

## Clonidina y midazolam oral en pacientes hipertensos programados para colecistectomía abierta

Dr. Carlos de la Paz-Estrada,\* Dr. Ramón Capdezúñer-Matos,\*\* Dr. Rey A Castañeda-Abad,\*\*  
Dra. Yudania Molina Santana\*\*\*

- \* Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Instructor de Farmacología. Jefe de Servicio de la Unidad Quirúrgica.  
\*\* Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.  
\*\*\* Residente de 3<sup>er</sup> año en Anestesiología y Reanimación.

Hospital General Docente «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero» Moa, Holguín, Cuba.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos de la Paz-Estrada  
Edificio 14 Apto. 14 Rpto. Rolo Monterrey  
Moa Holguín Cuba  
83330  
E-mail: carlosdelapaz36@yahoo.es  
egonzalez@ecrin.moa.minbas.cu

Recibido para publicación: 24-10-05  
Aceptado para publicación: 12-07-06

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar efectividad de la clonidina contra la aplicación de midazolam, oral, en pacientes hipertensos sometidos a colecistectomía. **Material y métodos:** Se realizó un estudio longitudinal prospectivo con 120 pacientes ingresados en el hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», Holguín, Cuba, desde enero hasta mayo 2005, que fueron intervenidos de forma electiva para colecistectomía abierta. Presentaron estado físico II, según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists, y los cuales fueron divididos en Grupo I (n = 60), al que se le aplicó clonidina 3 µg/kg<sup>-1</sup>; Grupo II (n = 60), se le suministró midazolam 0.5 mg/kg<sup>-1</sup>; en ambos casos se utilizó la vía oral 90 minutos antes de la inducción. Se sometieron a anestesia general orotraqueal con propofol 2 mg/kg<sup>-1</sup>, previo uso de vecuronio 0.1 mg/kg<sup>-1</sup>. En el mantenimiento se utilizó mezcla oxígeno-óxido nítrico, fentanyl en infusión continua según demanda del paciente así como infusión de vecuronio a 1 µg/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>. Evaluamos nivel de sedación, frecuencia cardíaca y tensión arterial media en el perioperatorio. **Resultados:** La tensión arterial media en la Unidad de Cuidados Postanestésicos en el Grupo I 82 ± 5.1 mmHg comparado con 89 ± 9.2 mmHg en el Grupo II (p < 0.05). **Conclusiones:** La clonidina desplaza las variables hemodinámicas a valores más bajos. Los efectos secundarios encontrados fueron hipotensión 22%, bradicardia 10%, sequedad de boca 18% y sedación 93.3% en el Grupo I y en el Grupo II, hipotensión 5% y sedación 88.3%.

**Palabras clave:** Clonidina, premedicación, midazolam, agonistas alfa<sub>2</sub>.

### SUMMARY

**Objective:** To determine the effectiveness of clonidine compared with oral midazolam in hypertensive patients undergoing cholecystectomy. **Methods:** A longitudinal prospective study was conducted with 120 patients admitted to the hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández Baquero» at Holguín, Cuba, from January to May 2005. All patients underwent elective open cholecystectomy and they were classified as physical status II according to the American Society of Anaesthesiologists classification. Participants were divided into two groups. Group I (n = 60) was given 3 µg/kg-1 of clonidine; group II (n = 60) was given 0.5 mg/kg-1 of midazolam. Both drugs were given orally 90 minutes before induction. All participants were induced for general anaesthesia with vecuronium 0.1 mg/kg, then propofol 2 mg/kg<sup>-1</sup> through endotracheal intubation. For the maintenance period the combination oxygen-nitrous oxide, continuous infusion of fentanyl, according to the patient's need, and infusion of vecuronium (1 µg/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>) were given. **Results:** The level of sedation, heart rate

and mean blood pressure (MBP) were monitored. At the unit of post-anaesthetic care, the MBP of group I was  $82 \pm 5.1$  mmHg compared with the MBP of group II, which was  $89 \pm 9.2$  mm Hg ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Clonidine shifted the haemodynamic variables towards lower values. The secondary effects in group I were, hypotension (22%), bradycardia (10%), dry mouth (18%) and sedation (93.3%); at group II, the secondary effects were hypotension (5%) and sedation (88.3%).

