. En cambio para la analgesia postoracotomía⁵⁹ 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no lograron el efecto deseado.

Empleada en infusión, los resultados han sido más satisfactorios: en cirugía abdominal⁶⁷ se logró reducir el consumo de morfina en un 50%, en este caso la dosis de C fue de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$. Después de cesáreas se han investigado diferentes dosis: un bolo de 400 μg seguido de una infusión de 10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ o 800 μg seguido de 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ ⁶⁸. Con estas dosis el consumo parenteral de Morfina se logró disminuir sólo en aquellos que recibieron la infusión de 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ (49 mg de

morfina para el grupo placebo, 40 mg para el grupo de 10 µg/hr y 23 mg para el grupo que recibió 20 µg/hr). Cuando la infusión se incrementó a 40 µg/hr se logró reducir aún más el uso de morfina (10 mg en 24 hrs)⁶⁹.

En el caso de cirugía de cadera, Carabine⁷⁰ empleó un bolo de 150 µg seguido de una infusión de 25 o 50 µg/hr. La necesidad de morfina parenteral se redujo de 14 a 10 mg/24 hrs.

Efectos secundarios: los principales efectos adversos reportados con el uso de la C ED son: boca seca, bradicardia, hipotensión arterial y sedación, todos estos en grado variable por la combinación de sus efectos medulares y sistémicos.

La bradicardia es debida a una inhibición en la liberación pre-sináptica de norepinefrina y por un efecto vagomimético¹⁹. Dosis altas que condicionen concentraciones plasmáticas elevadas pueden disminuir la velocidad de conducción auriculo-ventricular¹⁹.

En todos los casos la C ha producido un descenso de la TA. Este efecto está mediado por diferentes mecanismos: inhibición de la actividad de los nervios simpáticos preganglionares en la medula espinal⁷¹, acción directa a nivel de tallo cerebral en el *locus coeruleus* al inhibir la actividad simpática e incrementar la actividad parasimpática al estimular el núcleo del tracto solitario⁷¹, y al inhibir la liberación de norepinefrina por un mecanismo presináptico⁷². Por lo tanto, en esto intervienen efectos directos a nivel espinal y sistémico.

El efecto hemodinámico va a depender de la concentración plasmática⁷³, que a su vez, dependerá de la dosis aplicada. Cuando se llegan a concentraciones de más de 3 ng/ml, habrá un descenso menor de la TA que cuando la concentración es menor, ya que los cambios inducidos a nivel del sistema nervioso se ven modificados por un efecto vasoconstrictor directo (efecto α), que incluso con concentraciones mayores a 10 ng pueden producir hipertensión arterial⁵⁷. La inyección ED de menos de 300 µg da lugar a concentraciones plasmáticas menores a 1 ng (figura 2)^{58,59}. Dosis mayores (de 300 a 900 µg) se asocian a concentraciones plasmáticas que van de 2 a 4.5 ng (figura 2)^{60,74}. Al disminuir la actividad simpática, la C puede disminuir la cantidad de sangrado tolerable antes de que aparezca un descenso en la TA⁷⁵.

Cabe mencionar que en la mayoría de los reportes, la hipotensión arterial se ha resuelto con infusión de líquidos y en pocos casos se ha tenido que recurrir a efedrina.

El otro efecto que puede llegar a ser indeseable es la sedación. En este caso es por un efecto directo sobre el núcleo del *locus coeruleus*¹⁹ y esta en relación con la concentración plasmática. Así, en los trabajos en donde se ha usado menos de 300 µg de C ED^{58,59,65,66} el nivel de sedación ha sido mínimo sin que por lo tanto se pueda considerar como efecto adverso y es que, estas dosis condicionan concentraciones plasmáticas menores de 1 ng (figura 2), en cambio, dosis mayores en bolo condicionan una sedación más frecuente, profunda y duradera, y esto se entiende pues la concentración plasmática permanece entre 2 y 5 ng hasta por más de 6 horas^{60,74}.

Una ventaja de la analgesia ED con C en comparación a la analgesia ED con opioides es la mucho menor probabilidad de depresión respiratoria ya que no se han demostrado receptores α_2 en el centro respiratorio. Administrada por vía oral o ED no induce depresión respiratoria en forma directa aunque si puede provocar episodios de apnea obstructiva de corta duración y esto es debido a su efecto sedante^{76,77}. La asociación de C con morfina⁷⁸ o alfentanil⁴⁷ no ha incrementado el riesgo de depresión respiratoria por lo que su uso combinado no es un riesgo mayor al uso de opioides sólos, que *per se*, es muy bajo⁷⁹.

