



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Administración de la clonidina intravenosa y su capacidad de reducir la presión de la arteria pulmonar en pacientes sometidos a cirugía cardíaca

Benedito Barbosa João^{a,b,*}, José Luis Gomes do Amaral^c,
Ronaldo Machado Bueno^b, David Ferez^c, Luiz Fernando dos Reis Falcão^c,
Marcelo Vaz Perez^a e Itamar Souza de Oliveira-Júnior^c

^a Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recibido el 21 de octubre de 2012; aceptado el 20 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Clonidina;
Hipertensión
pulmonar;
Cirugía cardíaca

Resumen

Objetivo: Evaluar la capacidad de la clonidina de reducir la presión arterial pulmonar de pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a cirugía cardíaca, sea por la disminución de los valores tensionales a partir de la comprobación directa de la presión de la arteria pulmonar, o por la reducción o supresión de la necesidad de dobutamina y nitroprusiato de sodio en el intraoperatorio.

Método: Se trata de un estudio controlado, comparativo, aleatorizado y doble ciego hecho con 30 pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipo 2, sometidos a cirugía cardíaca. Fueron evaluados la presión promedio de la arteria pulmonar y la posología de dobutamina y nitroprusiato de sodio en 4 momentos: (M0) antes de la administración de 2 µg/kg de clonidina intravenosa o placebo; (M1) transcurridos 30 min del tratamiento testado y antes de la circulación extracorpórea; (M2) inmediatamente después de la circulación extracorpórea; y (M3) 10 min después de la inyección de protamina.

Resultados: No fueron verificadas diferencias significativas con relación a la presión promedio de la arteria pulmonar en ninguno de los momentos estudiados. Entre los grupos tampoco hubo diferencia significativa entre las demás variables estudiadas, como presión arterial sistémica promedio, frecuencia cardíaca, dosificación total de dobutamina, dosificación total de nitroprusiato de sodio y la necesidad del hipnoanalgésico fentanilo.

Conclusiones: El análisis de los datos obtenidos de los pacientes incluidos en este estudio permite concluir que la clonidina en una dosis de 2 µg/kg administrada por vía intravenosa no fue capaz de reducir la presión promedio de la arteria pulmonar de pacientes con hipertensión

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beneditobj@uol.com.br (B.B. João).

pulmonar del grupo 2 (hipertensión venosa pulmonar), sometidos a cirugía cardíaca, ni tampoco reducir o suprimir la necesidad de la administración de dobutamina y nitroprusiato de sodio en el intraoperatorio.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad crónica, definida por la elevación de la presión promedio del tronco pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo o 30 mmHg durante el ejercicio. De etiología variada, la HP está asociada con 3 fenómenos perjudiciales principales: remodelación vascular, vasoconstricción hipóxica y trombosis *in situ*. Esa enfermedad de difícil control evoluciona con hipoxemia, aumento de la resistencia a la expulsión de la sangre por el ventrículo derecho (VD), fracaso del VD y deceso¹.

La HP se clasifica en 5 grupos: I – hipertensión arterial pulmonar (incluye la forma idiopática); II – hipertensión pulmonar asociada con las enfermedades del corazón izquierdo; III – hipertensión pulmonar asociada con las enfermedades respiratorias y/o hipoxemia; IV – hipertensión pulmonar a causa de enfermedad trombotica y/o embólica crónica; y V – grupo de miscelánea¹.

Se encuentran con mayor frecuencia pacientes del grupo II. En ellos, la HP proviene de una deficiencia del ventrículo izquierdo (VI) asociada al progreso de enfermedades cardíacas comunes, como valvulopatías y coronariopatías². El fracaso del miocardio hace que el VI sea incapaz de eyectar en la circulación sistémica la sangre que llega al corazón izquierdo por las vías pulmonares. La elevación en la presión del suelo venoso pulmonar se transmite retrógradamente hacia el sistema arterial. Y no es por otro motivo, que a la HP del grupo II se la conoce como hipertensión venosa pulmonar³.

La anestesia de esos pacientes representa un enorme reto: controlar simultáneamente la enfermedad ventricular y la hipertensión pulmonar. Para enfrentarlo son usadas varias combinaciones de fármacos; entre las más frecuentes, la asociación del inotrópico dobutamina y del vasodilatador nitroprusiato de sodio. Sin embargo, para que sean efectivos, muchas veces es necesario usar elevadas dosis de esos agentes. Surgen entonces los efectos no deseados, como la taquicardia, en el caso de la dobutamina, o el aumento de la presión intracraneal, robo de flujo coronario, *shunt* intrapulmonar y acidosis metabólica, con el nitroprusiato de sodio⁴. Las opciones farmacológicas disponibles no están, por lo tanto, exentas de efectos colaterales, lo que justifica el interés en nuevas opciones terapéuticas.

El agonista α_2 -adrenérgico imidazólico, clonidina, fue introducido en la práctica clínica al inicio de los años de la década de 1960. Ese fármaco era primeramente usado como descongestionante nasal, pero enseguida se conocieron sus efectos sistémicos, como la hipotensión arterial, bradicardia y la sedación⁵.