**Key words:** Clonidine, pre-medication, midazolam,  $\alpha_2$ -agonists

## INTRODUCCIÓN

La primera vez que apareció la palabra premedicación fue en un artículo del anestesiólogo-editor norteamericano McMechan, publicado en el año 1920. Durante los cincuenta años subsiguientes a la introducción de la anestesia, la técnica sólo se empleó esporádicamente<sup>(1)</sup>.

La premedicación anestésica: administración de fármacos que reducen el temor, ansiedad, reflejos autonómicos indeseables, entre otros objetivos, tiene como propósito facilitar la inducción, el mantenimiento y la recuperación de la anestesia. Para algunos pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor, en especial si presentan hipertensión arterial o una enfermedad coronaria, la administración previa de ciertos fármacos puede prevenir las elevaciones peligrosas de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, lo que evitaría la morbilidad de esta enfermedad<sup>(2,3)</sup>.

A pesar de contar en la actualidad con un arsenal terapéutico importante para el tratamiento de la hipertensión arterial, continúa siendo de gran utilidad la medicación preoperatoria al disminuir la hiperreactividad simpática que acompaña al stress quirúrgico y dentro de los fármacos eficaces durante esta etapa del proceder anestésico-quirúrgico se encuentran la clonidina y el midazolam.

La clonidina, derivado imidazolinico, químicamente afín a la fentolamina y a la tolazolina, fue sintetizada a principios de la década de los 60; tiene acciones mediadas por adrenorreceptores  $\alpha_2$  pre y postsinápticos, así como un agonista  $\alpha_1$  débil. Sus efectos predominantes son disminución de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, sedación, disminución de la salivación, así como disminución de las catecolaminas plasmáticas<sup>(4-7)</sup>. Los estudios clínicos con clonidina 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<sup>(8)</sup>. Cuando se administra por vía oral su latencia es de 30-60 minutos, llega al efecto máximo a las 2-4 horas y su acción dura 8 horas.

El midazolam fue sintetizado en 1976 por Fryer y Walser; en humanos es 1.5 a 2 veces más potente que el diazepam y comparado con éste, la latencia es más corta, menor duración de acción, efecto amnésico (amnesia anterógrada)

mayor y un efecto sedativo 3-4 veces mayor; al parecer ejerce su efecto ansiolítico por medio del incremento de los neurotransmisores inhibitorios de glicina, y su efecto hipnótico por la acumulación del GABA y la ocupación de los receptores benzodiazepínicos. Tiene una latencia por debajo de los 10 minutos, oral, y su efecto amnésico/ansiolítico puede persistir por 2-6 horas<sup>(9,10)</sup>.

Considerando lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la efectividad de la clonidina contra la aplicación de midazolam, vía oral, en pacientes hipertensos sometidos a colecistectomía abierta.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo con 120 pacientes seleccionados al azar, ingresados en el hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baqueiro», Moa, Holguín, Cuba, desde enero hasta mayo 2005, que fueron intervenidos de forma electiva para colecistectomía abierta; previa aprobación del Comité de Ética del hospital y con el respectivo consentimiento informado.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos:

- Grupo I (n = 60): clonidina  $3 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$
- Grupo II (n = 60): midazolam  $0.5 \text{ mg}/\text{kg}^{-1}$

Criterios de inclusión:

- Clasificados por la American Society of Anaesthesiology en el Grupo II

Criterios de exclusión:

- Pacientes con alteraciones de la función hepática o renal
- Trastornos psiquiátricos
- Bloqueos A-V
- Valvulopatías aórticas
- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Sepsis

A todos los pacientes se les administró el medicamento la noche previa a la intervención quirúrgica y 90 minutos antes de la llegada al quirófano.