Con la finalidad de disminuir sus efectos secundarios e incrementar la potencia analgésica, la C se ha usado en combinación con otros analgésicos por vía ED, principalmente con los opioides. En forma experimental se ha observado un efecto aditivo al asociarse a morfina⁸⁰⁻⁸². El efecto antinociceptivo de la morfina intratecal es atenuado por la yohimbina (α_2 antagonista), mientras que la naloxona (antagonista opioide) no modifica el efecto antinociceptivo de la C intratecal⁸¹, lo que sugiere que actúan sobre receptores diferentes pero la acción de los receptores α_2 probablemente es distal al de los receptores opioides con respecto a la inhibición de la respuesta al estímulo nociceptivo⁸¹.

En clínica este efecto aditivo ha sido corroborado con la asociación de C con nalbufina⁸³ en cirugía abdominal, y con fentanyl en donde al aplicarse en bolo, se prolonga a casi el doble la duración de la analgesia en comparación a cuando se emplean en forma aislada⁸⁴. En nuestra experiencia el empleo conjunto de C y meperidina en bolo también incrementa en forma significativa la duración de la analgesia, sin embargo, la frecuencia de hipotensión arterial se ve incrementada⁸⁵ y es que, además del efecto hemodinámico de la C, se suma la acción de los opioides que disminuyen la actividad simpática que ocurre en presencia de un estímulo nociceptivo⁸⁶. La

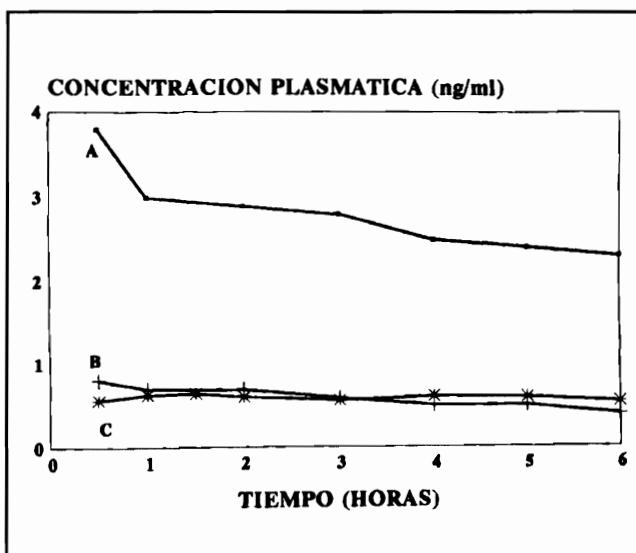


Figura 3. Concentración plasmática de C después de 3 dosis diferentes por vía epidural: A = 700 µg⁶⁰, B = aprox. 200 µg (3 µg/kg)⁵⁹, y C = 150 µg⁵⁸. La persistencia de concentraciones plasmáticas mayores a 1 ng/ml explica la mayor sedación con dosis altas de C epidural.

asociación de 2 fármacos de corta duración logra esta potenciación. Si el objetivo es incrementar la duración de la analgesia, es esperable que si asociamos C con morfina en bolo esto difícilmente ocurrirá pues la duración analgésica de la morfina es muy prolongada. Esto ha sido corroborado por van Essen⁸⁷ que aplicó en bolo esta combinación. En cambio, su administración en forma de infusión produce una interacción sostenida⁸⁸ en lo que a la potencia se refiere y así, después de cirugía abdominal se comparó C (450 µg en 24 hrs) asociada a morfina, contra morfina sola, y la combinación logró una mejor analgesia, menor consumo de opioides sistémicos y menor alteración en las pruebas de función respiratoria. En nuestro medio no contamos con morfina (recientemente se ha introducido morfina oral N.E.), pero hemos demostrado que con la asociación de C y meperidina en infusión se logra una analgesia más potente que con cualquiera de los dos fármacos en forma aislada, y sin los efectos secundarios producidos por su empleo en bolo⁸⁹.

Otra combinación muy atractiva que aun está en fases de experimentación en animales, es la de C con neostigmina⁹⁰. La inyección espinal de agonistas colinérgicos incrementa la actividad del sistema nervioso simpático lo que elimina la hipotensión arterial y bradicardia inducidas por la C y además, tienen un efecto analgésico⁵⁶.

