

## Estudio prospectivo, aleatorizado y a doble ciego sobre la premedicación con clonidina oral en microcirugía de oído medio (\*)

J. M. Marchal / M. C. Martínez / J. A. Rosell / M. L. Gutiérrez / A. Gómez / F. Martos

### Introducción

#### I. *Premedicación anestésica. Historia*

El término premedicación fue utilizado por primera vez en Estados Unidos y en Inglaterra hacia 1920. Sin embargo, la técnica de premedicación fue establecida 40 años antes: en 1881, Claude BERNARD constató que los perros que anestesiaba requerían menos cloroformo cuando recibían morfina antes de la intervención (1). Esta observación fue rápidamente extendida al hombre. A finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX, la atropina fue utilizada antes de la anestesia con cloroformo para prevenir la «inhibición vagal», que se pensaba erróneamente que era la causa de la muerte durante la inducción con este fármaco. La morfina también se utilizó para reducir la cantidad de cloroformo requerido du-

**E**n los últimos años se ha popularizado en anestesia la utilización de los agonistas alfa 2 adrenérgicos, por la mayor estabilidad hemodinámica que producen durante la anestesia general, así como por la disminución del consumo de fármacos anestésicos. El objetivo de nuestro estudio ha sido comprobar los efectos hemodinámicos de la premedicación con clonidina vía oral en un tipo concreto de cirugía, la microcirugía de oído, ya que ha sido descrito que este fármaco es útil como coadyuvante de hipotensión controlada, técnica que habitualmente se emplea en este tipo de cirugía para disminuir el sangrado. Nuestros resultados corroboran lo publicado por otros autores, por lo que pensamos que la clonidina es un fármaco útil en este tipo de intervenciones, disminuyendo el sangrado quirúrgico, sin producir efectos secundarios clínicamente relevantes.

rante la anestesia. A comienzos del siglo XX, tras reemplazar el éter al cloroformo, que era el agente anestésico más utilizado, la medicación preanestésica con un agente anticolinérgico y un opiáceo tuvo rápidamente aceptación (el fármaco anticolinérgico reducía las secreciones, y el opiáceo reducía la irritabi-

lidad refleja y las alteraciones metabólicas que se producían durante la intubación). La introducción del tiopental, la tubocuramina y el halotano en los años 40 y 50 hizo que la inducción fuera más suave, la anestesia más «ligera» y la recuperación más rápida. Los efectos secundarios de la anestesia se redujeron con la premedicación de rutina con morfina y atropina o papaverina y escopolamina.

(\*) Resumen de un apartado de la tesis doctoral titulada «Análisis de la utilización de clonidina en la premedicación anestésica», presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Palabras clave: Farmacología: clonidina. Anestesia: premedicación. Cirugía: microcirugía de oído medio

Fecha de recepción: Diciembre 1998.

En 1955, BEECHER afirmó que eran dos los objetivos generales de la premedicación: lograr que el paciente llegue a quirófano tranquilo, descansado y sereno y disminuir en la medida de lo posible los riesgos de la cirugía y de la anestesia.

Como las complicaciones cardiovasculares y las debidas a la anestesia han disminuido hoy en día, la preparación psicológica del paciente ha ganado una importancia mayor. Así, actualmente el principal objetivo de la premedicación es aliviar el miedo y la ansiedad a través de la visita preoperatoria del anestesiólogo (2).

## II. *Premedicación. Justificación*

La premedicación o medicación preanestésica, abarca a un grupo de medicamentos administrados previamente a la inducción de la anestesia general o locorreional antes de la llegada al quirófano (3).

Durante varios decenios, la premedicación ha jugado un papel indispensable en razón de los problemas ligados a la técnica anestésica (ausencia de relajantes) y a los fármacos anestésicos disponibles (éter, ciclopropano, etc.).

En sus orígenes, la premedicación perseguía sobre todo la potenciación de los fármacos anestésicos, poco potentes o poco manejables, y la prevención de la estimulación neurovegetativa ligada a la anestesia o cirugía.

La introducción de los fármacos anestésicos modernos ha hecho desaparecer las justificaciones originales de la premedicación. Sin embargo se ha mantenido como un ritual, siendo considerada todavía como la finalidad o la justificación de la visita preanestésica.

Si la importancia práctica de la premedicación se ha reducido progresivamente, los conocimientos farmacológicos han mejorado, permitiendo una elección razonada y personalizada de la premedicación (4).

Los principales objetivos que se persiguen con la premedicación antes de la intervención quirúrgica hoy en día, son el alivio de

la ansiedad, inducción de sedación, producción de amnesia, disminuir el riesgo de aspiración gástrica, proporcionar analgesia, prevención de náuseas y vómitos en el postoperatorio, profilaxis de la infección quirúrgica y del tromboembolismo pulmonar y el control de las secreciones orales (5).

Las situaciones clínicas y los pacientes en los que la premedicación no está indicada (de forma relativa o absoluta) son: anestesia ambulatoria, presencia de patología intracraneal, alteraciones del nivel de conciencia, insuficiencia respiratoria crónica severa, hipovolemia, en pacientes ancianos y lactantes.

El período preoperatorio puede representar una experiencia emocional intensa, fuente de aprehensión o ansiedad (6). La ansiedad se define como un estado emocional desagradable que acompaña a un peligro real o supuesto. Dos componentes pueden ser individualizados en la ansiedad preoperatoria: la ansiedad ligada a la experiencia quirúrgica (ansiedad de estado) que es limitada en el tiempo, y el rasgo de ansiedad, que es un componente constitucional permanente de la personalidad del paciente.

La aprehensión es el resultado complejo de una angustia latente ligada a la pérdida de conciencia impuesta por el anestesiólogo y a temores asociados a la enfermedad y a la intervención. La ansiedad puede inducir síntomas somáticos variados: cambios cardiovasculares (taquicardia, hipertensión arterial, etc.), cambios respiratorios (disnea, sensación de ahogo), cambios neurovegetativos (boca seca, disuria), cambios neuropsíquicos (alteraciones del sueño, sensación de fatiga, cambios del comportamiento).

Sin embargo, motivando al paciente, la ansiedad puede permitir obtener su cooperación eficaz en la preparación para la intervención. Por ejemplo, el período preoperatorio puede ser una ocasión para dejar de fumar.

La visita preanestésica, por el diálogo que favorece, permite disminuir la aprehensión del paciente (7, 8). Éste podrá expresar sus temores y plantear preguntas al anestesiólogo que informará de manera sencilla y completa al enfermo. La preparación psicológica tiene un efecto tranquilizante no farmacológico, cuya importancia ha sido demostrado en trabajos ya clásicos (9, 10). Al término de la visita preanestésica, el anestesiólogo podrá decidir si una premedicación es necesaria y elegir el medicamento, su horario y la vía de administración.

En los últimos años ha surgido un nuevo grupo de fármacos en la premedicación que pretende que la respuesta hemodinámica del paciente durante la cirugía y la anestesia sea más estable. Estos son los agonistas alfa2 adrenérgicos cuyo prototipo es la clonidina.

### III. Clonidina

#### Historia

La clonidina fue sintetizada en 1962 por STALE, y la primera publicación relacionada con sus propiedades farmacológicas se debió a HOEFKE y KOBINGER en 1966 (11). En 1972 se introdujo su utilización como antihipertensivo, pero su uso fue restringido debido a la xerostomía y sedación que producía. Estas propiedades sumadas a otros atributos hicieron que comenzara a utilizarse en anestesia demostrándose posteriormente que reducía el requerimiento anestésico perioperatorio (12).

La idea del uso de la clonidina como agente anestésico coadyuvante surgió en 1976, cuando BRODSKY y BRAVO observaron durante el postoperatorio una crisis hipertensiva tras la suspensión brusca de la terapia con clonidina en el preoperatorio. Este hecho provocó que, en 1979, KAUKINEN y cols., mantuvieran la medicación con clonidina durante todo el perioperatorio observando que no solo se evitaban las crisis hipertensivas sino que lograban mayor estabilidad hemodinámica.

#### Farmacocinética

La clonidina es una sustancia de estructura imidazolinica cuya fórmula química es el monoclóhidrato de 2-(2,6-dicloro-fenilamino)-2-imidazolina o clóhidrato de 2,6 dicloro-N-(imidazolina-2-iliden)-anilina, con fórmula molecular es C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>HCl. Su aspecto es el de un polvo blanco, inodoro, cristalino y de sabor amargo. El peso molecular de la clonidina es de 230,10 y del clóhidrato de clonidina de 266,56 (13).

La clonidina se absorbe bien tras su administración oral. La biodisponibilidad después de la administración crónica es aproximadamente del 65%. Es muy soluble en lípidos y penetra fácilmente en el SNC.

La unión a proteínas es de baja a moderada (del 20% al 40%). Casi la mitad de una dosis oral de clonidina es degradada en el hígado (50%), pero ninguno de los metabolitos tiene una actividad farmacológica significativa. La vida media de la clonidina está comprendida en un intervalo entre 12 a 16 horas si la función renal es normal, y hasta de 41 horas si existe disfunción renal.

#### Mecanismo de acción

La clonidina está considerada como el prototipo de los agonistas parciales del receptor  $\alpha_2$  adrenérgico, aunque a dosis elevadas también tiene afinidad por los receptores  $\alpha_1$  (10). Tras activar este receptor produce una inhibición de la liberación de noradrenalina en la sinapsis, con lo que la concentración del neurotransmisor disminuye produciéndose finalmente una disminución de la transmisión noradrenérgica central. En cuanto a la farmacodinámica, en el sistema cardiovascular la clonidina produce hipotensión, bradicardia y mejora de la circulación coronaria entre otros efectos. En el sistema nervioso central produce sedación, analgesia y en el sistema neuroendocrino disminución de la liberación de ACTH en respuesta a situaciones de estrés y del cortisol plasmático. También disminuye el incremento de catecolaminas que se produce durante la cirugía y anestesia.

Todos estos efectos son de gran interés de cara al manejo del paciente que va a ser sometido a cirugía y anestesia.

#### Indicaciones

Las indicaciones de la utilización de la clonidina hasta ahora incluyen su uso como antihipertensivo, en el tratamiento y prevención del síndrome de abstinencia a opiáceos, en el tratamiento de la migraña o de los síntomas vasomotores de la menopausia, etc. Hasta un total de 42 indicaciones se han recogido con su utilización. Pero a la vista de los efectos farmacodinámicos expuestos la clonidina ha sido utilizada con buenos resultados durante la anestesia. Así, como premedicación vía oral antes de la anestesia general, se ha descrito que la clonidina provoca mayor estabilidad hemodinámica, atenuando el pico hipertensivo que se produce tras intubación endotraqueal, disminuye el consumo de fármacos anestésicos, con lo que los tiempos de recuperación postanestésica son menores, disminuye la respuesta hormonal a la cirugía y como coadyuvante de hipotensión controlada disminuye los requerimientos de isoflurano para conseguirlo. También ha sido utilizada en anestesia locorregional en administración única o asociada a anestésicos locales y opiáceos con buenos resultados analgésicos; en el tratamiento del dolor postoperatorio se ha utilizado por diferentes vías de administración con buena respuesta analgésica y desde las descripciones de COOMBS en 1985 en pacientes oncológicos, ha sido utilizada en el tratamiento del dolor crónico de forma satisfactoria.