En la sala de preoperatorio se evaluó el nivel de sedación según la escala de Ramsays:

- Nivel 1: paciente ansioso y agitado
- Nivel 2: paciente cooperador, orientado y tranquilo
- Nivel 3: paciente dormido con respuesta a órdenes verbales
- Nivel 4: paciente dormido con respuesta breve a la luz y al sonido
- Nivel 5: paciente con respuesta sólo al dolor intenso
- Nivel 6: paciente sin respuesta

Se colocaron los electrodos para el registro continuo de electrocardiograma (ECG), de la tensión arterial de forma no invasiva (TAM), frecuencia cardíaca (FC), saturación de la hemoglobina (SatHb) y presión parcial de anhídrido carbónico expirado (PetCO<sub>2</sub>).

En todos los pacientes se realizó inducción anestésica con propofol a la dosis de 2 mg/kg<sup>-1</sup>, vecuronio 0.1 mg/kg<sup>-1</sup> y lidocaína 1.5 mg/kg<sup>-1</sup> para atenuar la respuesta refleja a la laringoscopia e intubación. Se intuba la tráquea cuando la frecuencia cardíaca estuvo por debajo de 90 latidos/minuto. Se acoplaron a un ventilador volumétrico SERVO 900D, con un volumen corriente de 8 a 10 ml/kg hasta lograr una PetCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg. Durante el mantenimiento se utilizó mezcla oxígeno-óxido nítrico con una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 0.35-0.40 y la analgesia con dosis de fentanyl en infusión continua según demanda del paciente, así como infusión de vecuronio a 1 µg/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>.

Los parámetros circulatorios evaluados FC y TAM se registraron en diferentes momentos del perioperatorio:

- T<sub>1</sub>: basal, en la sala de preoperatorio
- T<sub>2</sub>: inducción
- T<sub>3</sub>: incisión
- T<sub>4</sub>: transoperatorio, cada 10 minutos
- T<sub>5</sub>: llegada a recuperación

Un modelo de recolección de datos, confeccionado al efecto, permitió un registro sistemático de todas las observaciones. Para el análisis estadístico se incluyó medidas de resumen para variables cualitativas (porcentaje) y cuantitativas (media aritmética y desviación estándar). Para la comparación de los parámetros hemodinámicos se empleó la prueba de t de Student, considerando como significativo todo valor p < 0.05.

## RESULTADOS

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas con respecto a las variables demográficas de la población estudiada (Cuadro I).

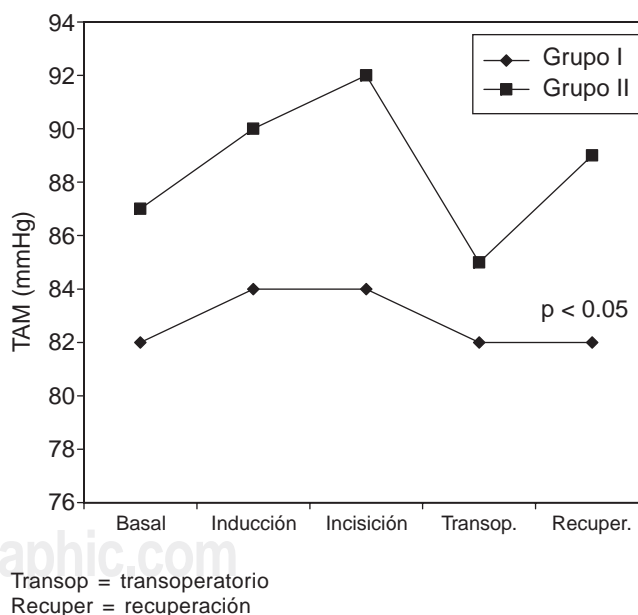
El nivel de sedación, evaluado en el preoperatorio, predominante en ambos grupos fue el cooperativo, orientado y tranquilo con 98.3% en el Grupo I y 98.7% en el Grupo II; estuvieron dormidos con respuesta a órdenes verbales el 1.7% de los pacientes en el Grupo I y 1.3% en Grupo II.