Vías intramuscular e intravenosa: después de aplicarse por estas vías, el mecanismo por el que produce analgesia es a través de su acción en el *locus coeruleus*, sitio de origen de los axones noradrenérgicos de las astas dorsales¹⁹. En trabajos experimentales se ha demostrado que las lesiones de este núcleo atenuan el efecto antinociceptivo de la C administrada por vía sistemica⁹¹. Además, por su elevada liposolubilidad es capaz de llegar a centros supratentoriales donde mimetiza la acción de la norepinefrina liberada por las vías bulboespinales.

Resultados clínicos: en el primer reporte se compara la aplicación de 2 µg/kg de C por vías IM o ED. Por ambas vías se obtuvo un buen efecto analgésico, aunque fue más duradero (208 vs 170 minutos) y potente por vía ED⁹².

Bernard⁹³ empleó una dosis inicial de 5 µg/kg seguida de una infusión por 12 horas de 0.3 µg/hr. Al compararse con placebo, se logró reducir significativamente el uso de morfina.

De Cock⁶⁷ comparó la aplicación IV o ED durante las primeras 12 horas del postoperatorio en cirugía abdominal. Se pudo obtener buen efecto analgésico por vía IV pero este fue superior con la aplicación ED ya que se requirió mucho menos morfina (12.4 vs 6 mg).

Evidentemente que la C es capaz de producir analgesia si la administramos por vía sistemica, pero sin llegar a ser tan potente como cuando se aplica por vía espinal.

CONCLUSIONES

- 1.- La C ha probado ser de utilidad empleada como medicación preanestésica por producir sedación, ansiolisis, disminución en la secreciones en la vía aérea y estabilidad hemodinámica.
- 2.- Las dosis recomendadas por vía oral son de 3 a 4 µg/kg, 60 a 90 minutos antes de la inducción anestésica.
- 3.- La respuesta hemodinámica producida por la laringoscopia e intubación son disminuidas en forma significativa con la dosis de 3 a 4 µg/kg de C VO 60 a 90 minutos antes de la inducción.
- 4.- Las dosis antes mencionadas lograrán disminuir el consumo de agentes inhalados en un 30 a 50%, y de narcóticos en un 30 a 40%.
- 5.- La medicación preanestésica producirá una mayor estabilidad hemodinámica transoperatoria y con una menor necesidad de intervenciones por parte del anestesiólogo.

- 6.- Se logrará también una menor descarga adrenérgica y tal vez, neuroendocrina en forma global.
- 7.- Se debe tener en mente que se puede producir hipotensión arterial de importancia clínica si el enfermo cursa con hipovolemia. Así mismo, hay que reducir la dosis en sujetos de edad mayor por lo que en estos es preferible usar de 2 a 2.5 µg/kg.
- 8.- Puede utilizarse la medicación preanestésica con C en sujetos con enfermedad coronaria con buena función ventricular.
- 9.- Su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca, valvulopatías, trastornos de conducción auriculo-ventricular y en aquellos que dependan de tono adrenergico (septicos) su uso puede resultar contraproducente.
- 10.- Por vía epidural, empleada en bolos en dosis de 150 a 200 µg por vía ED lograra un efecto analgésico moderado, útil para cirugía poco cruenta.
- 11.- Su aplicación intratecal no ofrece mayores ventajas, pues rápidamente descienden sus concentraciones en el LCR.
- 12.- Con esta dosis el grado de sedación será mínimo, pero puede provocar hipotensión arterial, sobre todo en los pacientes que puedan tener oculto un grado variable de hipovolemia.
- 13.- Al incrementar la dosis en bolo hasta 900 µg, la potencia analgésica se incrementa, pero la duración se prolonga sólo un poco, debido a que las concentraciones en el LCR descienden rápidamente.
- 14.- Así mismo, la tendencia a la hipotensión será menor por su efecto vasoconstrictor directo. Sin embargo, la sedación será más profunda y duradera.
- 15.- Empleada en infusión en forma única, la dosis recomendada es aplicar un bolo de 150 µg seguido de una infusión de 20 a 40 µg/hr.
- 16.- Asociada a opioides y considerando que en México no contamos con morfina, la asociación de C 450 µg más meperidina 150 mg, precedido de un bolo de 50 mg de meperidina, ofrece un potente efecto analgésico sin que se incrementen los efectos secundarios de la C o la meperidina.

