

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2316

Hipertensión de rebote por suspensión de la clonidina ¿cómo usarla?

Javier Alfredo Pérez Martínez

javieralfredoperezmartinez91@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8651-1762>

Médico Internista, Universidad Libre, Barranquilla

Gabriela Michelle Pinzón Reyes

<https://orcid.org/0000-003-2772-0625>

Universidad Nacional de Loja -Ecuador

Médico General, Universidad Nacional de Loja (Ecuador)

Erika Nathaly Cabrera Vega

<https://orcid.org/0000-0002-6082-0591>

Médico General, Universidad Nacional de Loja (Ecuador)

Cristian Camilo Burbano Insuasty

<https://orcid.org/0000-0001-5264-7090>

Médico General, Universidad Cooperativa de Colombia

Jennifer Cristina Carvajal Ojeda

<https://orcid.org/0000-0002-7916-2621>

Médico General, Universidad Cooperativa de Colombia

Kevin Cantero Romero

<https://orcid.org/0000-0003-3837-0798>

Médico General, Universidad del Magdalena

Hernando Solis Espinosa

<https://orcid.org/0000-0002-4430-3746>

Médico General, Universidad del Tolima

Marco Antonio Ditta Cassiani

<https://orcid.org/0000-00001-9564-8819>

Médico General, Universidad Metropolitana

Correspondencia: javieralfredoperezmartinez91@gmail.com

Artículo recibido: 28 abril 2022. Aceptado para publicación: 15 mayo 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están

disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Pérez Martínez, J.A., Pinzón Reyes, G. M., Cabrera Vega, E. N., Burbano Insuasty, C.C., Carvajal Ojeda, J.C., Cantero Romero, K., Solis Espinosa, H., & Ditta Cassiani, M. A. (2022). Hipertensión de rebote por suspensión de la clonidina ¿cómo usarla? *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(3), 1598-1610.

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2316

RESUMEN

Metodología: Se realizó una revisión sistemática a través de diversas bases de datos; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Se utilizaron como palabras clave: Hipertensión, Clonidina, abstinencia, antihipertensivos. Resultados: La clonidina es un medicamento antihipertensivo que actúa sobre los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos y de imidazolina. Puede ser utilizada además para el control de los síntomas de abstinencia de los opioides, las benzodiazepinas y el alcohol, y para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y el trastorno de estrés postraumático. La reducción de las dosis diarias permite al paciente reajustarse continuamente a los niveles más bajos de clonidina en el cuerpo sin iniciar la abstinencia por la eliminación repentina del fármaco. Conclusiones: La presente revisión ofrece información actualizada y precisa de las consecuencias de la interrupción espontánea de la clonidina en pacientes con hipertensión de base, con el fin de evitar las llamadas hipertensión de rebote.

Palabras clave: hipertensión; clonidina; abstinencia; antihipertensivos.

Rebound hypertension due to withdrawal of clonidine, ¿how to use it?

ABSTRACT

Methodology: A systematic review was carried out through various databases; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English. The following keywords were used: Hypertension, Clonidine, abstinence, antihypertensives. **Results:** Clonidine is an antihypertensive drug that acts on alpha-adrenergic and imidazoline receptor agonists. It can also be used to control withdrawal symptoms from opioids, benzodiazepines, and alcohol, and to treat anxiety, insomnia, and post-traumatic stress disorder. Reducing daily doses allows the patient to continually readjust to lower levels of clonidine in the body without initiating withdrawal from sudden drug removal. **Conclusions:** This review offers current and accurate information on the consequences of spontaneous withdrawal of clonidine in patients with underlying hypertension, in order to avoid so-called rebound hypertension.

Keywords: *hypertension; clonidine; withdrawal; antihypertensives.*

1. INTRODUCCIÓN

La clonidina es un medicamento antihipertensivo que actúa sobre los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos y de imidazolina. Esta reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca al relajar las arterias y aumentar el suministro de sangre al corazón.