Demostrado el efecto hipotensor de la clonidina, que reduce la exocitosis de noradrenalina en la hendidura sináptica, tanto en el sistema nervioso central como en el

periférico⁶, pasó a ser prescrita para el control de la hipertensión arterial. En las últimas décadas, ese agente se estudió como coadyuvante de la anestesia. Las ventajas de la clonidina en ese contexto se reconocieron y su uso se difundió también en el campo de la anestesia en la cirugía cardíaca. Entre otros beneficios concedidos a la clonidina se le atribuyó la reducción de la necesidad de opioides en los períodos intra y postoperatorio, lo que permite la desentubación traqueal rápida y acorta la duración de la ventilación mecánica; estabilidad hemodinámica, frente a niveles más bajos de catecolaminas en circulación; aumento de la diuresis, proveniente de la inhibición de la liberación de hormonas anti-diuréticas; y liberación del factor natriurético auricular⁶.

La presencia de receptores α_2 -adrenérgicos en los tejidos pulmonares⁷⁻⁹ y su acción como hipotensivo central nos llevan a considerar en profundidad la hipótesis de que la clonidina también pueda ser útil en el tratamiento de pacientes con HP sometidos a cirugía cardíaca.

Métodos

Después de la aprobación de los Comités de Ética de los Hospitales São Paulo (Unifesp) y Beneficencia Portuguesa (São Paulo-SP) y de la obtención del consentimiento informado de todos los participantes, se incluyeron en el estudio 30 pacientes, entre enero de 2009 y diciembre de 2010. Fueron clasificados como ASA II o III (clasificación de la *American Society of Anesthesiologists*) de ambos sexos, entre 18 y 80 años y con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades del corazón izquierdo. A causa del vencimiento de la validez del lote de los fármacos, un paciente fue excluido del estudio.

Los pacientes fueron sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea para corrección de las valvulopatías o revascularización del miocardio.

El diagnóstico de HP fue confirmado previamente por medio de cateterismo cardíaco derecho y definido por presión promedio de arteria pulmonar mayor que 25 mmHg con el paciente en reposo.

Después de un ayuno de 8 h, los pacientes fueron derivados al quirófano sin la administración de medicamentos preanestésicos. En quirófano, fueron monitorizados con electrocardioscopio en las derivaciones DII y V5, oxímetro de pulso y presión arterial no invasiva. En todos los pacientes se procedió a la venoclisis y administración intravenosa de 3 mg de midazolam. Después de esa etapa, se canalizó la arteria radial derecha o izquierda con catéter calibre 20 G para medida directa de la presión arterial y la recolección de muestras sanguíneas para los análisis de laboratorio.

La anestesia consistió en la preoxigenación durante 3 min, seguida de la administración de fentanilo 10 μ g/kg, etomidato 0,4 mg/kg, pancuronio 0,1 mg/kg y lidocaína 1 mg/kg; ventilación bajo mascarilla con oxígeno al 100%

durante 5-7 min, seguida de intubación orotraqueal y mantenimiento con isoflurano al 1% en oxígeno y aire comprimido (1:1). Después de la intubación orotraqueal, la monitorización fue complementada por el análisis de gases anestésicos, capnometría y capnografía.

En el intraoperatorio se buscó mantener la presión arterial promedio (PAP) entre 50 y 80 mmHg con dosis adicionales de fentanilo (5 µg/kg), y si fuese preciso, nitroprusiato de sodio. Los casos de hipotensión arterial fueron tratados conforme a la etiología, sea con la administración de volumen, o con inotrópicos, cronotrópicos o vasopresores.

Después de la esternotomía y la colocación del separador, se puso bajo visión directa en la arteria pulmonar un catéter de teflón de calibre 18 G, para permitir la medida directa de la presión de la arteria pulmonar.

Durante la circulación extracorpórea, y para mantener al paciente bajo hipnosis e inmóvil, fueron de nuevo administrados midazolam 0,3 mg/kg y pancuronio al 0,1 mg/kg. Al terminar esa fase, todos los pacientes fueron tratados con dobutamina, entre 5 y 10 µg/kg/min, con el objetivo de garantizar la estabilidad hemodinámica (compensando la contractilidad miocárdica comprometida por la isquemia-reperfusión y manipulaciones del corazón durante la circulación extracorpórea).

Fueron evaluadas las variables de caracterización, como edad, peso, sexo y diagnóstico. La PAP sistémica, frecuencia cardíaca (FC), presión promedio de la arteria pulmonar (PMAP), y las dosis de nitroprusiato de sodio, dobutamina y fentanilo, se registraron en los siguientes tiempos:

- Después de la abertura del esternón y de la colocación del separador, antes de la clonidina (M0);
- Treinta minutos después de la administración de clonidina (M1);
- Al término de la circulación extracorpórea (M2);
- Diez minutos después de la protamina (M3).

Inmediatamente después de las primeras medidas (M0), se le administró a cada paciente, en inyección lenta intravenosa, una solución codificada (clonidina 2 µg/kg o placebo). La decodificación de la solución testada se hizo solamente antes del análisis de los datos, conforme a la explicación en el anexo.

El cálculo de muestreo se obtuvo considerando la hipótesis de la bajada de la presión pulmonar en un 15% con una desviación estándar de 5,5. Para la obtención del test con un nivel de significación de un 5% y un poder de un 80%, necesitamos 14 casos estudiados en el grupo de tratamiento y 14 casos en el grupo placebo. Los cálculos se hicieron con el software BioEstat 3.0.

En principio, todas las variables fueron analizadas descriptivamente. Para las variables cuantitativas, ese análisis se hizo por medio de la observación de los valores mínimos y máximos, del cálculo de promedios, desviaciones estándar y medianas. Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas.