Por lo tanto, y a la vista de los buenos resultados en la utilización de la clonidina durante la anestesia, ¿estaríamos ante una nueva indicación en la utilización del fármaco? Ésta sería: la premedicación oral con clonidina durante la anestesia general.

#### Objetivos

1. Analizar la repercusión hemodinámica de la administración de clonidina durante el

preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de los pacientes premedicados vía oral con este fármaco. Será un objetivo de particular interés el análisis de las variaciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca tras las maniobras de laringoscopia e intubación endotraqueal. Asimismo se evaluará la incidencia de efectos cardiovasculares adversos (hipotensión y bradicardia) en los enfermos tratados y su repercusión clínica.

2. Verificar si la clonidina disminuye los requerimientos de fármacos anestésicos durante la administración de la anestesia general.

3. Investigar si la clonidina posee efecto sedante y ansiolítico, efectos ambos beneficiosos en la premedicación de pacientes que van a ser sometidos a cirugía.

4. Para valorar los efectos y la eficacia de la clonidina se recogerá la opinión que sobre la premedicación tienen el cirujano, el anestesiólogo y el paciente.

5. Valoración de la influencia del tratamiento con clonidina en el sangrado intraoperatorio en cirugía de oído medio. El control adecuado de la hemorragia contribuiría a mejorar las condiciones del campo quirúrgico para el cirujano.

6. Definir el papel que puede tener la clonidina como coadyuvante en la producción de hipotensión controlada con isoflurano. Se valorará el perfil hemodinámico intraoperatorio y el consumo de isoflurano en la anestesia general para cirugía de oído.

#### Material y métodos

El estudio fue diseñado de forma prospectiva, aleatorizada y a doble ciego en pacientes sometidos a cirugía otorrinolaringológica bajo anestesia general. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Princesa de España de Jaén, comprobando que cumplía con los requisitos éticos vigentes. Todos los enfermos fueron informados y se recibió consentimiento por escrito. El tiempo de desarrollo del estudio abarcó desde enero

de 1997 hasta diciembre de 1997, siendo incluidos en el protocolo un total de 42 pacientes. Los enfermos fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos: los pacientes del grupo clonidina recibieron 300 mcg de clonidina vía oral, y los del grupo placebo recibieron una cápsula con placebo, noventa minutos antes de la llegada a quirófano.

Se excluyeron del estudio los pacientes con edad menor de 18 años, trastornos psíquicos graves, enfermos de riesgo anestésico-quirúrgico ASA IV, pacientes con disfunción ventricular, hepática, renal o hematológica, enfermos drogodependientes, pacientes en tratamiento con IMAO, enfermos con hipersensibilidad a alguno de los fármacos incluidos en el estudio, pacientes con presión arterial no controlada en el examen preanestésico (presión arterial sistólica >160 mm Hg y/o presión arterial diastólica >90 mm Hg), o frecuencia cardíaca basal en el electrocardiograma menor de 50 latidos por minuto. En la visita preoperatoria, además de explicar las características del estudio a los pacientes y de solicitar el consentimiento informado, se valoró el estado de ansiedad previo a la premedicación con el test de ansiedad de estado STAI/AE (State Trait Anxiety Inventory) (14) (Tabla I). Este test valora con mayor eficacia el grado de ansiedad ligado directamente a la intervención que el test de ansiedad de rango (STAI A/R) que define mejor la ansiedad asociada a la personalidad del paciente. El cuestionario se compone de 20 ítems que son valorados desde 0 a 3 (0 nada, 1 algo, 2 bastante y 3 mucho). De las 20 preguntas, once exploran el estado de nerviosismo del paciente y nueve el estado de tranquilidad del enfermo. Se valoró como «nerviosismo pre» la suma de los 11 ítems previamente a la administración de la premedicación y «nerviosismo post» la suma tras la administración de la misma. Como «tranquilidad pre» se recogió la suma de los 9 ítems antes de recibir la premedicación y «tranquilidad post» después de su administración.

**Tabla I. Test de ansiedad de estado (STAI A/E)**

Test STAI A/E
1. Me siento calmado.
2. Me siento seguro.
3. Estoy tenso.
4. Estoy contrariado.
5. Me siento cómodo (estoy a gusto).
6. Me siento alterado.
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras.
8. Me siento cansado.
9. Me siento angustiado.
10. Me siento confortable.
11. Tengo confianza en mí mismo.
12. Me siento nervioso.
13. Estoy desasosegado.
14. Me siento muy atado, como oprimido.
15. Estoy relajado.
16. Me siento satisfecho.
17. Estoy preocupado.
18. Me siento aturdido y sobreexcitado.
19. Me siento alegre.
20. En este momento me siento bien.

En sombreado, ítems que examinan el estado de tranquilidad, y en blanco, los que exploran el estado de nerviosismo.

A la llegada a quirófano también se valoró el grado de sedación de los enfermos según la escala de sedación de Ramsay: esta escala tiene 6 valores, desde el paciente ansioso al paciente que no responde a un toque nasopalpebral ligero.

Se monitorizó continuamente el electrocardiograma y la frecuencia cardíaca, y la presión arterial fue medida con un método oscilométrico automático cada 5 minutos durante toda la intervención y en los tiempos de estudio. También fue monitorizada la saturación de oxígeno de forma continua. Se monitorizó el bloqueo neuromus-

cular mediante un estimulador de nervio periférico, colocando dos electrodos sobre la piel del antebrazo, a lo largo del trayecto del nervio cubital. El patrón de estimulación fue la serie de cuatro impulsos (TOF). El método anestésico fue estándar para todos los pacientes. La inducción anestésica se realizó con fentanilo a dosis de 1-2 mcg/kg y propofol a dosis de 1,5-2 mg/kg según necesidades para inducir la anestesia. Tras la administración de succinilcolina a dosis de 1,5 mg/kg, se intubó al paciente, manteniendo al enfermo en ventilación mecánica con una mezcla de O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O 35/65% y un volumen tidal de 10 ml/kg y frecuencia respiratoria de 10-12 por minuto. En la cirugía funcional esta concentración se elevó al 50/50% cuando se recolocó el tímpano, para evitar aumento de presión en la cavidad timpánica.

En los enfermos sometidos a estapedectomía, miringoplastia y cirugía funcional en general se realizó una infiltración con vasopresina (desmopresina acetate, minirin Ferring, a dosis de 1,6 mcg en un volumen de 2 ml) en la pared del conducto auditivo externo en cuatro puntos, al nivel donde acaba la zona cartilaginosa y comienza la ósea. Esta medida junto con la posición proclive de la mesa de quirófano (15°) pretendía disminuir el sangrado durante la intervención.

El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano desde 0,5 vol% con incrementos de 0,2% según necesidades, fentanilo en bolos de 1-2 mcg/kg según requerimientos y atracurio a dosis de 0,4 mg/kg la primera dosis y 0,2 mg/kg las siguientes cuando se apreció una respuesta evidente de aducción del pulgar en respuesta al cuarto estímulo de la serie de cuatro.

El isoflurano se suspendió al inicio de la sutura retroauricular en la cirugía radical, al reponer el tímpano en la estapedectomía y al colocar la esponja de gelita sobre el neoinjerto en la miringoplastia. La administración de N<sub>2</sub>O fue suspendida al finalizar la sutura cutánea en la cirugía radical y tras la colocación del apósito intracanal en la cirugía funcional.

Se utilizó neostigmina a dosis de 25 mcg/kg asociada a atropina a dosis de 0,01 mg/kg para revertir la curarización residual y naloxona en bolos de 0,08 mg según necesidades, para revertir los efectos de los opiáceos. Ambos fármacos se utilizaron según criterio del anestesiólogo. La extubación se realizó en todos los casos en el quirófano. La hipotensión se trató con efedrina a dosis de 10 mg según necesidades y administración de cristaloides (carga de 200-300 ml de ringer lactado). Cuando se produjo bradicardia (FC menor de 50 latidos minuto) se administró atropina a dosis de 0,01 mg/kg.

Se persiguió la realización de una hipotensión controlada, con los valores de presión arterial lo más elevados posible, que fueran compatibles con un campo quirúrgico sin sangrado. Para ello se administraron dosis crecientes de isoflurano (hasta 1,5 vol%). En caso de aumento de presión arterial o frecuencia cardíaca se administró un bolo de 1-2 mcg/kg de fentanilo. Si no se conseguía a pesar de las dos medidas anteriormente expuestas un campo exangüe se administró urapidilo a dosis de 0,3 mg/kg en inyección iv lenta. Se consideró como límite inferior de la presión arterial media que no debía ser sobrepasado el valor de 60 mm Hg.

#### *Valoración de parámetros en estudio*

Se recogieron las variables biológicas (edad, sexo, peso), tiempos de anestesia y cirugía y riesgo anestésico quirúrgico, según las clases del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA): desde clase I: paciente sano, a clase IV: paciente con una enfermedad sistémica incapacitante, que supone una amenaza constante para su vida. También se recogieron los diagnósticos e intervenciones de todos los enfermos codificados según la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9). Como valoración del estado hemodinámico se midieron las presiones arteriales sistólica y diastólica así como la frecuencia cardíaca en los siguientes tiempos en ambos grupos: en la consulta

de preanestesia, a la llegada a quirófano, tras la inducción anestésica, inmediatamente tras la intubación, tres minutos tras intubación, un minuto tras incisión quirúrgica, cada 10 minutos tras el inicio de la intervención, tres minutos tras extubación, a las 8 y a las 24h tras finalizar la cirugía. Se recogió el consumo de fármacos anestésicos durante la intervención: las dosis de propofol, fentanilo, isofluorano, succinilcolina, atracurio, naloxona y prostigmina. El consumo de isofluorano se calculó como la suma de las concentraciones inspiratorias administradas multiplicadas por el tiempo de administración de cada una y dividido todo ello por el tiempo total de exposición al isofluorano (vol%). Asimismo, se recogió el consumo de fármacos vasoactivos (efedrina, atropina y urapidilo) y la hidroterapia iv administrada durante la intervención. Se recogió también la opinión que sobre la premedicación tenían el anestesiólogo, el cirujano y el paciente. Al finalizar la intervención el anestesiólogo registró en la hoja de recogida de datos su opinión acerca de la premedicación administrada al paciente, expresando si el compuesto utilizado era clonidina o placebo, ya que desconocía el contenido de la cápsula que el enfermo había tomado. Al cirujano se le preguntó sobre las características del campo quirúrgico, calificándolas como excelentes, buenas o malas. Por último, se preguntó al paciente si consideraba que el fármaco le había proporcionado ayuda respecto a la intervención, valorándolo como si o no. También en este apartado del trabajo, para evaluar los efectos de la información preanestésica, el anestesiólogo y una enfermera de quirófano realizaron una visita preoperatoria al paciente. El anestesiólogo informaba de todo lo relacionado con la anestesia general, monitorización, características del estudio, tipo de analgesia en el postoperatorio (con bomba de analgesia controlada por el paciente, PCA), utilización de la Escala Analógico Visual (VAS) de medición del dolor postoperatorio y los problemas más comunes tras

la anestesia general, así como responder a todas las preguntas del paciente.

La enfermera por su parte informaba sobre todo lo relacionado con la cirugía, el entorno del quirófano, el personal, el apósito quirúrgico, etc.. Al día siguiente de la intervención se le preguntó al paciente sobre qué valoraba más: si la información preanestésica, la cápsula administrada o ambas.