La utilidad definitiva de la C ED sola no parece ofrecer grandes ventajas sobre la probabilidad de analgesia ED con opioides, excepto por la menor depresión respiratoria. Es posible que su asociación con opioides o en un futuro, con agonistas colinérgicos o el desarrollo de α_2 agonistas menos liposolubles ofrezcan mayores ventajas.

REFERENCIAS

- 1.Aanata R, Schein M: Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1993; 37: 433-448.
- 2.Aho M, Erkola O. a2 adrenergic agonist in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1992; 5: 481-487.
- 3.Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 8a. edition. MGraw Hill. 784-813.
- 4.Sattler R, van Zwieten: Acute hypotensive action of clonidine after infusion into the cat's vertebral artery. *Eur J Pharmacol* 1967; 2: 9-13.
- 5.Mac Dougall I, Isles C, Stewart H. Overnight clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of pheochromocytoma. *Am J Med* 1988; 84:993-1000.
- 6.Bravo E, Tarazi R. The clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Eng J Med* 1981; 305: 623-626.
- 7.Nagamani M, Kelver M. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Gynecol* 1987;156: 561-565.
- 8.Fedorak R, Field M. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med* 1985;102: 197-199.
- 9.Robertson D, Goldberg M, Hollister A. Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. *Am J Med* 1983;74: 193-200.
- 10.Pintor C, Cella SG. Clonidine treatment for short stature. *Lancet* 1987;i: 1226-1230.
- 11.Clarke K, Hall W. A survey of anaesthesia in small animal practice. *J Assoc Vet Anaesth* 1990;17: 4-10.
- 12.Kamerling S, Cravens WM. Objetive assesment of demetomidine induced analgesia and sedation in the horse. *Eur J Pharmacol* 1988;151: 1-8.
- 13.Virtanen R, Savola JM: Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine. *Eur J Pharmacol* 1988;150: 9-14.
- 14.Bloor BC. Clonidine and other a 2 adrenergic agonist. *Semin Anesth* 1988;7: 170-177.
- 15.Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153: 586-589.
- 16.Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981;32: 337-362.
- 17.Kurose H, Regan JW. Functional interactions of recombinant a 2 adrenergic receptors subtypes and G proteins in reconstituted phospholipid vesicles. *Biochem* 1991;30: 3335-3341.
- 18.Limbird LE. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanism. *FASEB J* 1988;2: 2686-2695.
- 19.Maze M, Tranquilli W. Alpha 2 adrenoreceptor agonist. Defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology* 1991;74: 581-605.
- 20.Horn J, MAfee DA. Alpha adrenergic inhibition of calcium dependent potentials in rat sympathetic neurons. *J Physiol* 1980;301: 191-204.
- 21.Jones SB, Halenda SP, Bylund DB. Alpha 2 adrenergic receptor stimulation of phospholipase A2 and adenylate cyclase in transfected Chinese hamster. *Mol Pharmacol* 1991;39: 239-245.
- 22.Davies DS, Wing MH, Reid DM. Pharmacokinetics and concentration effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clinical Pharmacol Ther* 1976;21: 593-601.
- 23.Unerstall JR, Kuhar MJ. Mapping the alpha adrenergic receptor in the central nervous system: a guide to structure and function. *Epinephrine in the CNS*. New York, Oxford University Press, 1984, 45-59.
- 24.Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on postoperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987;67: 310.
- 25.Carabine UA, Milligan KR. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine and timadol. *Anesth Analg* 1991;73: 633-637.