Para la comparación de los promedios de los 2 grupos fue usado el test *t* de Student. Cuando la suposición de normalidad no se aceptó, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney¹⁰.

Para testar la homogeneidad entre las proporciones, se usó el test del Xi-cuadrado o el test exacto de Fisher (cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5)¹⁰.

Para averiguar el comportamiento de los grupos considerando las condiciones estudiadas, se usó la técnica análisis de varianza con medidas repetidas¹¹, la cual consiste en el ajuste de un modelo lineal multivariado a partir del cual se desarrollaron las siguientes hipótesis:

H01: los perfiles promedios de respuesta correspondientes a los grupos son paralelos, o sea, no existe una interacción entre el factor grupo y el factor condición de evaluación (M0, M1, M2 y M3).

H02: los perfiles promedios de respuesta son coincidentes, o sea, no existe un efecto del factor grupo.

H03: los perfiles promedios de respuesta son paralelos al eje de las abscisas, o sea, no existe un efecto del factor condición de evaluación.

Cuando la suposición de la normalidad de los datos se negó, fueron aplicados los test no paramétricos de Mann-Whitney (comparación de los 2 grupos en cada momento), y de Friedman (comparación de los momentos en cada uno de los grupos)¹⁰.

El nivel de significación usado para los test fue de un 5%.

Resultados

Se evaluaron 29 pacientes entre 27 y 75 años (promedio de 55,10 años con desviación estándar de 10,54 años y una mediana de 56 años) -17 (58,6%) eran del sexo masculino y 12 (41,4%) del femenino. Esos pacientes fueron divididos en 2 grupos: placebo (n = 14) y clonidina (n = 15).

En la [tabla 1](#) figura la comparación de los grupos con relación a las variables de caracterización y se observó que los grupos no tenían diferencia significativa con relación a la edad, peso, sexo y diagnóstico.

En la [tabla 2](#) se refleja la comparación de los grupos con relación a las variables quirúrgicas.

En la [tabla 3](#) figura la comparación de los grupos con relación a las medidas de presión iniciales y se observó que los grupos no tenían ninguna diferencia significativa con relación a las presiones iniciales.

En la [tabla 4](#) se incluye la evolución de las variables estudiadas a lo largo de los momentos. Por medio del test *t* de Student se observó que los grupos no tenían diferencia significativa en el momento M0 con relación a la PAP (p = 0,779).

Por medio del análisis de varianza con medidas repetidas observamos que los grupos no presentaron una diferencia significativa de comportamiento (p = 0,703) y no había diferencia significativa con relación a los promedios en cada momento de evaluación (p = 0,051). Hubo una alteración significativa de la PAP en los momentos evaluados en los 2 grupos (p < 0,001). El momento M0 fue significativamente diferente del momento M1 (p = 0,001) pero no de los momentos M2 (p = 0,085) y M3 (p = 0,168). El momento M1 fue significativamente diferente de los momentos M2 (p < 0,001) y M3 (p = 0,022). El momento M2 fue significativamente diferente del momento M3 (p = 0,001) ([fig. 1](#)).

Mediante el test *t* de Student vimos que los grupos no tenían diferencia significativa en el momento M0 con relación a la FC (p = 0,865) ([tabla 5](#)).

Tabla 1 Variables de caracterización

Variable	Categoría	Grupo		p
		Clonidina (n = 15)	Placebo (n = 14)	
Edad		52,4 + 11,7	57,9 + 8,6	0,167 ^a
Peso		67,5 + 13,8	68,2 + 12,5	0,880 ^a
Sexo	Femenino	5 (33,3%)	7 (50,0%)	0,362 ^b
	Masculino	10 (66,7%)	7 (50,0%)	
Diagnóstico	CIA/ICO	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,675 ^c
	DL mitral	5 (33,3%)	5 (35,7%)	
	Est Ao	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
	Est mitral	4 (26,7%)	3 (21,4%)	
	IM	5 (33,3%)	2 (14,3%)	
	IM/ICO	0 (0,0%)	1 (7,1%)	
	IAo	0 (0,0%)	1 (7,1%)	
	IAo/IM	0 (0,0%)	1 (7,1%)	

CIA: comunicación interauricular; DL mitral: doble lesión mitral; Est Ao: estenosis aórtica; Est mitral: estenosis mitral; IAo: insuficiencia aórtica; ICO: insuficiencia coronaria; IM: insuficiencia mitral.

^a Nivel descriptivo de probabilidad del test *t* de Student.

^b Nivel descriptivo de probabilidad del test del Xi-cuadrado.

^c Nivel descriptivo de probabilidad del test exacto de Fisher.

Tabla 2 Variables quirúrgicas, según el grupo de estudio

Variable	Grupo	N	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Tiempo de anestesia	Clonidina	15	258,33	35,32	255	210	345	0,173 ^a
	Placebo	14	236,79	47,17	240	125	315	
Tiempo de cirugía	Clonidina	15	203,27	22,11	200	170	245	0,609 ^a
	Placebo	14	196,86	40,92	197,5	95	270	
Balance hídrico	Clonidina	15	796,67	221,57	900	150	950	0,752 ^b
	Placebo	14	871,43	82,54	850	800	1.000	
Balance sanguíneo	Clonidina	15	-50,00	269,26	-200	-250	550	0,292 ^b
	Placebo	14	70,71	295,41	0	-200	480	
Diuresis	Clonidina	15	1000,00	602,38	1.000	-700	2.000	0,510 ^b
	Placebo	14	1122,00	293,68	1.150	500	1.600	

DE: desviación estándar.