La evaluación del sangrado quirúrgico en el campo operatorio se realizó cada 10' desde el inicio de la intervención por el cirujano y su ayudante, con la ayuda de una escala numérica de 4 valores: 0: Sangrado nulo, condiciones quirúrgicas excelentes; 1: Sangrado mínimo, que requiere aspiración esporádica que no impide el trabajo del cirujano; 2: Sangrado difuso, que dificulta la intervención y requiere aspiraciones repetidas; 3: Sangrado abundante y/o permanente que no se puede compensar por la aspiración continua (15).

También fueron recogidos los tiempos de recuperación anestésica, medidos desde el final de la administración del óxido nitroso hasta los siguientes tiempos: (i) de apertura de ojos (tiempo en que abre el paciente los ojos con una orden verbal), (ii) de extubación, (iii) tiempo en que dice su nombre con claridad, (iv) dice su edad y (v) dice su fecha de nacimiento.

El grado de bloqueo neuromuscular se valoró midiendo el tiempo en minutos que transcurría entre la administración del relajante no despolarizante y la contracción evidente del dedo pulgar en respuesta al cuarto estímulo (esto equivale aproximadamente a un cociente T<sub>4</sub>, entre la primera y la cuarta respuesta, del 75% es decir, un bloqueo residual mínimo).

La intensidad del dolor postoperatorio, medida con la escala analógico visual tras cirugía de oído se recogió en los siguientes tiempos: preoperatorio, a la hora de finalizar la intervención, a las 2 horas, a las 8 horas y a las 24 horas. El analgésico empleado para tratar el dolor postoperatorio fue el metamizol en régimen de PCA con los

siguientes parámetros: dosis de carga 1.000 mg, dosis de bolo 333 mg y tiempo de cierre 30 minutos.

Se recogieron el número de bolos demandados por el paciente y el número de bolos administrados por la bomba (Pain Management Provider PCA. Abbot®). Ambos son expresión directa de la magnitud del dolor postoperatorio.

#### Tratamiento estadístico de los datos

El análisis estadístico consistió en la estadística descriptiva de las distintas variables y posteriormente en la estadística inferencial a través de los contrastes de hipótesis. Los resultados se han expresado como la media +/- la desviación típica, en número de pacientes y en porcentajes dependiendo del tipo de variable.

El análisis estadístico que se ha realizado ha variado dependiendo de la naturaleza de las variables. En las variables cualitativas, cuando la variable predictora y la variable resultado fueron dicotómicas, los datos se analizaron mediante tablas de contingencia empleando el test de Chi<sup>2</sup> y el test exacto de Fisher.

En las variables cuantitativas, cuando la variable resultado era continua y la predictora era dicotómica, los datos se analizaron mediante el análisis de la varianza de un factor para comparar los valores medios obtenidos en cada grupo de tratamiento. Se ha utilizado este test, que no es más que una generalización del test de la t de Student, para evitar el problema de las comparaciones múltiples, comparando globalmente las variables a un error prefijado.

Previamente a la comparación de las medias se realizó la comprobación de la homogeneidad de sus varianzas mediante el test de Levene. Si se pretendía investigar la influencia de dos o más variables cualitativas sobre una variable cuantitativa, se utilizó el análisis de la varianza de doble vía. Si las dos variables medidas no eran independientes, se utilizó el test de la t de Student para muestras dependientes o apareadas. Si el número de sujetos en una com-

paración ha sido menor de 30 o las variables medidas no seguían una distribución normal, entonces se ha aplicado el test no paramétrico de Mann-Whitney para muestras independientes. Cuando la variable resultado y la predictora eran continuas, se analizaron los datos mediante regresión lineal, simple o múltiple según el número de variables predictoras.

El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa estadístico EPI INFO 5. El número de pacientes necesario con un error tipo I del 5% y una potencia del 80%, y considerando como significativa una diferencia de la presión arterial sistólica durante la intubación del 10% entre el grupo placebo y el grupo clonidina, habría sido de 51 enfermos. Sin embargo, el estudio se interrumpió antes de alcanzar esa cifra debido a que se encontró significación estadística con menos casos al realizar un estudio preliminar.

Como grado de significación estadística se consideró un error alfa inferior al 5% ( $p < 0,05$ ). La introducción en el ordenador de los datos se realizó mediante el programa Microsoft Excel 5.0 (Microsoft Office. Microsoft Corporation®), datos que posteriormente han sido analizados mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science).

#### **Resultados**

Cuarenta pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos: 21 recibieron placebo como premedicación y 19 clonidina antes de la intervención quirúrgica.

##### I. Variables biológicas y duración de cirugía y anestesia

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y clonidina en las variables edad (en años), sexo (número de varones y mujeres), peso (en kg), riesgo ASA (riesgo anestésico-quirúrgico; se refleja el promedio) y los tiempos de duración de la cirugía y de la anestesia (en minutos) (Tabla II).

**Tabla II. Variables biológicas y duración de cirugía y anestesia**

	Placebo	Clonidina	Valor de p
Edad	42,5 +/- 12,8	38,4 +/- 11,3	0.29
Sexo	9 varón 12 mujer	7 varón 12 mujer	0.7
Peso	78,1 +/- 12,7	73,1 +/- 14	0.23
ASA	1,61 +/- 0,5	1,36 +/- 0,4	0.15
T.º cirugía	41,4 +/- 16,1	41 +/- 11,9	0.30
T.º anestesia	81,3 +/- 20,1	75 +/- 31,5	0.92

Valores expresados como la media +/- desviación típica excepto en la variable sexo en la que se han especificado el número de varones o mujeres. La variable sexo se analizó a través de tabla de contingencia empleando el test de Chi cuadrado y el resto mediante análisis de la varianza.

## II. Diagnósticos e intervenciones

Los resultados en cuanto al diagnóstico de los pacientes y el tipo de intervención realizada (codificados según la CIE-9, clasificación internacional de enfermedades) se reflejan en las tablas III y IV.

Desde un punto de vista práctico agrupamos a los pacientes según el tipo de cirugía:

cirugía radical (incluye la radical mastoidea) y cirugía funcional (incluye el resto de las intervenciones). Los 12 pacientes del grupo de intervenciones n.º 2 corresponden al tipo radical. El resto de intervenciones son del tipo funcional. Estos dos grupos eran homogéneos en cuanto a tipo de incisión, agresividad, características del campo quirúrgico.

**Tabla III. Diagnósticos**

	1	2	3	4	5	6
Placebo	6	7	5	0	1	2
Clonidina	9	2	6	2	0	0
Total	15	9	11	2	1	2

Valores expresados en número de pacientes. Diagnósticos: 1: otosclerosis (387), 2: otitis media crónica colestatomatosa (385.3), 3: enfermedad adhesiva de oído medio (385.1), 4: otitis media crónica supurativa (382.3), 5: timpanoesclerosis que solo implica a la membrana timpánica (385.01) y 6: timpanoesclerosis (385). Diferencias no significativas aplicando el test de chi cuadrado (p=0,13).

**Tabla IV. Intervenciones**

	1	2	3	4	5	6
Placebo	9	9	1	0	1	1
Clonidina	11	3	1	1	1	2
Total	20	12	2	1	2	3

Valores expresados en número de pacientes. Intervenciones: 1: estapedectomía (19.19), 2: radical mastoidea (20.42), 3: timpanoplastia funcional tipo II (19.53), 4: timpanoplastia funcional tipo III (19.54), 5: miringoplastia (19.4) 6: timpanoplastia funcional tipo I (19.52). Diferencias no significativas empleando el test de chi cuadrado (p=0,13).

gico e incidencia de efectos secundarios. Analizando los datos en una tabla de contingencia aplicando el test exacto de Fisher, se comprobó que había pocos pacientes intervenidos de cirugía radical en el grupo clonidina, y a pesar de que no existían diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,06$ ), y dado que se trataba de dos tipos de cirugía diferentes, se tuvo en cuenta en la realización del resto del análisis estadístico

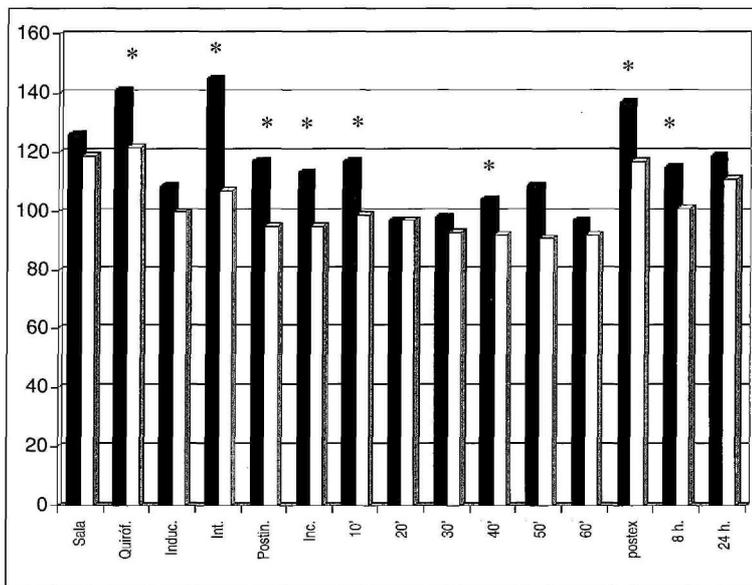
### III. Variables hemodinámicas

Se analizó la evolución de las variables hemodinámicas presión arterial sistólica (PAS),

presión arterial diastólica (PAD), y frecuencia cardíaca (FC) en los quince tiempos incluidos en el estudio. Los resultados se expresan en las figuras 1, 2 y 3.