26. Carabine UA, Wright PMC. Preanesthetic medication with clonidine: a dose response study. *Br J Anaesth* 1991;67: 79-83.
27. Ghignone M, Noc C, Calvillo O. Anaesthesia for ophthalmic surgery in the elderly. *Anesthesiology* 1988;68: 707-716.
28. Segal IS, Jarvis DJ. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combination during the perioperative period. *Anesthesiology* 1991;74: 220-225.
29. Kriton SF, Ourania P. A dose response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993;77:1185-1192.
30. Wright P, Carabine UA. Intravenous clonidine: effects on the cardiovascular response to intubation. *Anesth Analg* 1991;72: S 327.
31. Kulka P, Tryba M, Lakman B. Dose-response effects on the stress reactions of intravenous clonidine in CABG patients. *Br J Anaesth Supp A* 52, 1993.
32. Flacke JW., Bloor B.C.: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing CABG. *Anesthesiology*. 67: 11-19, 1987.
33. Ghignone M, Quintin L, Duke PC. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64: 36-42.
34. Orko R, Pouttu J, Ghignone M. Effect of clonidine on hemodynamic response to endotracheal intubation and on gastric acidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31: 325-329.
35. Wright PM, Carabine UA. Preanesthetic medication with clonidine. *Br J Anaesth* 1990;65: 628,-632.
36. Engelmann E, Lipszyc M, Gilbart E. Effects of clonidine on anesthetic drug requirements and hemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989;71: 178-187.
37. Quintin L, Bonnet F, Macquin I. Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. *Acta Anesthesiol Scand* 1990; 34: 132-137.
38. Ramirez-Guerrero A, Manfrini-Madrid F, Portela-Ortiz JM, Gallardo J, Burkle-Bonecchi J. Clonidina intravenosa. Sus efectos en el consumo de anestésicos y en la respuesta hemodinámica en cirugía abdominal mayor. *Rev Mex Anest* 1991;14: 167-172.
39. Pouttu J, Touminen M, Scheinin M. Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33: 137-141.
40. Toivonen J, Kaukinen S. Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34: 653-657.
41. Byrd BF III, Collins HW. Risk factors for severe bradycardia during oral clonidine therapy for hypertension. *Arch Inter Med* 1988;148: 729-733.
42. Bernard JM, Bourreli J, Hommeril LL. Effects of oral clonidine premedication and postoperative IV infusion on hemodynamic and adrenergic responses during recovery from anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35: 54-59.
43. Aho M, Lehtinen AM, Kortila K. Effects of intramuscular clonidine on hemodynamic and plasma b endorphin responses to gynecologic laparoscopy. *Anesthesiology* 1990;72: 797-802.
44. Nishikawa T, Shuji D. Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. *Anesthesiology* 1991;75: 217-222.
45. Tanaka M, Nishikawa T. Enhanced pressor response to intravenous ephedrine following oral clonidine premedication. *Anesthesiology* 1993;79: A 78.
46. Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine blunts the pressor response to intravenous ketamine in humans. *Anesthesiology* 1993;79: A79.
47. Jarvis D, Steven RD, Segal I. Ventilatory effects of clonidine alone and in the presence of alfentanil in humans volunteers. *Anesthesiology* 1992;76: 899-905.
48. Gordh T Jr, Post C, Olsson Y. Evaluation of the toxicity of subarachnoid clonidine, guanfacine, and substance P-antagonist on rat spinal cord and nerve roots. *Anesth Analg* 1986;65: 1303-1311.
49. Yaksh TL, Reddy SVR. Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates, alpha-adrenergic agonist and baclofen. *Anesthesiology* 1981;54: 451-467.
50. Gordh T Jr, Ekman S, Lagerstedt AS. Evaluation of possible spinal neurotoxicity of clonidine. *Ups J Med Sci* 1984;89: 266-273.
51. Eisenach JC, Dewan DM, Rose JC, Angelo JM. Epidural clonidine produces antinociception, but not hypotension, in sheep. *Anesthesiology* 1987;66: 496-501.
52. Coombs DW, Saunders RL, Fratkin JD, Jensen LE, Murphy CA. Continuous intrathecal hydromorphone and clonidine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 1986;64: 890-894.
53. Brandt SA, Livingstone A. Receptor changes in the spinal cord of sheep associated with exposure to chronic pain. *Pain* 1990;42: 323-329.
54. Kuruashi Y, Hirota N, Sato M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985;359: 177182.
55. Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, Hope PJ, Molony V, Iggo A. An alpha-2 receptor mediates the selective inhibition by noradrenaline of nociceptive response of identified dorsal horn neurones. *Brain Res* 1985;334: 243-254.
56. Gordh T Jr, Jansson I, Hartvig P, Gillberg PG, Post C. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33: 39-47.
57. Castro MI, Eisenach JC. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal, and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989;71: 418-425.
58. Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ. Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain* 1992;49: 361-367.
59. Gordh TJr. Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32: 702-709.
60. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993;78: 277-287.
61. Racle JP, Benkhadra A, Poy J, Gleizal B. Prolongation of isobaric spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987;66: 442-446.
62. Bonnet F, Brun-Buisson B, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989;68: 619-622.
63. Ota K, Namiki A, Ujike Y, Takahashi I. Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg* 1992;75: 262-264.
64. Filos KS, Goudas LC, Patronis O, Polyzou V. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 1992;77: 267-274.
65. Bonnet R, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne F, Touboul C, Abhay K, Ghignone M. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989;63: 465-469.
66. Ramirez-Guerrero A, Diego G, Mille E, Clemenceau P, Plancarte R. Analgesia postoperatoria epidural con clonidina. *Rev Mex Anest* 1991;14: 15-18.
67. De Kock, Crochet C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993;79: 525-531.
68. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990;73: 848-852 .
69. Huntoon M, Eisenach JC, Boese P. Epidural clonidine after cesarean section. Appropriated dose and effect of prior local anesthetic. *Anesthesiology* 1992;76: 187-193.
70. Carabine UA, Milligan KR, Mulholland D, Moore J. Extradural

- clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1992;68: 338-343.
71. Hayashi Y, Maze M: Alpha 2 adrenoreceptor agonist and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71: 108-118.
72. Guyenet PG, Cabot JB. Inhibition of sympathetic preganglionic neurons by catecholamines and clonidine: mediation by an α-adrenergic receptor. *J Neurosci* 1981;1: 908-917.
73. Houston MC. Clonidine hydrochloride: Review of pharmacological and clinical aspects. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1981;23: 337-350.
74. Eisenach JC, Lysak SZ, Christoperson MV. Epidural clonidine analgesia following surgery: Phase I. *Anesthesiology* 1989;71: 640-646.
75. Eisenach JC, Tong C, Limauro D. Intrathecal clonidine and the response to hemorrhage. *Anesthesiology* 1992;77: 522-528.
76. Benhamou D, Veillette Y, Narchi P, Ecoffey C. Ventilatory effects of premedication with clonidine. *Anesth Analg* 1991;73: 799-803.
77. Penon C, Ecoffey C, Cohen S. Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg* 1991;72: 761-764.
78. Bailey PL, Sperry RJ, Johnson K, Eldredge SJ, East KA, East TD, Pace LN, Stanley TH. Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology* 1991;74: 43-48.
79. Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991;75: 452-456.
80. Drasner K, Fields H. Synergy between antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat. *Pain* 1988;32: 309-312.
81. Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding CT. Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonist at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1988;68: 194-200.
82. Wang BC, Hiller JM, Simon EJ. Low dose epidural clonidine enhances morphine analgesia without hypotension in rabbits. *Anesthesiology* 1990;73: A806.
83. Mok MS, Wang JJ, Chan JH, Liu SE, Lippmann M. Analgesic effect of epidural clonidine and nalbuphine in combined use. *Anesthesiology* 1988;69: A 398.
84. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991;75: 420-425.
85. Ramirez-Guerrero A, Burkle J, Diego G, Plancarte R, Mille E, Clemenceau P. Analgesia epidural postoperatoria. Estudio comparativo doble ciego entre clonidina, meperidina y clonidina combinada con meperidina. *Rev Mex Anest* 1991;14: 173-178.
86. Gaumann DM, Yaksh TL, Tyce GM. Effects of intrathecal morphine, clonidine and midazolam on the somato-sympathoadrenal reflex response in halotane-anesthetized cats. *Anesthesiology* 1990;73: 425-432.
87. van Essen EJ, Bovill JG, Ploeger EJ. Extradural clonidine does not potentiate analgesia produced by extradural morphine after meniscectomy. *Br J Anaesth* 1991;66: 237-241.
88. Motsch J, Gruber E, Ludwig K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double-blind study. *Anesthesiology* 1990;73: 1067-1073.
89. Ramirez-Guerrero A, Burkle-Bonecchi J, Calix-Perato E. Experiencia con el uso de clonidina con o sin meperidina por vía epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio. *Rev Mex Anest* 1994;17:165-169
90. Williams JS, Tong C, Eisenach JC. Neostigmine counteracts spinal clonidine-induced hypotension in sheep. *Anesthesiology* 1993;78: 301-307.
91. Kostowski W, Jerlicz M. Effects of lesions on the locus coeruleus and the ventral noradrenergic bundle on the antinociceptive action of clonidine in rats. *Pol J Pharmacol* 30: 647-650
92. Bonnet F, Boico O, Rostaing S, Loriferne JF, Saada M. Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration. *Anesthesiology* 1990;72: 423-427 .
93. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N, Pinaud M. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991;75: 577-582.