^a Nivel descriptivo de probabilidad del test *t* de Student.

^b Nivel descriptivo de probabilidad del test no paramétrico de Mann-Whitney.

Por medio del análisis de varianza con medidas repetidas observamos que los grupos no presentaron una diferencia significativa de comportamiento ($p=0,321$) y no tuvieron una diferencia significativa con relación a los promedios en cada momento de evaluación ($p=0,979$). Hubo una alteración significativa de la FC en los momentos evaluados en los 2 grupos ($p=0,036$). El momento M0 no fue diferente significativamente de los momentos

M1 ($p=0,059$), M2 ($p=0,149$) y M3 ($p=0,273$). El momento M1 fue significativamente diferente de los momentos M2 ($p=0,015$) y M3 ($p=0,035$). El momento M2 no fue significativamente diferente del momento M3 ($p=0,188$) (fig. 2).

Mediante el test *t* de Student vimos que los grupos no presentaron una diferencia significativa en el momento M0 con relación de la PAPP ($p=0,068$) (tabla 6).

Tabla 3 Presiones iniciales, según el grupo de estudio

Variable	Grupo	N	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
PMAP (cateterismo)	Clonidina	15	48,80	17,94	44	28	100	0,200
	Placebo	14	40,50	15,93	35,5	26	77	
PAP (inicial)	Clonidina	15	80,07	16,29	79	59	125	0,315
	Placebo	14	74,00	15,58	72	52	100	

DE: desviación estándar; PAP: presión arterial promedio; PMAP: presión promedio de arteria pulmonar.

* Nivel descriptivo de probabilidad del test *t* de Student.

Tabla 4 Evolución de la presión arterial promedio según el grupo de estudio

Grupo	Momento	N	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	68,93	9,32	52	80
	M1	15	59,00	7,22	50	79
	M2	15	71,47	7,92	58	80
	M3	15	64,73	7,62	51	80
Placebo	M0	14	69,93	9,61	56	81
	M1	14	64,93	8,18	53	77
	M2	14	74,93	7,80	59	92
	M3	14	68,71	6,14	60	79

Tabla 5 Evolución de la frecuencia cardíaca según el grupo de estudio

Grupo	Momento	N	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	90,07	27,65	61	145
	M1	15	81,60	25,13	55	143
	M2	15	97,93	15,29	68	122
	M3	15	97,73	18,45	63	128
Placebo	M0	14	88,43	23,41	49	130
	M1	14	86,50	19,22	60	125
	M2	14	97,79	16,56	61	121
	M3	14	94,07	16,87	60	123

Tabla 6 Evolución de la presión promedio de arteria pulmonar según el grupo de estudio

Grupo	Momento	N	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	38,40	13,02	36,00	26,00
	M1	15	30,93	19,16	24,00	18,00
	M2	15	28,80	11,03	27,00	11,00
	M3	15	25,47	7,98	25,00	11,00
Placebo	M0	14	31,36	5,09	31,00	25,00
	M1	14	24,50	7,55	25,00	12,00
	M2	14	27,64	8,16	27,50	19,00
	M3	14	22,86	5,60	22,00	10,00

Por el análisis de varianza con medidas repetidas se observó que los grupos no presentaron una diferencia significativa de comportamiento ($p=0,334$) y que tampoco tuvieron diferencia significativa con relación a los promedios en cada momento de evaluación ($p=0,223$). Hubo una alteración significativa de la presión promedio de la

arteria pulmonar en los momentos evaluados en los 2 grupos ($p<0,001$). El momento M0 fue significativamente diferente de los momentos M1 ($p<0,001$), M2 ($p<0,001$) y M3 ($p<0,001$). El momento M1 no fue significativamente diferente de los momentos M2 ($p=0,807$) y M3 ($p=0,106$). El

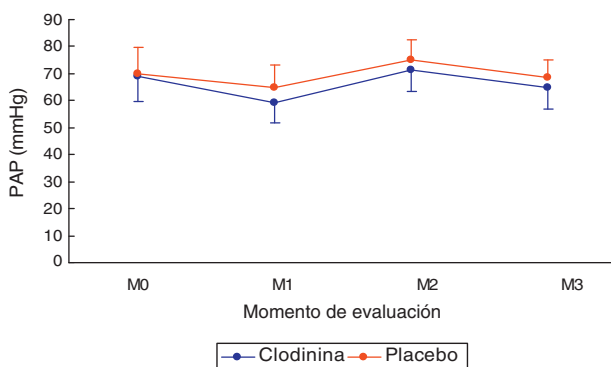
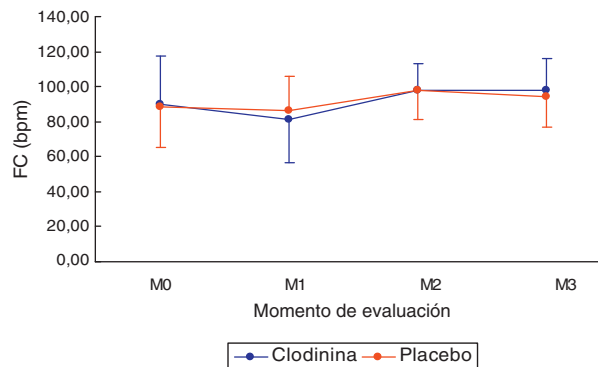
**Figura 1** Evolución de la PAP.**Figura 2** Evolución de la FC.