(1)

Debido al efecto de la clonidina sobre el sistema nervioso simpático, específicamente, la reducción de la epinefrina circulante, se ha utilizado en muchos otros aspectos de la medicina, por ejemplo, el control de los sofocos en la menopausia, el síndrome de las piernas inquietas y la profilaxis de los trastornos vasculares. (1)

La hipertensión arterial esencial es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular tratables. La hipertensión arterial se diagnostica cuando las mediciones repetidas en un consultorio médico arrojan valores de 140/90 mmHg o más. El diagnóstico debe confirmarse mediante un control ambulatorio de la presión arterial de 24 horas o mediante medición domiciliaria. También se deben considerar otros factores de riesgo y daños en los órganos diana. (2)

Según las guías europeas vigentes, el objetivo de presión arterial para todos los pacientes, incluidos aquellos con diabetes mellitus o insuficiencia renal, es <140/90 mmHg. (3)

La presión arterial elevada debe deberse a gasto cardíaco elevado, resistencia vascular periférica elevada o una combinación de ambos. Cada uno de estos mecanismos está regulado, a su vez, por procesos hemodinámicos, neurales, humorales y renales, todos los cuales varían en su contribución de un individuo a otro. (4)

La Organización Mundial de la Salud estima que el 54% de los accidentes cerebrovasculares y el 47% de los casos de cardiopatía isquémica son consecuencia directa de la hipertensión arterial, por lo que se ubica entre los principales factores de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. (5)

La disminución de la incidencia de accidentes cerebrovasculares en las últimas décadas se explica en gran medida por la reducción de la presión arterial. (5, 6) Por lo que conviene realizar este trabajo con el fin de brindar información actualizada y precisa de las consecuencias de la interrupción espontánea de la clonidina en pacientes con hipertensión de base, con el fin de evitar las llamadas hipertensión de rebote.

2. ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS O MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: Hipertensión; Clonidina; abstinencia; antihipertensivos. En esta revisión se identificaron 50 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 20 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos de texto completo y que informaran sobre la hipertensión de rebote por la suspensión de la clonidina. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

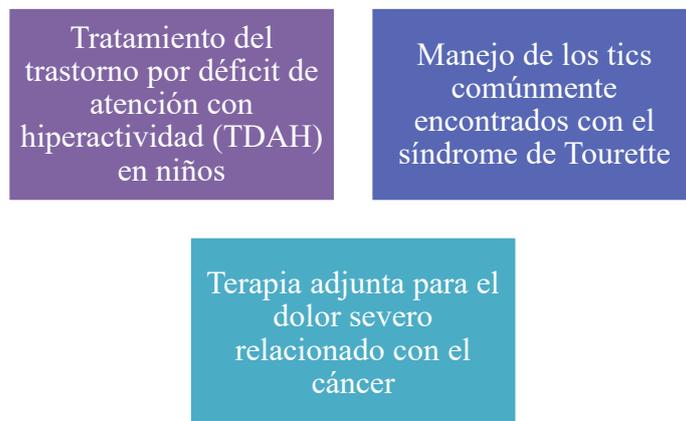
3. RESULTADOS

Clonidina

La clonidina es un medicamento antihipertensivo que actúa sobre los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos y de imidazolina. La clonidina es un medicamento antihipertensivo que reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca al relajar las arterias y aumentar el suministro de sangre al corazón. (6, 7)

La clonidina, además de ser un antihipertensivo, también presenta otras indicaciones aprobadas por la FDA, las cuales pueden identificarse en la figura 1. (7, 8)

Figura 1. Otras indicaciones de la Clonidina



La clonidina tiene múltiples usos fuera de etiqueta, como el control de los síntomas de abstinencia de los opioides, las benzodiazepinas y el alcohol, y para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y el trastorno de estrés postraumático. (9)

Mecanismo de Acción

El clorhidrato de clonidina es un derivado de la imidazolina que actúa centralmente sobre los alfa-2 adrenérgicos como agonista. (9)

Como agonista alfa-adrenérgico en el núcleo del tracto solitario (NTS), la clonidina excita una vía que inhibe las neuronas cardiovasculares excitatorias. La clonidina tiene un efecto antagonista alfa en el hipotálamo posterior y la médula. La respuesta final es la reducción del flujo de salida simpático del sistema nervioso central (SNC), lo que clínicamente provoca una disminución de la presión arterial. (9)

Formas de Administración de la Clonidina

La clonidina la podemos encontrar en diferentes presentaciones, como parche transdérmico, Tabletas y solución inyectable, identificadas en la tabla 1. (9, 10, 11, 12)