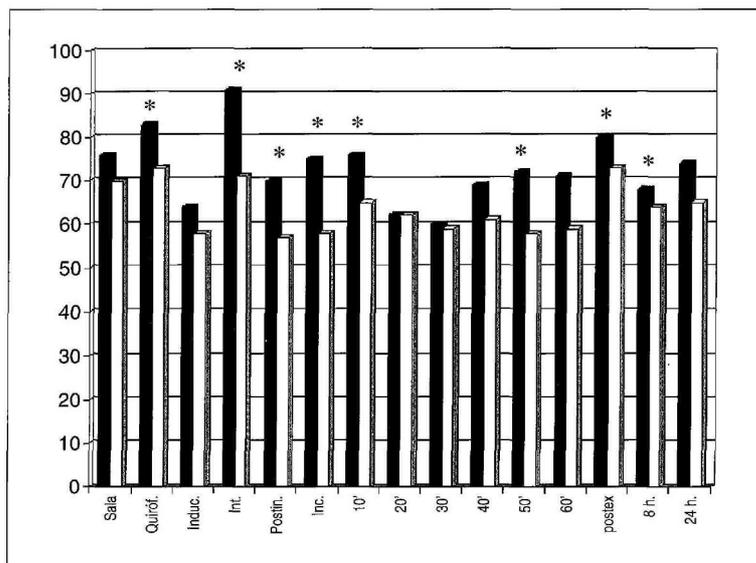
Al analizar los resultados destaca que la clonidina disminuía las cifras de PAS y PAD a la llegada a quirófano. También disminuían los valores de la PAS, PAD y FC en este grupo durante la intubación y en el tiempo postintubación (3' tras intubación), siendo menores en el grupo clonidina, atenuando la respuesta hiperdinámica que se producía tras la intubación endotraqueal. Además, el grupo premedicado con el fármaco no presentaba el incremento obser-

Figura 1.—Evolución temporal de la PAS



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

Figura 2.—Evolución temporal de la PAD



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

vado en el grupo placebo respecto a los valores basales de la PAS, PAD y FC. Durante la inducción anestésica, no había diferencias entre ambos grupos en cuanto a la PAS y PAD. Esto es importante ya que al ser la clonidina un fármaco antihipertensivo, podría producir una potenciación de los efectos hipotensores del inductor (propofol). La frecuencia cardíaca disminuía en este tiempo sin representar un efecto clínicamente relevante. La PAS, la PAD y la FC fueron menores en el grupo clonidina en el tiempo incisión; además la clonidina evitaba la taquicardia que se producía en el grupo placebo durante este tiempo. A los diez minutos de iniciada la intervención la PAS y la PAD eran menores en el grupo clonidina. Durante la extubación la

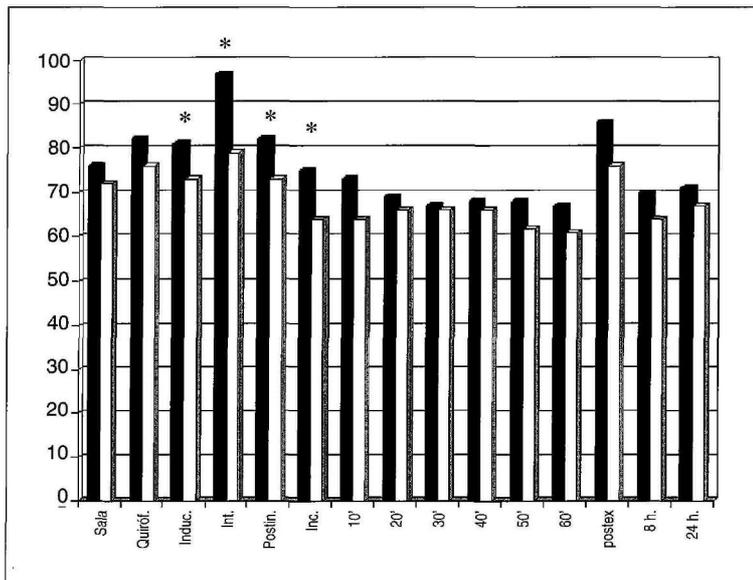
PAS y la PAD fueron menores en el grupo clonidina con lo cual la extubación se desarrolló de forma más estable. A las 8h de la cirugía fueron menores la PAS y la PAD en el grupo clonidina, pero hubo un descenso respecto a los valores basales estadísticamente significativo en ambos grupos. Debido a su efecto vasodilatador que podía mantenerse durante 8 a 12 horas, la PA era menor en estos pacientes pero no provocaba hipotensión clínicamente relevante. Dado que las intervenciones con incisión cutánea mayor, como son las de cirugía radical, son más agresivas, cabría preguntarse si fue el tipo de intervención y no el pretratamiento con clonidina el que determinó las cifras de presión arterial y frecuencia

cardíaca. Por ello, se analizó la influencia que el tipo de intervención y el tratamiento con clonidina tenían sobre la PAS, PAD y FC en el tiempo intubación, cuyos valores eran significativamente menores en el grupo clonidina, con un ANOVA de doble vía. A la vista de los resultados era el tratamiento con clonidina y no el tipo de intervención el determinante de que la PAS, PAD y FC fueran menores en este grupo respecto al grupo placebo. No había asociación entre ambas variables.

La hipertensión arterial ha sido otra de las variables recogidas en el estudio. Cinco pacientes del grupo placebo y nueve del grupo clonidina eran hipertensos, no encontrando

diferencias entre ambos grupos (analizado con el test exacto de Fisher el valor de  $p = 0.29$ ). Se estudió si el comportamiento hemodinámico de estos pacientes fue diferente respecto a los pacientes que no eran hipertensos. Para ello se investigó la influencia de la variable hipertensión arterial sobre la PAS intubación, que era significativamente menor en el grupo clonidina con un ANOVA de doble vía, encontrando que los pacientes hipertensos no presentaron un comportamiento diferente en la PAS tras la intubación que los no hipertensos, siendo la premedicación con clonidina la responsable del descenso de la presión arterial.

Figura 3.—Evolución temporal de la FAC



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

#### IV. Fármacos anestésicos

Se analizó el consumo de fármacos anestésicos durante la intervención: tanto los fármacos utilizados para mantener la anestesia como de los utilizados para revertir sus efectos. Las unidades empleadas en los diferentes fármacos fueron las siguientes: fentanilo (en mcg/kg/minutos de cirugía), isofluorano (vol%), propofol (en mg), atracurio (mcg/kg/minutos de cirugía x 10<sup>3</sup>), naloxona y prostigmina (se especifica si se utilizó). Los resultados se reflejan en la tabla V.

El consumo de fentanilo e isofluorano fue significativamente menor en los pacientes premedicados con clonidina, no encontrando diferencias en el resto de fármacos en estudio. Se analizó si el tipo de intervención (funcional o radical) influyó en el consumo de fármacos anestésicos para determinar si fue ésta y no el tratamiento con clonidina lo que determinó el empleo de estos fármacos (las intervenciones más agresivas, como la cirugía radical de oído, requieren habitualmente una administración mayor de fármacos anestésicos). Para ello se investigó mediante un ANOVA de doble vía la influencia de dos variables (clonidina y tipo de intervención) sobre los fármacos fentanilo e isofluorano cuyo consumo fue menor en el grupo clonidina. El

consumo de isofluorano fue significativamente menor en el grupo clonidina y no estuvo influenciado por el tipo de intervención. En cuanto al consumo de fentanilo, se apreció que el tipo de intervención y la utilización de clonidina fueron dos variables que influyeron en el menor consumo del opiáceo en el grupo clonidina, y además, ambas variables estaban relacionadas.

#### V. Fármacos vasoactivos e hidroterapia intravenosa

Se analizó también la utilización de fármacos vasoactivos durante la intervención. Éstos fueron efedrina y atropina como tratamiento de la hipotensión y bradicardia respectivamente, urapidilo como coadyuvante para producir hipotensión controlada y vasopresina utilizada por el cirujano en infiltración para disminuir el sangrado. Asimismo, se recogió la hidroterapia iv empleada durante la intervención

No había diferencias entre los grupos placebo y clonidina en la utilización de los fármacos efedrina, atropina y vasopresina. Sí existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de urapidilo, que fue menor en el grupo clonidina. En la hidroterapia empleada en ambos grupos tampoco existían diferencias.

Tabla V. Consumo de fármacos anestésicos

	Placebo	Clonidina	Valor de p
Fentanilo	0.21 +/- 0.1	0.14 +/- 0.05	*0.007
Isofluorano	1.01 +/- 0.2	0.63 +/- 0.1	*0.0001
Propofol	148.2 +/- 23.3	171.5 +/- 21.4	0.08
Atracurio	13.7 +/- 5.3	12.08 +/- 4.7	0.32
Naloxona	14	12	0.53
Prostigmina	15	15	0.42

Valores expresados como la media +/- desviación típica excepto en la variable sexo en la que se han especificado el número de varones o mujeres. La variable sexo se analizó a través de tabla de contingencia empleando el test de Chi cuadrado y el resto mediante análisis de la varianza.

#### VI. Dolor postoperatorio

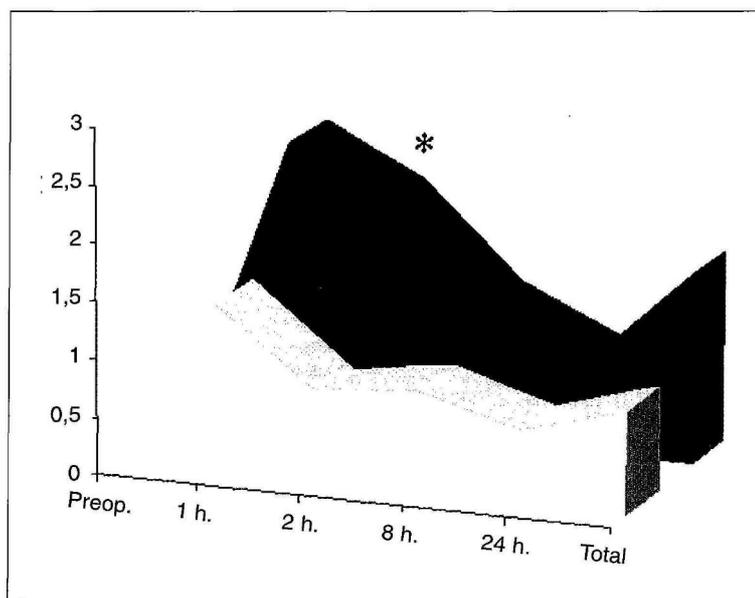
El dolor tras la intervención se midió utilizando la Escala Analógico Visual (VAS). Los resultados se expresan en la figura 4. El dolor fue menor dos horas después de la intervención en el grupo clonidina. Una variable que influye de forma determinante en el dolor postoperatorio es el tipo de intervención: este es mayor cuando la intervención es más agresiva y/o la incisión en la piel es mayor. Por ello se analizó la influencia sobre el dolor a las 2 horas de dos variables: clonidina y tipo de intervención, encontrando que fue el tipo de interven-

ción el que determinó la intensidad del dolor postoperatorio y no la administración de clonidina.

La cirugía radical, con una incisión cutánea mayor fue el grupo con dolor postoperatorio más intenso:  $2,2 \pm 1,4$  frente a  $0,9 \pm 1$  en la cirugía funcional.

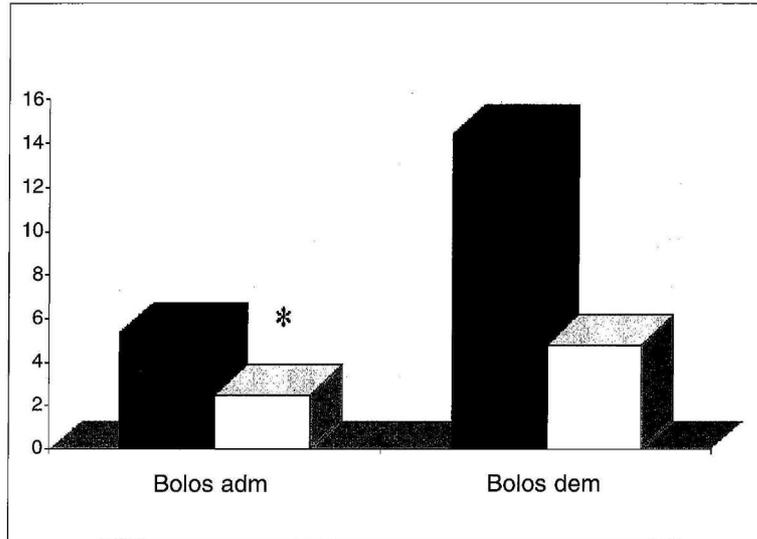
Otra forma de cuantificar el dolor, además de la medición del mismo con la escala analógico-visual, es el análisis de los bolos de analgésico demandados y administrados por la bomba de analgesia (analgesia controlada por el paciente PCA). Los resultados en cuanto a su consumo se reflejan en la figura 5. Encontramos que el número de bo-

Figura 4.-Dolor postoperatorio. Dolor según VAS



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

Figura 5.-Dolor postoperatorio. Consumo de analgésicos



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

los administrados fue menor en los pacientes tratados con clonidina.