Tabla 7 Evolución del nitroprusiato de sodio según el grupo de estudio

Grupo	Momento	N	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	0,16	0,23	0,00	0,00	0,64
	M1	15	0,01	0,05	0,00	0,00	0,21
	M2	15	0,90	0,55	0,75	0,00	2,10
	M3	15	0,48	0,62	0,24	0,00	2,10
Placebo	M0	14	0,19	0,32	0,00	0,00	1,00
	M1	14	0,25	0,39	0,00	0,00	1,29
	M2	14	1,27	0,84	1,05	0,00	3,40
	M3	14	0,79	0,66	0,63	0,00	2,10

momento M2 fue significativamente diferente del momento M3 ($p < 0,001$) (fig. 3).

En el siguiente análisis se presenta el estudio de los fármacos usados.

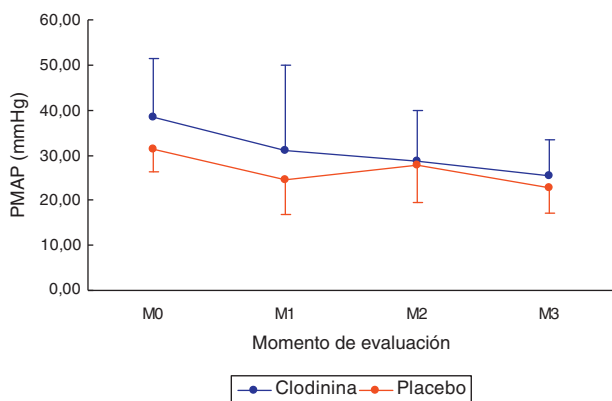
En la tabla 7 figura la comparación de los grupos con relación a la evolución del nitroprusiato de sodio.

Por medio del test no paramétrico de Friedman se observó que hubo una alteración significativa de la dosificación de nitroprusiato en el grupo clonidina ($p < 0,001$) y en el grupo placebo ($p < 0,001$). En los grupos clonidina y placebo, el momento M2 fue significativamente diferente de los momentos M0 ($p < 0,05$) y M1 ($p < 0,05$) y obtuvo un valor significativamente mayor. Las demás comparaciones no presentaron ninguna diferencia significativa.

Mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney se observó que los grupos no fueron diferentes con relación al nitroprusiato en los momentos M0 ($p = 0,901$), M2 ($p = 0,138$) y M3 ($p = 0,147$). Los grupos sí que fueron diferentes con relación al momento M1 ($p = 0,022$), cuando el grupo clonidina alcanzó un valor significativamente menor al compararlo con el placebo.

En la tabla 8 se refleja la comparación de los grupos con relación a la evolución de la dobutamina.

Mediante el test no paramétrico de Friedman se observó que hubo una alteración significativa de la dosificación de dobutamina en el grupo clonidina ($p < 0,001$) y en el grupo placebo ($p < 0,001$). En los grupos clonidina y placebo los momentos M0 y M1 fueron diferentes significativamente de los momentos M2 ($p < 0,05$) y M3 ($p < 0,05$) presentando valores significativamente menores. Las demás comparaciones no evidenciaron diferencia significativa.

**Figura 3** Evolución de la PMAP.

Por el test no paramétrico de Mann-Whitney vimos que los grupos no fueron diferentes con relación a la dobutamina en los momentos M0 ($p = 0,370$), M2 ($p = 1,000$) y M3 ($p = 0,180$). Los grupos sí que fueron diferentes con relación al momento M1 ($p = 0,045$), en el cual el grupo clonidina presentó un valor significativamente mayor cuando se le comparó con el placebo.

En la tabla 9 aparece la comparación de los grupos con relación al fentanilo total, observándose que los grupos no presentaron una diferencia significativa con relación a la dosificación de fentanilo total.

Discusión

La hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del corazón izquierdo comparte con las demás formas de la enfermedad los mismos procesos fisiopatológicos. Por tanto, en el inicio de la evolución de la HP, la vasoconstricción hipóxica que, *a priori*, es un mecanismo fisiológico y reversible, se convierte en algo constante y de difícil reversión¹².

A diferencia de lo que sucede en condiciones fisiológicas, vasodilatadores endógenos como el óxido nítrico y la prostaciclina no logran equilibrar los efectos de los mediadores responsables de la vasoconstricción, como el tromboxano A2, la endotelina y la serotonina. La remodelación vascular cuenta con la participación de los 3 revestimientos de las arterias en el suelo pulmonar y consiste en la hiperplasia de la capa íntima, la hipertrofia de la capa promedio y la proliferación de la adventicia¹³.

La trombosis *in situ* es producto del cambio en el estándar de flujo que se hace más lento, de las alteraciones del endotelio¹⁴ y del aumento de la actividad plaquetaria en razón del crecimiento de la actividad del tromboxano A2¹³.

Los pacientes con hipertensión venosa pulmonar del grupo II tienen, a la izquierda, disfunciones ventriculares; a la izquierda, secundarias a valvulopatías y miocardiopatía isquémica, y a la derecha, por sobrecarga de presión². La hipotensión arterial forma parte de ese cuadro complejo. La resistencia pulmonar constituye un obstáculo al paso de la sangre y limita el llenado del VI. A causa de eso, se reducen el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la presión arterial.