Tabla 1. *Presentación e indicaciones de la clonidina*

PRESENTACION	DOSIS	INDICACIONES
Parche transdérmico (liberación prolongada)	0,1 mg/día, 0,2 mg/día, 0,3 mg/día. Cambiar el parche cada siete días	Hipertensión, abandono del hábito de fumar, nefrotoxicidad por ciclosporina, rubor menopáusico y abstinencia de opiáceos
Tableta (liberación inmediata)	0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg	Hipertensión, hipertensión aguda, abstinencia de opiáceos y feocromocitoma
Tableta (liberación prolongada)	0,1 mg	Abstinencia de alcohol, abandono del hábito de fumar, síndrome de piernas inquietas, TDAH, síndrome de Tourette, sofocos menopáusicos, dismenorrea, neuralgia posherpética y psicosis
Solución inyectable	100 mcg/ml, 500 mcg/ml	Forma de infusión epidural en el dolor del cáncer no controlado por analgésicos opioides y como coadyuvante en la anestesia

Retiro de Clonidina

Se estudió la frecuencia y fisiopatología del síndrome de abstinencia de clonidina en catorce pacientes hipertensos en tratamiento crónico con clonidina. Después del cese repentino de la clonidina (900 microgramos diarios), casi todos los pacientes mostraron un aumento excesivo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. (12)

Siete de los catorce pacientes tenían síntomas subjetivos, en tres lo suficientemente graves como para requerir la interrupción de la observación mediante intervención terapéutica de 12 a 60 h después de la última dosis de clonidina. (13)

Se ha concluido a través de diferentes ensayos que el fenómeno de abstinencia de clonidina es un síndrome frecuente y potencialmente peligroso. La hiperactividad del sistema nervioso simpático es la principal responsable, sin la mediación del sistema renina angiotensina. Esto también explica porque los fármacos bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos no previenen el aumento de la presión arterial, aunque alivian algunos de los síntomas. (13)

Adicción a la Clonidina

Aunque la clonidina es menos adictiva que muchas otras drogas y el abuso de clonidina no es muy común, aún tiene el potencial de causar dependencia y adicción, especialmente debido a su disponibilidad y bajo costo. Además, muchas personas que abusan de la clonidina también abusan de otras sustancias adictivas como la heroína o los analgésicos recetados, que tienen un potencial adictivo muy alto. (13)

La adicción y el abuso de la clonidina son poco comunes, pero pueden ocurrir, especialmente cuando la clonidina se usa junto con otras drogas. De hecho, la mayoría de las personas que abusan de él lo usan con alcohol u otras drogas como la metadona, la heroína o los opioides recetados. A menudo, usarán la clonidina con la droga de su elección, ya que reduce la cantidad de la otra droga necesaria para drogarse y hace que la droga dure más. (14)

Un estudio encontró que el 80 por ciento de los programas de desintoxicación de drogas usan medicamentos como la clonidina y, cuando se usa bajo supervisión médica, es un medicamento recetado completamente seguro. Sin embargo, el mal uso prolongado de la clonidina puede causar dependencia física grave y síntomas de abstinencia. Algunos síntomas de abstinencia de clonidina pueden incluso volverse tan severos como para causar la muerte. (14)

Efectos adversos del uso de Clonidina

En la tabla 2 podemos identificar los principales efectos adversos atribuidos al uso de clonidina. (14, 15, 16)

Reacciones	Síntomas
Comunes	Dolor abdominal, Dolor de cabeza, Hipotensión, Fatiga, Náusea, Inestabilidad emocional, Estreñimiento, xerostomía, Diarrea, Disfunción sexual, Mareo, Sedación.
Graves	Angioedema, Depresión, Hipersensibilidad, Bloqueo auriculoventricular (AV), bradicardia, Síncope, Hipotensión severa.
Otros síntomas	Fiebre, dolor de cabeza, Fatiga, bradicardia, Insuficiencia cardíaca congestiva, Disminución de la actividad sexual, Trombocitopenia, Agitación, La depresión es uno de los efectos secundarios raramente informados con el uso crónico de clonidina.