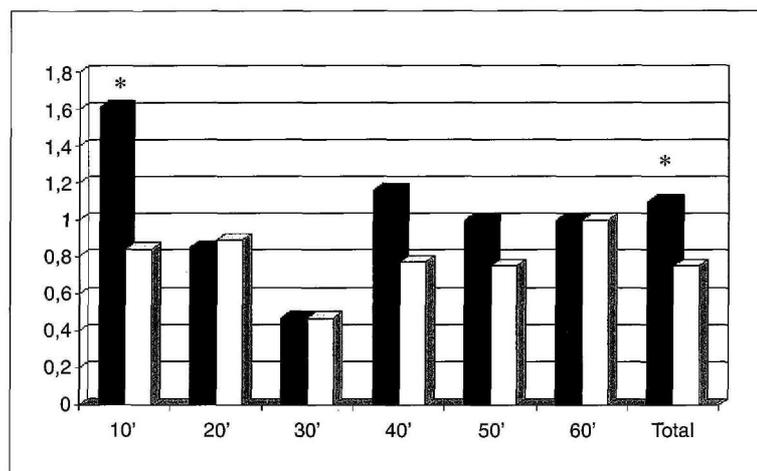
Al relacionar el tipo de intervención y el tratamiento con clonidina con los bolos administrados y demandados por el paciente comprobamos que al igual que sucedió con el dolor postoperatorio, fue el tipo de intervención el que determinó el consumo de analgésicos y no el tratamiento con clonidina. Por lo tanto, el tipo de intervención actuó como variable de confusión al relacionar el pretratamiento con clonidina con el dolor postoperatorio y el consumo de analgésicos.

#### VII. Sangrado quirúrgico

El sangrado se evaluó utilizando una escala desde 0 hasta 3. Los resultados se reflejan en la figura 6. El sangrado total y a los diez minutos de iniciada la intervención fueron menores en los enfermos premedicados con el fármaco.

Al investigar la influencia que otros factores podían tener sobre estos resultados, encontramos que el empleo de clonidina fue el que provocó una disminución del sangrado y no la utilización de vasopresina, el tipo de intervención o si se trataba o no de una reintervención.

**Figura 6.—Evolución temporal del sangrado quirúrgico**



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

**VIII. Efectos secundarios**

Se ha recogido el número de pacientes que han tenido alguno de los efectos secundarios que se reflejan en la tabla VI durante el postoperatorio.

No había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos secundarios en los dos grupos de estudio. Dado que un tipo de cirugía, la funcional, se asociaba con más frecuencia a una mayor incidencia de náuseas y vómitos y mareo en el postoperatorio, se relacionaron estos efectos secundarios con el tipo de intervención, encontrando que el tipo de intervención no influyó en la incidencia de los efectos secundarios mareo, náuseas o vómitos.

**IX. Sedación, calidad de inducción y tiempos de recuperación postanestésica**

La sedación del paciente a la llegada a quirófano se valoró mediante la escala de Ram-

say (valores de 1 a 6). La calidad de inducción se valoró con una escala de 1 a 4 (se refleja el promedio). Se evaluó la recuperación postanestésica midiendo el tiempo en que el paciente abría los ojos, tiempo de extubación y tiempos en que el paciente decía correctamente su edad, nombre y fecha de nacimiento en minutos. Los resultados se reflejan en la tabla VII.

La sedación fue mayor en los pacientes premedicados con clonidina, no encontrando diferencias en la calidad de inducción entre los dos grupos. Los tiempos de recuperación postanestésica fueron menores en el grupo clonidina. Se investigó la influencia del tipo de intervención sobre los tiempos de recuperación, no hallando relación entre ambas variables. Por lo tanto, fue la clonidina la que provocó un menor tiempo de recuperación, en relación con el menor consumo de fármacos anestésicos durante la cirugía.

**Tabla VI. Efectos secundarios**

	Placebo	Clonidina	Valor de p
Hipotensión intraoperatoria	3	5	0,62
Bradicardia intraoperatoria	8	9	0,61
Hipotensión postoperatoria	1	0	0,52
Hipertensión postoperatoria	1	0	0,52
Epigastralgia	1	0	0,52
Mareo	6	9	0,18
Náuseas y vómitos	6	5	0,57
Retención urinaria	1	1	0,73
Sequedad de boca	4	7	0,18
Somnolencia excesiva	0	1	0,47

Valores expresados en números absolutos. Se analizaron los datos mediante tablas de contingencia aplicando el test exacto de Fisher.

**Tabla VII. Sedación, calidad de inducción y tiempos de recuperación**

	Placebo	Clonidina	Valor de p
Sedación	2.09 +/- 0.3	2.42 +/- 0.6	*0.02
Calidad de inducción	1.33 +/- 0.4	1.05 +/- 0.6	0.24
Tiempo apertura de ojos	16.4 +/- 2.2	12.8 +/- 7.8	*0.05
Tiempo de extubación	17.4 +/- 2.6	13.3 +/- 7.7	*0.02
Tiempo de nombre	19.9 +/- 3.7	14.9 +/- 8	*0.01
Tiempo de edad	20.1 +/- 4.1	14.9 +/- 8	*0.01
Tiempo de fecha	20.1 +/- 4.1	14.9 +/- 8	*0.01

Valores expresados como la media +/- desviación típica. El estudio estadístico se realizó con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las variables sedación y calidad de inducción, y con el análisis de la varianza para los tiempos de recuperación. \*p<0,05.

35

#### X. Ansiedad

Los niveles de ansiedad se valoraron con el test de ansiedad de estado (STAI A/E) previamente a la administración de la clonidina, y después de ésta, para evaluar si la clonidina disminuye la ansiedad provocada por el estrés quirúrgico.

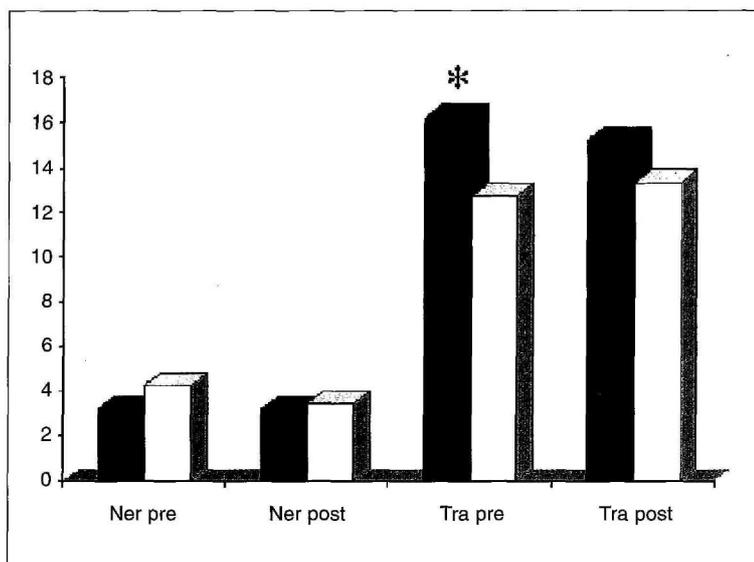
Se analizaron los valores promedio de la suma de los ítem de nerviosismo (pre y post administración de la premedicación) y de

tranquilidad (figura 7). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre placebo y clonidina respecto a la ansiedad, salvo para la variable tranquilidad preoperatoria que fue independiente de la aplicación de clonidina.

#### XI. Opinión sobre la premedicación

El anestesiólogo, a través de la valoración de la hemodinámica, consumo de anestésico

Figura 7.-Ansiedad



Valores de las medias en el grupo placebo (en negro) y en el grupo clonidina (en blanco). \*  $p < 0,05$  al comparar las diferencias entre las medias.

cos, sedación etc. durante la intervención detectó con frecuencia a los pacientes que estaban premedicados con clonidina, lo que quiere decir que estos efectos son llamativos. También el cirujano identificó un campo quirúrgico con menor sangrado en los pacientes que habían recibido clonidina. El efecto sedante de la clonidina y el efecto placebo del grupo al que no se le administró el fármaco fue identificado por los pacientes de forma similar; sin embargo en ambos grupos la visita se valoró como muy positiva en el 94% de los casos y la premedicación en el 54%.

#### XII. Tiempos de recuperación de la función neuromuscular

Se estudió el tiempo que transcurría entre la administración de atracurio y la aparición de la cuarta respuesta de la serie de cuatro (Tiempo 1) y entre la segunda dosis de atracurio y la aparición de dicha respuesta (Tiempo 2). No había diferencias en cuanto a los tiempos de recuperación de la función neuromuscular entre ambos grupos; tiempo 1:  $38.7 \pm 6.3$  placebo vs  $39.3 \pm 6$  clonidina ( $p=0,7$ ); tiempo 2:  $47.2 \pm 6.7$  placebo vs  $45.2 \pm 7.8$  clonidina ( $p=0,6$ ).

### Discusión

Una dosis única de 300 mcg de clonidina administrada vía oral antes del inicio de la cirugía atenúa el incremento de la presión arterial sistólica y diastólica asociados a la laringoscopia e intubación endotraqueal. La estabilidad hemodinámica durante la intervención es mayor y provoca una disminución de las necesidades de fármacos anestésicos durante la cirugía. La clonidina se ha mostrado como un fármaco coadyuvante útil en la producción de hipotensión controlada, disminuyendo el sangrado en el campo quirúrgico.

El estudio que hemos realizado, prospectivo, aleatorizado y a doble ciego analiza y confirma los resultados de diversos autores recogidos en la literatura (16-19).

### Hemodinámica

La premedicación con clonidina desplaza las variables hemodinámicas basales a valores más bajos y la disminución del tono simpático que produce tiene efectos beneficiosos en el corazón isquémico al reducir la frecuencia cardíaca y alterar mínimamente la presión de perfusión coronaria y la función sistólica del miocardio. Las variables más afectadas tras la administración de clonidina son la frecuencia cardíaca y la presión arterial (20).

La acción inhibidora que la clonidina ejerce en las estructuras catecolaminérgicas a nivel del sistema nervioso central juega un papel importante en el mantenimiento y ajuste de la presión arterial, relacionada estrechamente con el nivel de la actividad simpática basal.

La bradicardia es un efecto de la clonidina producido por dos mecanismos diferentes. Uno de tipo central con activación de los receptores  $\alpha_2$  que disminuyen el tono simpático periférico con un aumento del tono vagal, y otro por estimulación de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos periféricos, disminuyendo la liberación de noradrenalina desde la terminación nerviosa hacia la vasculatura, y el

tono simpático periférico hacia el corazón (21, 22).

Al igual que en otros estudios, los pacientes premedicados con clonidina permanecieron más estables que el grupo control durante las maniobras de laringoscopia e intubación. Así los valores de la PAS se incrementaron (14,1%,  $p < 0,05$ ) respecto a los valores basales en el grupo placebo, e igual sucedió con la PAD (16,5%,  $p < 0,05$ ). Por el contrario los valores de la PAS y PAD no se modificaron con respecto a los valores basales en los enfermos tratados con clonidina.