La HP produce hipoxemia e hipercapnia, que, en un círculo vicioso, agravan la vasoconstricción pulmonar. La acidosis metabólica y la estimulación nociceptiva, eventualidades comunes durante la anestesia, también pueden acentuar la HP.

Tabla 8 Evolución de la dobutamina según el grupo de estudio

Grupo	Momento	N	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Clonidina	M0	15	0,33	1,29	0	0	5
	M1	15	2,00	2,54	0	0	5
	M2	15	5,00	1,89	5	0	10
	M3	15	5,67	1,76	5	5	10
Placebo	M0	14	0,00	0,00	0	0	0
	M1	14	0,36	1,34	0	0	5
	M2	14	5,00	0,00	5	5	5
	M3	14	5,00	0,00	5	5	5

Por los motivos anteriormente citados, la intervención farmacológica es obligatoria en el peroperatorio de esos enfermos.

La clonidina, por su acción en el *locus ceruleus*, genera una sedación, y en la médula espinal, analgesia. Por eso surge el interés de los anestesiólogos en usarla en el perioperatorio. La acción cardiovascular de la clonidina se conoce muy bien. Su actividad vasodilatadora se debe a los mecanismos periférico y central. Periféricamente, la activación de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos en las terminaciones nerviosas inhibe la exocitosis de noradrenalina, lo que explica parcialmente el efecto hipotensor. En el nivel central, actúa en los receptores α_2 del centro vasomotor en el núcleo del tracto solitario, reduce el eflujo simpático, con la potenciación de la actividad nerviosa parasimpática, y conlleva la reducción de la presión arterial^{6,15,16}.

A pesar de la presencia de receptores α_2 -adrenérgicos en las terminaciones nerviosas y demás estructuras pulmonares⁷⁻⁹ y del reconocido efecto vasodilatador central de la clonidina, no existen trabajos en la literatura sobre el uso de ese fármaco para atenuar la HP en pacientes adultos con diagnóstico de HP sometidos a cirugía cardíaca.

La clonidina podría ser una opción viable para el control de la HP, porque además de sus beneficios ya citados, es reconocidamente segura. Sus efectos, que a veces pueden interferir en el gasto cardíaco, como bradicardia o hipotensión arterial, son fácilmente revertidos con atropina o un vasopresor, como la efedrina. El coste de su uso también debe ser tenido en cuenta, porque se trata de una medicación de bajo precio, disponible en la mayoría de los hospitales en todo el mundo.

La posibilidad de reducción de la presión de la arteria pulmonar con la clonidina tal vez permita la disminución o incluso la suspensión de fármacos que son usados como rutina en la HP y que, aunque sean eficaces para el control de la enfermedad, no están desprovistos de relevantes efectos colaterales no deseados.

Ese es el caso de la dobutamina, usada en esta investigación para mejorar el rendimiento cardíaco y reducir

la resistencia vascular pulmonar en los pacientes con HP. La dobutamina es una catecolamina sintética, derivada del isoproterenol, adoptada en nuestro servicio y ampliamente usada en todo el mundo en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a cirugía cardíaca⁹. Puede ser administrada aisladamente o en asociación con otros fármacos. La dobutamina es un agente β -adrenérgico, con una acción predominante en los receptores β_1 , aumentando la concentración de adenosina monofosfato cíclico y conllevando también el aumento del cronotropismo e inotropismo cardíaco y la reducción de la resistencia vascular sistémica y pulmonar. La dobutamina entre 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mejora la contractilidad cardíaca.

A causa de su actividad en los receptores β_2 -adrenérgicos y por el aumento de la liberación de adenosina endógena, tiene un efecto (con el endotelio vascular normofuncionante) vasodilatador coronario¹⁷. Sin embargo, dosis mayores que 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, como muchas veces es necesario para obtener el efecto vasodilatador en la arteria pulmonar y el aumento de la contractilidad del VD en pacientes con hipertensión pulmonar, aumentan el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno por el miocardio. Ocurre así el desequilibrio entre la oferta y el consumo de O_2 , lo que viene acompañado de una isquemia miocárdica. Su efecto vasodilatador puede agravar todavía más la hipotensión sistémica encontrada en enfermos con HP³.

Otro medicamento usado como rutina en cirugía cardiovascular y también en esta investigación es el nitroprusiato de sodio^{5,18}. Ese fármaco reduce la poscarga del VD al disminuir la resistencia vascular pulmonar. Reconocido como un potente vasodilatador, el nitroprusiato de sodio puede, incluso en dosis recomendadas como terapéuticas, causar efectos colaterales muy indeseados. Inconvenientes como robo coronario, aumento de la presión intracraneal, necesidad compensatoria de volumen, toxicidad por sus metabolitos, acidosis metabólica y *shunt* intrapulmonar, son particularmente encontrados en pacientes cardiopatas sometidos a cirugía cardíaca.

El potencial efecto de la clonidina al disminuir la presión en la vasculatura pulmonar podría resultar en un beneficio

Tabla 9 - Dosis de fentanilo total según el grupo de estudio

Grupo	N	Promedio	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Clonidina	15	19,33	4,17	20	10	25	0,208
Placebo	14	21,43	4,57	20	15	30	

* Nivel descriptivo de probabilidad del test *t* de Student.

al permitir una reducción de las dosis o hasta la suspensión de esos medicamentos.