Hipertensión de rebote y modo de retiro de la Clonidina

La abstinencia de la clonidina se considera un problema médico grave debido a la posibilidad de que el paciente sufra una crisis hipertensiva. Esta crisis resulta del rebote de clonidina o hipertensión de rebote, una condición en la que la presión arterial baja causada por el uso de clonidina aumenta repentinamente. Otros síntomas de abstinencia de clonidina pueden incluir alucinaciones, náuseas y vómitos o cambios rápidos en el estado de ánimo del paciente. (17)

La línea de tiempo para la desintoxicación de clonidina es diferente a la de otros medicamentos, ya que debe retirarse lentamente. Debido a esto, la duración de la desintoxicación puede durar varias semanas. (14, 15)

La desintoxicación dentro de un centro de tratamiento garantiza que el paciente no pueda acceder a dosis de clonidina mayores que las que administra el personal del centro. Pasar por la desintoxicación en un centro también garantiza ayuda médica si es necesaria durante el proceso de tratamiento. Debido a que el rebote de clonidina es un peligro importante durante la abstinencia, tener personal médico presente las 24 horas del día

puede significar una respuesta instantánea a cualquier crisis hipertensiva que pueda ocurrir, ya que un proceso de reducción profesional reduce enormemente las posibilidades de que los pacientes experimenten la afección. (16, 17)

La reducción de las dosis diarias permite al paciente reajustarse continuamente a los niveles más bajos de clonidina en el cuerpo sin iniciar la abstinencia por la eliminación repentina del fármaco. Si en algún momento durante el proceso comienzan a aparecer síntomas de abstinencia, el personal médico que supervisa el proceso puede decidir volver a los niveles de dosis más altos anteriores para aliviar los síntomas antes de continuar reduciendo las dosis. (9, 13)

Cuando las dosis se detienen por completo, el cuerpo del paciente debería haberse ajustado lo suficiente como para que los síntomas de abstinencia experimentados sean solo leves en comparación con los posibles de una interrupción en el nivel de dosificación anterior. (17)

Conversión de Clonidina oral a transdérmica

Las recomendaciones son las siguientes (Figura 2): El primer día colocar parche transdérmico de clonidina y administrar el 100% de la dosis oral. (13, 15, 16, 17, 18)

Figura 2. *Conversión de clonidina oral a transdérmica*

En el día dos	<ul style="list-style-type: none">• Administrar solo el 50% de la dosis oral.
En el día tres	<ul style="list-style-type: none">• Administrar el 25% de la dosis oral.
En el cuarto día	<ul style="list-style-type: none">• El uso del parche transdérmico continúa sin ningún suplemento oral adicional.

4. DISCUSIÓN

Un estudio realizado por Michael et al, en el cual realizan un informe de caso clínico de paciente de 30 años con antecedentes de epilepsia y abuso de sustancias, el cual se presentó en el hospital con estado epiléptico. El difícil control de las convulsiones requirió anestesiarse al paciente seguido de intubación y ventilación. Se inició una infusión de clonidina cuando el paciente desarrolló síndrome de abstinencia y fue difícil desconectar la ventilación mecánica. Una vez controlado el síndrome de abstinencia, se suspendió bruscamente la clonidina. Dos horas después de detener la infusión, el paciente desarrolló fiebre alta, hipertensión severa, taquicardia, sudoración profunda y lagrimeo.

Posteriormente, el paciente desarrolló un síndrome de dificultad respiratoria secundario a un edema pulmonar agudo. Se propuso la abstinencia de clonidina como causa de dicha respuesta. La reversión de los síntomas y el reinicio exitoso del destete se lograron reiniciando una infusión de clonidina en dosis baja seguida de una titulación descendente lenta y el uso de clonidina oral como medida de disminución. Posteriormente, el paciente fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos. (19)

Otro estudio realizado por Geyskes et al, en él se estudió la frecuencia y fisiopatología del síndrome de abstinencia de clonidina en catorce pacientes hipertensos en tratamiento crónico con clonidina. Después del cese repentino de la clonidina (900 microgramos diarios), casi todos los pacientes mostraron un aumento excesivo de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Siete de los catorce pacientes tenían síntomas subjetivos, en tres lo suficientemente graves como para requerir la interrupción de la observación mediante intervención terapéutica de 12 a 60 horas después de la última dosis de clonidina. La hiperactividad del sistema nervioso simpático se consideró la principal responsable, sin la mediación del sistema renina angiotensina. Esto explica porque los fármacos bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos no previenen el aumento de la PA, aunque alivian algunos de los síntomas. (20)

Todos estos estudios afirman que la interrupción brusca de la clonidina puede tener consecuencias casi que mortales para la salud, por lo que recomienda un destete progresivo de la misma. Una fortaleza del estudio actual es la metodología implementada, con respecto a la búsqueda de la literatura, y pasos en la selección de artículos relevantes, evaluación de calidad y extracción de datos. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones, que conviene tener en cuenta antes de llegar a una conclusión, dentro de estas se encuentran la falta de estudios de análisis de ensayos clínicos recientes que demuestren como debe ser la interrupción paulatina de este medicamento, por lo que se necesitan más estudios para responder estos interrogantes.