La frecuencia cardíaca aumentó un 16,4% ( $p < 0,05$ ) en el grupo placebo, sin tener cambios en el grupo clonidina. GHIGNONE también encuentra que la clonidina protege del incremento de la presión arterial y frecuencia cardíaca que se produce en el grupo placebo tras la intubación (aumento del 22,9% PAS, del 23,8% PAD y del 20% FC,  $p < 0,05$ ) (23).

Estos efectos son muy importantes ya que el aumento de la FC y de la presión arterial asociados a la laringoscopia e intubación durante la anestesia general pueden provocar episodios de isquemia en pacientes con reserva vascular coronaria disminuida (16, 18, 23).

El riesgo de hipotensión y de bradicardia que puede surgir tardíamente (ya que la vida media de la clonidina es de 12-16 horas), no ha sido evaluado por todos los autores que han trabajado con la clonidina en premedicación anestésica vía oral (18, 24).

En otras publicaciones la presión arterial era significativamente más baja en el grupo clonidina en la sala de despertar, con una incidencia elevada de bradicardia (17). BERNARD afirmó que este riesgo es máximo de 2 a 5 horas después de la toma oral de clonidina y en toda la fase de despertar (8 horas de media) (20). En nuestro estudio los pacientes premedicados con clonidina tuvieron un descenso de la PAS y de la PAD a las 8 horas (15,4% y 10,1%,  $p < 0,05$ ), aunque este descenso no fue clínicamente relevante.

En cuanto a la incidencia de hipotensión y bradicardia durante el estudio no hubo diferencias entre los dos grupos; ninguno de los efectos reseñados fue clínicamente importante, cediendo bien con tratamiento. Las intervenciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de la hipotensión y bradicardia (efedrina, fluidoterapia y atropina), fueron similares entre los grupos de estudio.

Al margen de la hipotensión y de la bradicardia el resto de los efectos secundarios fueron similares entre los dos grupos. La sequedad de boca, que ha sido un efecto secundario descrito frecuentemente tras la administración de clonidina, tuvo una incidencia del 17,5% frente al 10% del grupo placebo, sin existir diferencias significativas entre los dos grupos ( $p=0,18$ ). GHIGNONE refiere que la mayoría de los pacientes premedicados en su estudio tenían sequedad de boca tras la administración oral de clonidina (23).

No se observaron diferencias en los parámetros hemodinámicos entre los pacientes hipertensos y no hipertensos, aunque hay autores que han descrito que los pacientes con hipertensión arterial leve o moderada tratados con clonidina tienen una mayor estabilidad hemodinámica durante la intervención, si bien consideran necesarios estudios más extensos para poder administrarla a pacientes con hipertensión severa o hipertensión no controlada que sean sometidos a cirugía urgente (25).

#### Reducción del consumo de fármacos anestésicos

Existen datos claros del papel que los receptores  $\alpha_2$  agonistas desempeñan en la transmisión del mensaje nociceptivo (26). La clonidina, al disminuir los requerimientos analgésicos, reduce la dosis de opiáceos y con ello los efectos adversos de estos fármacos (21).

La clonidina disminuye también los requerimientos de anestésicos por la mayor estabilidad hemodinámica que provoca (27). La estabilidad cardiocirculatoria que pro-

duce la clonidina puede deberse a dos factores: al aumento en la profundidad anestésica que produce y a una manipulación de la regulación central circulatoria. Algunos autores al disminuir la necesidad de narcóticos y halogenados, catalogan a la clonidina como una nueva clase de anestésicos aunque está demostrado que sus acciones son independientes del anestésico utilizado (23, 28).

En el estudio de GHIGNONE, la concentración de isoflurano fue de  $0.8 \pm 0.2$  vol% en el grupo control y de  $0.5 \pm 0.2$  vol% en el grupo clonidina ( $p < 0,05$ ) y el consumo de fentanilo de  $252 \pm 24$  mcg en el grupo control y de  $104 \pm 90$  mcg en el grupo clonidina ( $p < 0,001$ ) (25). No existieron diferencias en cuanto a las dosis de tiopental en la inducción.

En otro estudio de GHIGNONE, la dosis de fentanilo necesaria para producir el mismo grado de cambio espectral en el electroencefalograma en un rango de baja frecuencia (delta), fue significativamente menor en el grupo clonidina ( $161 \pm 18$  mcg en el grupo placebo frente a  $61 \pm 19$  mcg en el grupo clonidina,  $p < 0,01$ ) (23).

La reducción significativa de los requerimientos de isoflurano y fentanilo en pacientes que recibieron clonidina en nuestro estudio es coincidente con observaciones previas. Así, el consumo de fentanilo fue mayor en el grupo placebo respecto al grupo clonidina ( $0.21 \pm 0.1$  frente a  $0.14 \pm 0.05$  mcg/kg/min,  $p = 0,007$ ). Al estudiar la influencia del tipo de intervención sobre el consumo de fentanilo se encontró que el tipo de intervención y el tratamiento con clonidina eran dos factores que influían en el menor consumo de fentanilo. Es decir, eran las intervenciones de cirugía radical, que es más agresiva, las que presentaban un mayor consumo de fentanilo que las de tipo funcional. A pesar de ello, la clonidina también ejerció una influencia en el descenso del consumo de morfínicos intraoperatorio. En nuestro estudio, al igual que en la literatura revisada, no se han encontrado efectos hemodinámicos adversos graves, a

pesar de la utilización conjunta de clonidina y de fentanilo (ambos fármacos tienen efectos depresores sobre el sistema circulatorio). BOURRELLI et al., han demostrado que los efectos hemodinámicos sistémicos de la clonidina y de los morfínicos son aditivos sin potenciación (29). Estos autores subrayan sin embargo que la asociación de la clonidina y de un morfínico a dosis fijas puede acarrear una inestabilidad circulatoria en el curso de una anestesia con isofluorano. Este riesgo se podría corregir con una reducción de las dosis habituales de agentes anestésicos y una adaptación volémica perioperatoria rigurosa.

En cuanto al consumo de isofluorano coincidimos en señalar con CHIGNONE en su disminución del consumo de isofluorano en el grupo clonidina respecto al grupo placebo (0.63 +/- 0.19 frente a 1.01 +/- 0.2 vol%,  $p=0,0001$ ). En este caso, los resultados no estuvieron influidos por el tipo de intervención.

No encontramos diferencias en los requerimientos necesarios en la inducción con propofol respecto a los resultados que encuentran otros autores (17, 30), siendo la calidad de inducción similar entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencia en la necesidad de relajantes musculares o en los tiempos de recuperación de la función neuromuscular, coincidiendo con TAKAHASHI que no pudo demostrar que la clonidina acortara la duración del bloqueo inducido tras la administración de vecuronio (31), ya que al ser un fármaco  $\alpha_2$  agonista inhibe la liberación de noradrenalina y de acetilcolina, lo que podría disminuir la curarización inducida por un miorelajante no despolarizante.

Los pacientes que recibieron clonidina tuvieron una recuperación después de la administración de la anestesia general más precoz que en el grupo placebo en el estudio de Chignone (18), con un nivel de conciencia superior. La recuperación valorada por el PAR (Post-Anesthesia Recovery Score) a la llegada a la unidad de reanimación fue de 10 puntos (valor máximo) en el

75% de los enfermos tratados con clonidina frente al 35% de los enfermos del grupo placebo ( $p<0,05$ ).

Esto es secundario probablemente al menor consumo de fármacos anestésicos que tuvieron los pacientes tratados con el fármaco, así como al efecto beneficioso que la clonidina tiene en el procesamiento y memorización de la información, funciones ambas del cortex prefrontal que sufre un deterioro progresivo con la edad (32).

Estos efectos de la clonidina dan como resultado una recuperación más rápida y una corta estancia en la sala de recuperación y esto podría tener interés particular en el manejo de pacientes sometidos a procedimientos de cirugía ambulatoria. Sin embargo estudios específicos que confirmen estas hipótesis no han sido realizados. En nuestro estudio los tiempos de recuperación postanestésica fueron significativamente menores en el grupo clonidina (un 24,1% más bajos) respecto a los pacientes del grupo control.

#### Reducción del sangrado. Hipotensión controlada

La hipotensión controlada se realiza en ORL para favorecer la técnica quirúrgica a través de la disminución del sangrado en el campo operatorio (33). La mayoría de estas intervenciones son de tipo funcional por lo que siempre habrá de prevalecer la seguridad del enfermo a la hora de utilizar o no estas técnicas. El carácter funcional o curativo del acto quirúrgico y el beneficio esperado determinan la indicación de hipotensión en sujetos de riesgo.

En cirugía otológica, el nivel ideal de hipotensión debe corresponder al valor de la presión arterial lo más elevado posible compatible con las exigencias quirúrgicas de exanguinidad del campo operatorio (34). La reducción del sangrado no siempre se correlaciona con un nivel preestablecido de la presión arterial (35-36).

El isofluorano es un agente muy utilizado en anestesia para producir hipotensión controlada a causa de sus efectos favorables en

el balance entre el flujo de sangre y el metabolismo cerebral (33). Además, para controlar los aumentos de presión arterial y/o para control del sangrado hemos utilizado urapidilo como coadyuvante en nuestro protocolo anestésico. El urapidilo es un fármaco recientemente introducido en nuestro país, muy útil en el tratamiento de la hipertensión arterial administrado por vía iv para el control agudo de las crisis hipertensivas durante la anestesia. Su mecanismo de acción combina un bloqueo de los receptores  $\alpha 1/a$  postsinápticos con un efecto central mediado por la estimulación de los receptores 5HT-1A serotoninérgicos, produciendo un descenso de la tensión arterial por vasodilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular periférica sin taquicardia refleja y con cierto grado de venodilatación (37).

Hay autores que describen la dificultad que representa en algunos pacientes mejorar el confort quirúrgico y/o descender los niveles de la presión arterial media (PAM) a un nivel determinado a pesar de elevadas concentraciones de isofluorano (34). Así, en el estudio de GORY y col., fue necesario administrar labetalol a 7 pacientes (sobre un total de 20) para obtener una PAM de 50-60 mm Hg y/o un campo quirúrgico exangüe, a pesar de utilizar una concentración de isofluorano de hasta 3,5 vol%.

El nivel de PAM preestablecido (50 mm Hg) no se alcanzó con isofluorano a una concentración del 3% en la mitad de los pacientes del estudio de WOODCOCK (38). Según el mismo autor, este fenómeno de resistencia al isofluorano no sería debido tanto a la producción de taquifilaxia como a una dificultad para controlar las variaciones fisiológicas de la presión arterial cuando se pretende lograr una hipotensión controlada.

Se recomienda, por ello para prevenir o controlar estas variaciones recurrir a fármacos vasoactivos (36). Así, hay autores que han propuesto la clonidina para reemplazar a otros medicamentos coadyuvantes (labetalol, nitroglicerina) (38). La clonidina

actúa a nivel del sistema noradrenérgico central, en el cual la hiperactividad es patente en el curso de una hipotensión controlada (27).

En nuestro estudio los pacientes premedicados con clonidina tenían valores de sangrado intraoperatorio menores que en el grupo placebo (1,1 +/- 0,4 frente a 0,7 +/- 0,3,  $p=0,01$ ), lo que concuerda con los resultados publicados por otros autores (35). Esto fue clínicamente más importante a los 10' de iniciada la intervención, ya que el sangrado entonces fue mínimo en el grupo clonidina (0,8 +/- 0,5) respecto al sangrado en el grupo placebo que era de mínimo a moderado (1,6 +/- 0,8,  $p=0,001$ ), lo que dificultaba las intervenciones ya que el sangrado interfería en la visibilidad del campo quirúrgico al cirujano.