En la figura 1 podemos observar que el comportamiento de la presión arterial media en el Grupo I en estado basal fue de 82 ± 11 mmHg, durante la inducción 84 ± 6.1 mmHg, en incisión se mantuvo en 84 ± 8.3 mmHg, transoperatorio 82 ± 6.5 mmHg y recuperación 82 ± 5.1 mmHg; en el Grupo II basal fue 87 ± 5.4 mmHg, inducción 90 ± 5.8 mmHg, incisión 92 ± 6.3 mmHg, transoperatorio 85 ± 7.1 mmHg y recuperación 89 ± 9.2 mmHg; estos resultados fueron significativos (p = 0.002).

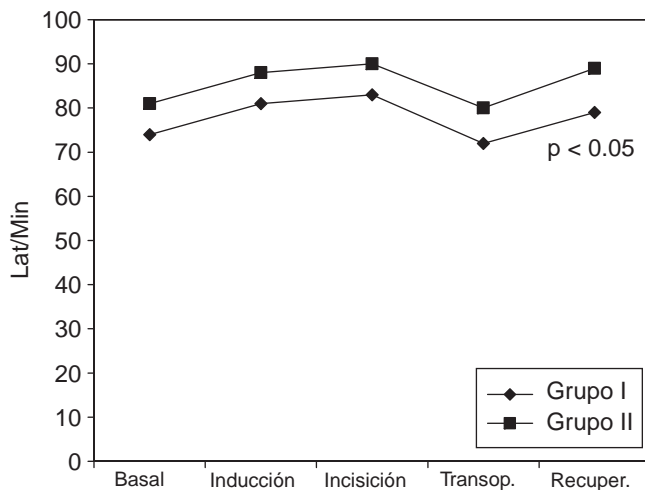
Los cambios observados en la frecuencia cardíaca para el Grupo I en estado basal, una media de 74 ± 5.1 latidos/minuto, inducción 81 ± 8.7 latidos/minuto, incisión 83 ± 6.2 latidos/minuto, transoperatorio 72 ± 8.3 latidos/minuto y recuperación 79 ± 5.2 latidos/minuto. Grupo II una frecuencia cardíaca de 81 ± 7.2 latidos/minuto en estado basal, 88 ± 6.5 latidos/minuto inducción, 90 ± 7.2 latidos/minuto incisión, en el transoperatorio fue de 80 ± 5.8 latidos/minuto y en recuperación fue de 89 ± 5.1 latidos/minuto (Figura 2); también resultaron ser significativos (p = 0.030).

**Cuadro I.** Datos demográficos.

Variables	Grupo I	Grupo II
Edad (años)	47 ± 17	48 ± 11
Sexo (F/M)	42/8	44/16
Peso (kg)	59 ± 21	63 ± 18
Superficie corporal m <sup>2</sup>	1.72 ± 0.04	1.82 ± 0.06



**Figura 1.** Comportamiento de la presión arterial media en ambos grupos.



Transop = transoperatorio  
Recuper = recuperación

**Figura 2.** Comportamiento de la frecuencia cardíaca en ambos grupos.

Los efectos secundarios encontrados fueron hipotensión 13 pacientes (22%), bradicardia 6 (10%), sequedad de boca 11 (18%) y sedación 56 (93.3%) en el Grupo I y en el Grupo II, hipotensión en 3 pacientes (5%) y sedación en 53 (88.3%).

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, fueron semejantes a los publicados por la mayoría de los autores<sup>(11-18)</sup>.