5. CONCLUSIÓN

La clonidina es un medicamento antihipertensivo que actúa sobre los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos y de imidazolina. La clonidina es un medicamento antihipertensivo que reduce la presión arterial y la frecuencia cardíaca al relajar las arterias y aumentar el suministro de sangre al corazón.

La clonidina tiene múltiples usos fuera de etiqueta, como el control de los síntomas de abstinencia de los opioides, las benzodiazepinas y el alcohol, y para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y el trastorno de estrés postraumático.

La clonidina la podemos encontrar en diferentes presentaciones, como parche transdérmico, Tabletas y solución inyectable.

La reducción de las dosis diarias permite al paciente reajustarse continuamente a los niveles más bajos de clonidina en el cuerpo sin iniciar la abstinencia por la eliminación repentina del fármaco. Si en algún momento durante el proceso comienzan a aparecer síntomas de abstinencia, el personal médico que supervisa el proceso puede decidir volver a los niveles de dosis más altos anteriores para aliviar los síntomas antes de continuar reduciendo las dosis.

6. LISTA DE REFERENCIAS

- Khakurel S, Sapkota S, Karki AJ. Analgesic Effect of Caudal Bupivacaine with or without Clonidine in Pediatric Patient. *J Nepal Health Res Counc.* 2019 Jan 28;16(41):428-433.
- Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstadte C, Leo F, Zaouter C, Ouattara A. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019 Oct;38(5):499-505.
- Kuzmin OB, Buchneva NN, Zhezha VV, Serdyuk SV. [Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy]. *Kardiologiia.* 2019 Dec 11;59(12):64-71.
- Rahimi-Movaghar A, Gholami J, Amato L, Hoseinie L, Yousefi-Nooraie R, Amin-Esmaili M. Pharmacological therapies for management of opium withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 21;6:CD007522.
- Toce MS, Chai PR, Burns MM, Boyer EW. Pharmacologic Treatment of Opioid Use Disorder: a Review of Pharmacotherapy, Adjuncts, and Toxicity. *J Med Toxicol.* 2018 Dec;14(4):306-322.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 2008;371:1513–1518.

- Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, Lochen ML, Njolstad I, Mathiesen EB. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The Tromso Study 1995 to 2012. *Stroke*. 2017;48:544–550.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease. *Arch Intern Med*. 2008;168:271–276.
- Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2007;50:228–233.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21:69–72.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846–853.
- Hopkins P. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000;28:118–28. 10.1093/bja/85.1.118
- Ahuja A. Rebound hypertension following withdrawal of clonidine. *Psychiatr Bull* 2007;31:274–5. 10.1192/pb.31.7.274c
- Karachalios G, Charalabopoulos A, Papalimneou V et al. . Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract* 2005;59:562–70. 10.1111/j.1368-5031.2005.00520.
- Liatsi D, Tsapas B, Smaro P et al. . Respiratory, metabolic and hemodynamic effects of clonidine in ventilated patients presenting with withdrawal syndrome. *Intensive Care Med* 2009;35:275–81. 10.1007/s00134-008-1251-0
- Sachdev Y, Evered D, Hall R. Rapid clonidine withdrawal with blood pressure overshoot exaggerated by beta-blockade. *BMJ* 1976;1:942–3. 10.1136/bmj.1.6015.942
- Perry P, Wilborn C. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses and management. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:155–62.
- Hunyor S, Hannson L, Harrison T et al. . Effects of clonidine withdrawal: possible mechanisms and suggestions for management. *BMJ* 1973;2:209–11. 10.1136/bmj.2.5860.209

- S. Michael, M. Ramprasad, Clonidine withdrawal induced sympathetic surge. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015210325. doi: 10.1136/bcr-2015-210325
- G. Geyskes, P. Boer, J. Dorhout, Clonidine withdrawal. Mechanism and frequency of rebound hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1979 Jan; 7(1): 55–62. doi: 10.1111/j.1365-2125.1979.tb00897.