El tipo de intervención también podía alterar la evaluación del sangrado del campo quirúrgico, ya que las valoraciones iniciales en cirugía radical se realizaron según visualización directa del campo y no a través del microscopio como sucede en la cirugía funcional, lo que podría hacer que la valoración de la hemorragia fuera diferente en ambos casos.

También la infiltración de una sustancia con acción vasoconstrictora (vasopresina), que se realizaba solo en las intervenciones de cirugía funcional podría alterar los resultados, produciendo una disminución del sangrado independiente de la utilización de clonidina. Los enfermos que eran intervenidos por segunda vez podían tener un sangrado más abundante condicionado por la fibrosis que se produce en ellos, ya que estos tejidos son más friables.

Para investigar la influencia que estos factores podían tener sobre los resultados que habíamos obtenido se analizaron los datos, resultando que la clonidina era el factor determinante de la disminución del sangrado y no el resto de variables antes expuestas. En el estudio de WELFRINGER, los pacientes tratados con clonidina tenían unas condiciones quirúrgicas más favorables que los del grupo placebo: un 73,7% del grupo

clonidina tenían un campo operatorio óptimo (grado 0 ó 1-2 medidas grado 1) frente al 48,7% del grupo control ( $p < 0,05$ ). En esta serie 6 más pacientes del grupo placebo tenían dos o más medidas grado 2 y/o 1 medida grado 3 frente a ninguno del grupo clonidina ( $p < 0,01$ ). Las dosis de hipotensor (nitritos) utilizadas en este estudio fueron muy pequeñas y superponibles en ambos grupos (15).

En nuestra serie, siendo tratados todos los pacientes con el mismo protocolo anestésico, los enfermos del grupo clonidina tenían cifras menores de presión arterial en el tiempo de incisión, lo que representaba una ventaja, ya que su perfil hemodinámico era más favorable para producir una hipotensión controlada: PAS  $95 \pm 12$  frente a  $113 \pm 16$  y PAD  $58 \pm 11$  frente a  $75 \pm 11$ ,  $p = 0,0001$ .

Estas diferencias se mantuvieron hasta los 10' del inicio de la intervención, ya que en este intervalo de tiempo las maniobras quirúrgicas son más agresivas y se ha de conseguir un nivel de profundidad anestésica adecuado. Posteriormente no había diferencias importantes entre los dos grupos debido a que el anestesiólogo debía lograr un grado adecuado de hipotensión controlada administrando fármacos anestésicos o vasoactivos según las necesidades.

El objetivo principal del anestesiólogo fue alcanzar unas cifras de presión arterial que fueran lo más elevadas posible, y compatibles con una cirugía sin sangrado. En este sentido no se fijaron valores de referencia de la presión arterial, sino que las características del campo quirúrgico fueron las que determinaron la estrategia anestésica y hemodinámica.

A pesar de ello, el empleo de la clonidina como coadyuvante en la producción de hipotensión controlada en anestesia para algunos autores conlleva unos problemas no resueltos aún: evaluación de las interferencias con los agentes anestésicos, elección del tipo de monitorización de la presión arterial y repercusiones e incidencia de los episodios de hipotensión y bradicardia (15).

La reducción del sangrado en el campo quirúrgico en los enfermos tratados con clonidina fue identificada por el cirujano, quien calificó las condiciones quirúrgicas al final de la intervención como óptimas en el 100% de los enfermos premedicados con el fármaco frente al 81% de los pacientes del grupo placebo ( $p < 0,05$ ).

#### *Dolor postoperatorio*

La clonidina produce analgesia efectiva dosis-dependiente en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio de moderada intensidad. Su administración por vía parenteral y espinal ha demostrado tener un efecto analgésico actuando por un mecanismo independiente al opioide, por lo que se ha utilizado en el tratamiento del dolor postoperatorio (20, 39).

Por vía oral, la clonidina se ha utilizado fundamentalmente asociada a opioides con el fin de retrasar la aparición de tolerancia. Sin embargo los efectos que sobre el dolor postoperatorio y los requerimientos de analgésicos en este período produce la premedicación oral con clonidina, no han sido evaluados de forma sistemática.

La intensidad del dolor postoperatorio varía según el tipo de intervención: así Bonica describe que el dolor postoperatorio tras cirugía de cabeza y cuello es moderado en un 35% y severo en un 5% (40). A pesar de que el dolor postoperatorio tras cirugía de oído medio, medido según la escala ordinal de KEELE habitualmente es descrito como ligero, dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico, algunos pacientes refieren dolor moderado en algunas mediciones (41). La técnica de «analgesia controlada por el paciente» (PCA), aunque fue inicialmente descrita para el tratamiento con opiáceos ha sido posteriormente utilizada con analgésicos no opiáceos en el tratamiento del dolor postoperatorio con buenos resultados (42). La ventaja de este método es la adecuación del consumo a las necesidades de analgésicos.

La administración previa de una «dosis de carga» del fármaco provocará un ascenso rá-

pido de los niveles plasmáticos evitando así que los niveles en sangre sean bajos en las primeras horas. Con la combinación de estos dos conceptos se puede lograr un adecuado control del dolor severo en el período postoperatorio.

El dolor tras cirugía de oído en nuestro estudio puede ser definido como leve aunque más intenso en el grupo placebo: dolor total  $1,6 \pm 1$  en grupo placebo y  $0,8 \pm 1$  en grupo clonidina ( $p=0,01$ ). A pesar de ello han sido varios los pacientes que han referido dolor moderado (VAS 3-6) en algún tiempo del estudio; así a las 2 horas los pacientes del grupo placebo tuvieron dolor moderado, significativamente mayor que el grupo clonidina ( $2,5 \pm 2,4$  frente a  $1,4 \pm 1,9$ ,  $p=0,01$ ).

Esto podría querer decir que la clonidina tiene un efecto analgésico, ya que en este tiempo habían transcurrido 5 horas tras la administración del fármaco con lo que los niveles en sangre serían adecuados para poder explicar este resultado.

Sin embargo, tras analizar la distribución de las intervenciones en nuestra serie, comprobamos que la cirugía radical se premedicó más frecuentemente con placebo (9 pacientes) que con clonidina (3 pacientes). Se investigó la influencia del tipo de intervención sobre estos resultados, dado que este tipo de cirugía es más dolorosa que la funcional: la incisión en la piel a nivel retroauricular es extensa respecto a la que se realiza en el trago para extraer el injerto cartilaginoso en algunas intervenciones de cirugía funcional.

El análisis estadístico de los datos confirmó que fue el tipo de intervención el responsable del aumento del dolor a las dos horas en el grupo placebo respecto al grupo clonidina y no el pretratamiento con el fármaco. Esto concuerda con los estudios de BONICA respecto a la intensidad del dolor postoperatorio, cuando afirma que el tipo de intervención realizada es un factor determinante en la misma (40). Otra forma de cuantificar la intensidad del dolor es la recogida del consumo de fármacos analgésicos

durante el postoperatorio. En nuestro estudio el número de bolos de analgésico que la bomba de PCA administró al paciente o el número de veces que el paciente presionó el pulsador (bolos demandados) pueden evaluarse como expresión directa del dolor postoperatorio.

El consumo de metamizol fue mayor en el grupo placebo que en el grupo clonidina:  $1072 \pm 800$  mg frente a  $500 \pm 700$  mg,  $p=0,03$ . Pero al investigar la influencia del tipo de intervención sobre estas diferencias encontramos los mismos resultados que se produjeron en el caso del dolor postoperatorio, es decir: eran las intervenciones de cirugía radical las que tenían un mayor consumo de analgésicos en el postoperatorio. Por lo tanto, no podemos concluir a la vista de los resultados obtenidos que la clonidina administrada vía oral tenga un efecto analgésico en el postoperatorio de cirugía de oído medio, evaluado según la intensidad del dolor y el consumo de fármacos analgésicos.

#### *Sedación*

La inducción de sedación del paciente a la llegada a quirófano es uno de los objetivos que se han descrito clásicamente en la premedicación anestésica (5). La llegada del paciente al quirófano calmado, orientado y somnoliento hace que la experiencia quirúrgica del paciente sea mejor, siendo el confort del paciente mayor (1). La clonidina inhibe la actividad espontánea y evocada del sistema central monoaminérgico implicado en la modulación del sueño-vigilia y el resultado es la sedación (43), efecto secundario derivado de su acción sobre el locus ceruleus (44).

El efecto sedante de la clonidina fue muy evidente cuando se comparó con el grupo control en el estudio de FLACKE (24). Ocho de los diez pacientes del grupo clonidina a la llegada a quirófano estaban somnolientos y tranquilos, no requiriendo la administración de diazepam adicional para la inserción de catéteres intravenosos. El consumo de diazepam en el grupo clonidina fue de  $1 \pm 0,7$  mg iv y en el grupo control

de  $8 \pm 2$  mg ( $p < 0,01$ ). En nuestro estudio la sedación de los enfermos a su llegada a quirófano, valorada según la escala de sedación de Ramsay, fue mayor en los pacientes premedicados con clonidina respecto al grupo placebo ( $p < 0,05$ ).

#### Ansiedad

Los niveles de ansiedad están habitualmente elevados en los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica (5). Esto es particularmente importante, ya que hay autores que afirman que el grado de ansiedad de un paciente podría afectar su recuperación.

JOHNSTON evaluó los niveles de ansiedad en pacientes que iban a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico, comprobando que el nivel fue elevado no solo antes de la intervención sino también dos días después de ella (6). Este autor utilizó el test STAI sumando los valores obtenidos en todas las preguntas del cuestionario en su valoración.

Se ha descrito que los  $\alpha_2$  agonistas tienen un poder ansiolítico comparable al que se produce con las benzodiazepinas (45). Pero, así como la mayor parte de los autores describen la producción de sedación tras la administración de clonidina, la disminución de la ansiedad no ha sido descrita en la literatura como un efecto constante.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en los niveles de ansiedad valorados con el test STAI/E (ansiedad de estado), que evaluaba de forma adecuada la ansiedad ligada a la situación de estrés. Sin embargo la evaluación que hemos realizado del test ha sido distinta que la empleada por JOHNSTON. Entendemos que este cuestionario contiene unas preguntas que miden el estado de «nerviosismo» en el paciente y otras el estado de «tranquilidad», por lo que no pueden ser valorados conjuntamente. En cualquier caso aunque se hubieran sumado ambos componentes no se habrían encontrado diferencias entre los dos grupos.

#### Opinión sobre la premedicación

Los efectos de la clonidina fueron evidentes para el anestesiólogo, en cuanto a la estabilidad hemodinámica, consumo de fármacos anestésicos, sangrado quirúrgico, sedación etc.. Así se identificaron como premedicados con clonidina al 91% de los enfermos que habían tomado el fármaco ( $p = 0,0001$ ).

Al preguntar al paciente sobre los efectos beneficiosos de la premedicación administrada, placebo o clonidina, este no supo diferenciar entre los dos grupos; es decir: el efecto placebo fue valorado de forma similar a los efectos de la premedicación con clonidina.