Los pacientes de este estudio fueron sometidos a cirugía cardíaca para tratar sus enfermedades de base, causantes de la hipertensión pulmonar, como valvulopatías e insuficiencia coronaria, con circulación extracorpórea y bajo anestesia general equilibrada. Con relación al método de diagnóstico para seleccionarlos, optamos por el cateterismo de corazón derecho, porque es el examen considerado como «estándar oro» para el diagnóstico de HP¹².

Todos los pacientes fueron ventilados con una mezcla de oxígeno y aire comprimido (1:1) para evitar fracciones inspiradas de oxígeno más bajas que pudiesen agravar, como se sabe, la hipertensión pulmonar. La ventilación fue ajustada para mantener la capnometría entre 30 y 35 mmHg, para intentar evitar la hipercapnia, factor agravante para la hipertensión pulmonar. Se tuvo en cuenta en la ventilación el gradiente cerca de 5 mmHg para menos¹⁹, que es registrado por el aparato de capnometría, en razón del gas que no participa de los cambios gaseosos (espacio muerto alveolar).

Buscamos mantener el mismo régimen de reposición hídrica y sanguínea en los 2 grupos durante la cirugía, hasta durante la circulación extracorpórea (el mismo volumen en mililitros por kilo de peso en el perfundido y el control de la hemoconcentración durante la perfusión). Así, no tuvimos una diferencia significativa respecto a los balances hídrico y sanguíneo o diuresis entre los 2 grupos en el peroperatorio. Diferencias en la volemia podrían traer como consecuencia alteraciones significativas en las presiones arteriales sistémica y pulmonar y anular la confiabilidad de la investigación.

Incluso sobre el método usado, y después de las primeras variables registradas (M0) y de la administración lenta de clonidina o placebo, optamos por esperar 30 min para comprobar las variables de la medida posterior (M1), porque ese es el tiempo aproximado de la latencia de ese fármaco. Decidimos realizar las últimas medidas (M3) 10 min después de la protamina. Ese medicamento, por ser alcalino, puede liberar histamina cuando se inyecta rápidamente^{20,21} y si se asocia con su capacidad para activar el sistema complemento cuando circula por la vasculatura pulmonar (en un complejo formado con la heparina)²², podría agravar la HP y, por ende, alterar las medidas de las presiones arterial y pulmonar.

En el presente estudio, con excepción de M1, la administración de clonidina no se asoció con la reducción de la presión de la arteria pulmonar, ni con la reducción de la necesidad de infusión de medicamentos usados para ese fin. En M1, en el grupo clonidina, se administraron dosis significativamente menores de nitroprusiato de sodio y significativamente mayores de dobutamina. Esas diferencias no se repitieron en los otros momentos y tal vez puedan ser explicadas por la estimulación quirúrgica menos intensa en esa fase de la intervención. En ese momento, el equipo quirúrgico esperaba, sin manipulación de los pacientes, el tiempo de latencia de la clonidina antes de entrar en circulación extracorpórea.

Reducir la presión de la arteria pulmonar en los pacientes con HP, de cualquiera de los grupos de clasificación de la enfermedad, es una tarea difícil. Con esa finalidad específica han sido usados, en la clínica, los antagonistas de la endotelina (bosentan), los análogos de la prostaciclina (iloprost) o el sildenafil; en el intraoperatorio, los inhibidores de la fosfodiesterasa como la milrinona o el óxido nítrico

inhalaado. Esas opciones no siempre logran revertir el deterioro del VD por exacerbación de la HP o mejorar los cambios gaseosos²³.

Por tanto, no nos sorprende que no haya diferencia estadísticamente significativa entre el grupo clonidina y el grupo placebo con relación a las medidas de presión de la arteria pulmonar, aunque se conozca la capacidad que ese fármaco posee para disminuir el tono vascular. Pero lo que nos sorprende es que entre los 2 grupos no haya ocurrido una diferencia con relación a la presión arterial sistémica, a la FC y al consumo de fentanilo. A fin de cuentas, entre otros efectos, la capacidad de ese medicamento de reducir la presión arterial y la FC está muy bien establecida.

Igualmente se conoce el potencial de la clonidina para reducir la necesidad de anestésicos en la cirugía cardíaca²⁴. Tal vez la actividad cronotrópica positiva de la dobutamina haya suprimido el efecto bradicardizante de la clonidina y no haya permitido diferencia entre los 2 grupos en lo que se refiere a la FC. Además, los niveles de catecolaminas se elevan durante la circulación extracorpórea, y así permanecen incluso después de la retirada de las pinzas de la aorta²⁵⁻²⁷, pudiendo sobreponerse a la acción de la clonidina sobre la FC y la presión arterial.

Así, es necesario mantener la posología de los opioides. La clonidina posee una vida media larga de eliminación (cerca de 12 h). Y aunque no se haya registrado reducción de la HP en el intraoperatorio, no se puede descartar que la acción vasodilatadora pulmonar de la clonidina se exprese en el postoperatorio tardío, cuando se reduce la actividad adrenérgica endógena.

La dosis de clonidina usada en esta investigación también puede ser motivo de cuestionamiento. Por vía intravenosa, 2 µg/kg es la dosis prescrita por varios autores²⁸⁻³⁰ y por nuestra práctica cotidiana. Sin embargo, Kulka et al., al examinar el efecto dosis respuesta para la clonidina en la cirugía cardíaca con 2, 4 o 6 µg/kg por vía intravenosa²⁸ en la respuesta simpaticoadrenal, solamente hallaron eficacia en el bloqueo de las respuestas hemodinámicas y catecolamínicas con 4 o 6 µg/kg.