## REFERENCIAS

- Ovine J, Kaukinen S. Clonidine premedication: a useful adjunct in producing deliberate hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:653-657.
- Quintín L, Roudot F, Roux. Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth* 1991;66:108-115.
- Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Takao Y, Asano M, Obara H. Attenuation of catecholamine response to tracheal intubation with oral clonidine in children. *Can J Anaesth* 1995;42:869-874.
- Sanderson PM, Eltingham R. The role of clonidine in anaesthesia. *Hospital Medicine* 1998;59:221-223.
- Lyons FM, Bew S, Sheeran P, Hall GM. Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. *Br J Anaesth* 1997;78:134-137.
- Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Shiga M, Obara H. Effects of oral clonidine premedication on plasma glucose and lipid homeostasis associated with exogenous glucose infusion in children. *Anesthesiology* 1998;88:922-927.
- Swislocki AL, Vestal RE, Reaven GM, Hoffman BB. Acute metabolic effects of clonidine and adenosine in man. *Horm Metab Res* 1993;25:90-95.
- Novak-Jankovic V, Paver-Eren V, Bovill JG, Ihan A, Osredkar J. Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuroendocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:50-56.
- Nishiyama T, Gyermek L. Synergistic analgesic effects of intrathecal midazolam and NMDA or AMPA receptor antagonist in rats. *Canadian J Anesth* 2001;48:288-294.
- McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam premedication and postoperative behavior in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 2:117-21.
- Kriton SF, Ourania P. A doge response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly. Evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993;77:1185-1192.
- 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.
- Gaumann D, Tassonyi E, Rivest RW, Faithi M, Reverdin AF. Cardiovascular and endocrine effects of clonidine premedication in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1991;38:837-843.
- Pouttu J, Scheinin B, Rosenberg PH, Viinamaki O, Scheinin M. Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:730-4.
- Kumar SM, Bose S, Bhattacharya A, Tandon P, Kundra P. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:159-164.

En la investigación, se observó una disminución significativa de los valores de la TAM de la clonidina con relación al midazolam ( $p < 0.05$ ), relacionado con sedación y disminución a nivel del sistema nervioso central de la descarga neuronal tanto pre como postsináptica. Esto coincide con los estudios de Carabine y cols<sup>(19)</sup> que al comparar la clonidina con una benzodiazepina (temazepam) obtuvieron una reducción significativa en la ansiedad y una mejor calidad en la inducción con etomidato.

Kulka et al<sup>(20)</sup> comparan placebo con clonidina 30 minutos antes de la inducción, realizando luego determinaciones hemodinámicas y de catecolaminas, logrando poca respuesta a la intubación de la tráquea. En nuestro trabajo, durante la intubación hubo poca variación de la TAM con relación a los registros basales de la clonidina en comparación con el midazolam que tuvo ligeros aumentos.

Algunos autores señalan que la premedicación con clonidina tanto en jóvenes como en ancianos presenta disminución de la TAM del 18 al 22% y al menos un 10% desarrolla hipotensión, que requiere intervención terapéutica, así como la presencia de bradicardia ( $FC < 55$  lat/min) que requiere intervención en un 10 a 20%. Estos planteamientos concuerdan con nuestros hallazgos<sup>(1,11,12)</sup>.

El midazolam disminuye las resistencias vasculares periféricas y la tensión arterial sistólica pero sobre todo en presencia de narcóticos y/o hipovolemia<sup>(21,22)</sup>.

En conclusión, consideramos que la premedicación con clonidina oral mostró, a dosis de  $3 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ , que desplaza las variables hemodinámicas a valores más bajos con relación al midazolam.

16. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2001;86:650-656.
17. Zalnurado MP, Zollinger A, Szellue P, Spham DR, Seiferl B. Pasch cardiovascular stress protection following anaesthesia induction. Comparison of Clonidine and Esmolol. *Universitalsspital. Marco* 2000;50:21-25.
18. Weindler J, Keifer RT, Ripp A, Weich K, Reprech KW. Low dose oral clonidine as premedication before intraocular surgery in retobulbar anaesthesia. *Eur J Ophtalmol* 2001;10:248-256.
19. Carabine UA, Wright PMC. Preanesthetic medication with clonidine: a dose response study. *Br J Anaesth* 1991;67:79-93.
20. Kulka P, Tryba M, Lakman B. Dose-response effects on the stress reactions of intravenous clonidine in CABG patients. *Br J Anaesth* 1993;Supp A 52.
21. Viitanen H, Annila P, Viitanen M, et al. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anest Analg* 1999;89:75-79.
22. Desborough JP, et al. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary secretion during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1991;67:390-396.