Se añadió al protocolo de estudio una información preanestésica detallada. Esto se hizo así porque los autores que han escrito sobre la premedicación señalan que si bien el efecto ansiolítico de los medicamentos utilizados no ha sido constante en todos los estudios realizados, la visita preanestésica permite disminuir la ansiedad por el contacto y el diálogo que favorece. Por ello un estudio sobre una premedicación que no contemplara además del tratamiento con fármacos el tratamiento no farmacológico preoperatorio de la ansiedad, puede parecer incompleto.

Tras analizar nuestros resultados destaca que a pesar de que al preguntar sobre la efectividad de la premedicación el paciente no supo diferenciar el contenido del fármaco administrado, sin embargo el 94,5% de los pacientes de ambos grupos afirmaron que la visita preanestésica fue muy útil.

Por lo tanto, la visita preoperatoria parece ser un elemento indispensable en el tratamiento de la ansiedad del paciente quirúrgico. La premedicación con un fármaco puede además complementar los efectos positivos de este contacto, toda vez que ambos tratamientos no son excluyentes, pero no parece que pueda llegar a sustituirla completamente.

### Conclusiones

Tras el análisis de los resultados obtenidos en los dos grupos de estudio, podemos llegar a las siguientes conclusiones finales:

1. La estabilidad hemodinámica de los pacientes tratados con clonidina fue mayor, atenuando la respuesta hiperdinámica a la laringoscopia e intubación endotraqueal.
2. Los pacientes premedicados con clonidina llegaron más sedados a quirófano, aunque los niveles de ansiedad no se vieron modificados por la administración del fármaco.
3. A la vista de nuestros datos se pone en evidencia el beneficio en términos de reducción del sangrado en cirugía otológica de la clonidina utilizada antes de la anestesia con isoflurano.
4. La clonidina es un fármaco coadyuvante útil para provocar hipotensión controlada en anestesia con isoflurano, disminuyendo los requerimientos necesarios de isoflurano y de urapidilo para disminuir las cifras de presión arterial.
5. La clonidina disminuye los requerimientos anestésicos durante la anestesia general. El consumo de fentanilo e isoflurano ha sido menor en los pacientes del grupo clonidina.
6. La tolerancia hemodinámica tras la administración de clonidina es buena ya que

la incidencia de bradicardia e hipotensión fue similar entre los pacientes premedicados con el fármaco y los no tratados. Todos los casos registrados respondieron bien al tratamiento y no hubo eventos clínicos relevantes.

7. A la vista de los resultados en nuestro estudio no podemos concluir que la clonidina vía oral disminuya la incidencia de dolor postoperatorio y/o los requerimientos de analgésicos tras la cirugía.

8. La visita preanestésica constituye un pilar principal en el tratamiento preoperatorio de los enfermos que van a ser sometidos a cirugía, y no debe ser relegada por ningún tipo de premedicación con fármacos ya que ambos tratamientos son complementarios. ◀

---

**J. M. Marchal Escalona**, *Anestesiólogo. Hospital «Princesa de España», Jaén.* **M. C. Martínez López**, *Enfermera. Centro de Salud de Torredonjimeno, Jaén.* **J. A. Rosell Antón**, *Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Hospital «Princesa de España», Jaén.* **M. L. Cutiérrez Millán**, *Enfermera de Quirófano. Hospital «Princesa de España», Jaén.* **A. Gómez, F. Martos**, *Profesores Farmacología, Facultad Medicina, Universidad de Málaga.*

---

## Bibliografía

1. HABERER, J.; CHARTIER, C.: «Premedication». *Encyclop Med-Chir: Anesthésie-Reanimation*. Paris, 36.375 A20, 12-1989, 12.
2. WHITE, PF.: «Pharmacological and clinical aspects of preoperative medication». *Anesth Analg.*, 1986; 65:963-974.
3. NALDA, MA.: *Premedición y profilaxis en anestesiología*. Barcelona, Edika Med, 1996; 1-16.
4. BAKER, AD.: «Preoperative medication». *Clin Anaesthesiol.*, 1986; 4:459-472.
5. LICHTOR, JL.: «Preparación psicológica y medicación preoperatoria». En: MILLER, RD.: *Anestesia*. Barcelona, Doyma, 1993; 813-838.
6. JOHNSTON, M.: «Anxiety in surgical patients». *Psychol Med.*, 1980; 10:145-152.
7. ELSASS, P.; EIKARD, B.; JUNGE, J., et al.: «Psychological effect of detailed preanesthetic information». *Acta Anaesthesiol Scand.*, 1987; 31:579-583.
8. LICHTOR, JL.; JOHANSON, CE.; MHOON, D., et al.: «Preoperative anxiety: dose anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery?». *Anesthesiology*, 1987; 67:595-599.
9. EGBERT, LD.; BOTTT, GE.; TURNDORF H., et al.: «The value of the preoperative visit by an anesthesiologist». *J. Am. Med. Assoc.*, 1963; 185:87-89.
10. SOTOELTING, RK.: «Psychological preparation and preoperative medications». En: MILLER, RD.: *Anesthesia*. New York, Churchill Livingstone, 1986; 381-397.
11. HOEFKE, W.; KOBINGER, W.: «Pharmakologische Wirkungen des clonidine eines neuen antihypertensiven Substanz». *Arzneimittel-Forsch.*, 1966; 16:1.038-1.050.
12. GONZÁLEZ, JL.; PASCUAL, I.: «Clonidina y anestesia». *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 1989; 36:119-123.
13. ANÓNIMO: *Drug information*. American Hospital Formulary Service. Bethesda, Staff, 1994; 1.112.
14. SPIELBERGER, CD.: «Manual for the State-Trait Anxiety Inventory». *Consulting Psychologists Press*. Palo Alto, California, 1970.
15. WELFRINGER, P.; MANEL, J.: «Clonidine en premedication et anesthésie a l'isoflurane pour reduction du saignement en chirurgie otologique». *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1992; 11:125-131.
16. POUTTU, J.; SCHEININ, B.; ROSENBERG, PM., et al.: «Oral premedication with clonidine: effect on stress responses during general anaesthesia». *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1987; 31:730-734.
17. ORKO, R.; POUTTU, J.; GHIGNONE, M., et al.: «Effect of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and on gastric acidity». *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1987; 31:325.
18. GHIGNONE, M.; NOE, C.; CALVILLO, O., et al.: «Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly. The effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthetic requirements». *Anesthesiology*, 1988; 68:707-715.
19. QUINTIN, L.; ROUX, C.; MACQUIN, I., et al.: «Clonidine blunts the endocrine and circulatory surge during recovery of aortic surgery». *Anesthesiology*, 1989; 71:A155.
20. BERNARD, JM.; QUINTIN, L.: «Clonidine: Du traitement de l'hypertension arterielle a l'utilisation en anesthésie. II Utilisation periopératoire». *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1990; 9:423-432.
21. MAZE, M.; TRANQUILLI, W.: «Alpha 2 adrenoceptor agonist: defining the role in clinical anaesthesia». *Anesthesiology*, 1991; 74:581-605.
22. MAZE, M.: «Clinical uses of alpha2 agonists». *ASA, Chapter*, 1992; 20:12.
23. GHIGNONE, M.; QUINTIN, L.; DUKE, PC., et al.: «Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation». *Anesthesiology*, 1986; 64:36-42.
24. FLACKE, JW.; BLOOR, BC.; FLACKE, WE., et al.: «Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery». *Anesthesiology*, 1987; 67:11.
25. GHIGNONE, M.; CALVILLO, O.; QUINTIN, L.: «Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements». *Anesthesiology*, 1987; 67:3.
26. PUIG, MM.; SAMSÓ, E.: «Agonistas a2 adrenérgicos en el tratamiento del dolor». En: TORRES, LM.: *Medicina del dolor*. Barcelona, Masson, 1997; 143-150.
27. QUINTIN, L.; BONNET, F.; MACQUIN, I., et al.: «Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability». *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1990; 34:132-137.
28. PUIG-RIERA, MM.: «Agonistas a2 adrenérgicos: ¿nueva generación de anestésicos analgésicos?». *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 1994; 41:75-76.

29. BOURRELLI, B.; BERNARD, JM.; LE CHEVALIER, T., et al.: «Effets combinés de la prémédication par clonidine et fentanyl sur l'hypotension induite par l'isoflurane». *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1988; 7:36A-37A.
30. SUBRAHMANYAM, M.; REA, M.; COOPER, R.: «Effect of clonidine premedication on the induction dose of propofol and haemodynamic parameters». *Br. J. Anesth.*, 1998; 80(1):135.
31. TAKAHASHI, M.; NISHIKAWA, T.: «Oral clonidine does not alter vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients». *Can. J. Anesth.*, 1995; 42:511-515.
32. ARNSTEN, AFT.; GOLDMAN-RAKIC, PS.: «Alpha-2 adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged non-human primates». *Science.*, 1985; 230:1.273-1.276.
33. GARZÓN, JC.: «Anestesia en cirugía otorrinolaringológica». En: MURIEL, C.: *Manual de Anestesiología*. Madrid, ELA, 1997; 433-450.
34. BOISON-BERTRAND, D.: «Reduction du saignement en microchirurgie otorhinologique». *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1989; 8:4A.
35. BERTRAND, D.; BOIVIN, G.; MANEL, J., et al.: «Effets de l'isoflurane sur le saignement en microchirurgie de l'oreille moyenne». *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 1987; 6:416-418.
36. PINAUD, M.; BLANLOEL, Y.; BERNARD, JM.: «Hypotension contrôlée». *Encyclop Med Chir: Anesthésie-Reanimation*. Paris, 36393 A10, 1990, 6.
37. MUÑOZ, M.; VARA, A.; SASTRE, JÁ.: «Fármacos coadyuvantes en anestesia». En: MURIEL, C.: *Manual de Anestesiología*. Madrid, ELA, 1997; 260-261.
38. WOODCOCK, TE.; MILLARD, RK.; DIXON, J., et al.: «Clonidine premedication for isoflurane-induced hypotension: Sympathoadrenal responses and a computer-controlled assessment of the vapour requirement». *Br. J. Anaesth.*, 1988; 60:388-397.
39. GORDH, T.; TAMSEN, A.: «A study on the analgesic effect of clonidine in man». *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1983; 78:72-79.
40. BONICA, JJ.: «Postoperative Pain». En: BONICA, JJ.: *The management of pain*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990; 461-481.
41. KEELE, AK.: «The pain chart». *Lancet*, 1948; 2: 6-8.
42. TORRES, LM.; CALDERÓN, E.; FUENTES, R., et al.: «Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía biliar con sistema PCA intravenoso. Comparación entre clonixinato de lisina, tramadol y ketorolaco». *Rev. Soc. Esp. Dolor.*, 1998; 5:112-119.
43. RICHARDS, MJ.; SKUES, MA.; JARVIS, AP., et al.: «Total iv anaesthesia with propofol and alfentanil dose requirements for propofol and the effects of premedication with clonidine». *Br. J. Anaesth.*, 1990; 65:157-163.
44. CORREA-SALES, C.; RABIN, B.; MAZE, M.: «A hypnotic response to dexmedetomidine, an alfa2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats». *Anesthesiology*, 1992; 76:948-952.
45. CARABINE, UA.; WRIGHT, PMC.; MOORE, J.: «Pre-anesthetic medication with clonidine: a dose-response study». *Br. J. Anaesth.*, 1991; 67:79-83.