De hecho, las dosis más elevadas podrían estar asociadas al efecto vasodilatador más relevante en la arteria pulmonar y reducir la necesidad de dobutamina y nitroprusiato de sodio. Sin embargo, altas dosis también podrían, de forma contraproducente, causar hipertensión arterial y agravar la HP porque actúan en los receptores α₂-adrenérgicos postsinápticos en las paredes de las arterias pulmonares³¹.

Efectos deseados comprobados por varios autores³²⁻³⁴, como el diurético, la reducción de temblores con la disminución del consumo de oxígeno por el miocardio, y la estabilidad hemodinámica en el peroperatorio, entre otros, que no eran objetivos de nuestra investigación, continuarán haciendo de la clonidina un coadyuvante útil que será considerado para las cirugías del corazón.

Conclusiones

El análisis de los datos obtenidos en este estudio permite concluir que en los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo II, sometidos a cirugía cardíaca, la clonidina, en dosis de 2 µg/kg, administrada vía intravenosa después de la esternotomía, no fue capaz de reducir la presión de la

arteria pulmonar ni de reducir o suprimir la necesidad de dobutamina o nitroprusiato de sodio en el intraoperatorio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Anexo

Una caja de 30 ampollas, todas ellas con las etiquetas iguales, 15 con clonidina 150 µg en 1 ml de la solución y 15 con 1 ml de agua destilada sin el principio activo (placebo), fue enviada por el laboratorio Cristalia.

La aleatorización de las ampollas, y por lo tanto de los pacientes, fue hecha por el laboratorio. Una lista con el orden numérico a seguir fue enviada junto con la caja. Un sobre lacrado que revelaba cuáles eran las ampollas con clonidina y cuáles con placebo solo pudo abrirse al final de la investigación.

Así durante la investigación, ni el investigador ni el paciente sabían qué medicación estaba siendo administrada, lo que configura un estudio controlado, comparativo, aleatorizado y doble ciego.

Bibliografía

- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighe G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl S:5-12.
- Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114:1883-91.
- Rubinfeld M, Bayram M, Hector-Word Z. Pulmonary hypertension in the critical care setting: classification, pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Clin*. 2007;23:801-34.
- Levy JH. Management of systemic and pulmonary hypertension. *Tex Heart Inst J*. 2005;32:467-71.
- Simonetti MPB, Valinetti EA, Ferreira FMC. Clonidine: from nasal descongessive to potent analgesic. Historical and pharmacological considerations. *Rev Bras Anesthesiol*. 1997;47:37-47.
- Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. α_2 agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2000;50:396-404.
- Starke K, Gothert M, Kilbinger H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol Rev*. 1989;69:864-989.
- Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev*. 1995;47:87-131.
- Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and anesthetic approach. *Anesthesiology*. 2003;99:1415-32.
- Rosner B. -Fundamentals of biostatistics. 2.^a ed. Boston: PWS Publishers; 1986. p. 584.
- Timm NH. Multivariate analysis with applications in education and psychology. Monterrey: Brooks/Cole Publishing; 1975. p. 687.
- Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58:591-602.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250-94.
- Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar—Características estruturais, desenvolvimento normal e remodelamento patológico da circulação pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2005;1-20. Disponível em: <http://publicações.cardiol.br/consenso/2005/039.asp>
- Kubo T, Misu Y. Pharmacological characterisation of the alpha-adrenoceptors responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1981;317:120-5.
- Ruffolo Jr RR. Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22:827-33.
- Bogaz FA, Saroute AN, Tsutsui JM, Kowatsch I, o Neto FM, Nicolau JC, et al. Coronary spasm induced by dobutamine-atropine stress echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:e250-3.
- Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005;20:171-6.
- Amaral JLG, Ferreira ACP, Ferez D, Geretto P. Monitorização da respiração: oximetria e capnografia. *Rev Bras Anest*. 1992;42:51-8.
- Levy JH, Faraj BA, Zaidan JR, Camp VM. Effects of protamine on histamine release from human lung. *Agents Actions*. 1989;28:70-2.
- Sauder RA, Hirshman CA. Protamine-induced histamine release in human skin mast cells. *Anesthesiology*. 1990;73:165-7.
- Rent R, Ertel N, Eisenstein R, Gewurz H. Complement activation by interaction of polyanions and polycations. I. Heparin-protamine induced consumption of complement. *J Immunol*. 1975;114:120-4.
- Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:411-6.
- Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D, Dazza S, Stead SW, et al. Reduced narcotic requirements by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary surgery. *Anesthesiology*. 1987;67:11-9.
- Hirvonen J, Huttunen P, Nuutinen L, Pekkarinen A. Catecholamines and free fatty acids in plasma of patients undergoing cardiac operations with hypothermia and bypass. *J Clin Pathol*. 1978;31:949-55.
- Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR, James TN. - Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol*. 1980;46:559-65.
- Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. V. 1. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio; 1995. p. 373-91.
- Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg*. 1995;80:263-8.
- Stocche RM, Garcia LV, Klamt JG, Pachione A, Huang HY, Oliveira WA. - Comparison between sublingual nifedipine and intravenous clonidine to control perioperative arterial hypertension in cataract procedures. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002;52:426-33.
- Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. [Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:421-30.
- Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colincio MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-94.
- Mizobe T, Maze M. Alpha 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 1995;33:81-102.
- Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1991;67:397-401.
- Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93:1345-9.