

11202

48
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION PREANESTESICA
DE CLONIDINA SOBRE LOS REQUERIMIENTOS DE
FENTANIL Y PROPOFOL DURANTE LA ANESTESIA

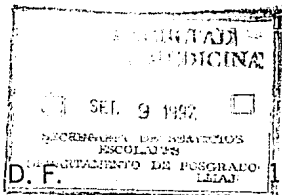
TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Titulo de
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA
p r e s e n t a

DRA. LETICIA MORENO PERALES



IMSS



México, D. F. 1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION.-

EL CLORHIDRATO DE CLONIDINA ES UNA DROGA ANTIHIPERTENSIVA DE ACCION CENTRAL, AGONISTA ALFA 2-ADRENERGICO DERIVADO DE LA 2-IMIDASOLINA; PRODUCE ESTIMULACION DE RECEPTORES ALFA ADRENERGICOS EN LOS CENTROS VASOMOTORES, INHIBICION DE LA ACTIVIDAD SIMPATICA PERIFERICA, ASI COMO ACTIVACION DE RECEPTORES PRESINAPTICOS Y SINAPTICOS PERIFERICOS ALFA-2 Y DISMINUYE ADEMAS LA LIBERACION DE NORADRENALINA. TIENE EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, CARACTERIZADO POR MARCADA SEDACION, DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD MOTORA ESPONTANEA Y DE LA TEMPERATURA CORPORAL. INHIBICION DE LA SALIVACION INDUCIDA POR ACCION CENTRAL, DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD PLASMATICA DE LA RENINA Y ALDOSTERONA Y DE LAS RESISTENCIAS VASCULARES RENALES, MANTENIENDO EL FLUJO SANGUINEO RENAL.

EL EFECTO ANALGESICO DE LOS AGONISTAS ALFA ADRENERGICOS HA SIDO DEMOSTRADO EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION. EN PARTICULAR, EL EFECTO ANALGESICO DEL AGONISTA ALFA 2-ADRENERGICO CLONIDINA, HA SIDO DESCRITO LUEGO DE SU ADMINISTRACION SISTEMATICA O INTRATECAL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION: ASI COMO EN HUMANOS AUNQUE EN ESTE CASO EL EFECTO ANALGESICO DE CLONIDINA NO SIEMPRE HA PODIDO SER DEMOSTRADO.²¹

EL SINDROME DE REBOTE O ABSTINENCIA SE PRESENTA AL SUSPENDER BRUSCAMENTE LA ADMINISTRACION DE DOSIS SUPERIORES A 1 MILIGRAMO DIARIO; AL ADMINISTRARLA CON DIGITAL SE

PUEDE PRODUCIR TOXICIDAD DIGITALICA; SU ABSORCION INTESITINAL ES COMPLETA Y RAPIDA OBTENIENDOSE NIVELES PLASMATICOS MAXIMOS EN 60 Y 90 MINUTOS.

SE HA COMPROBADO ADEMAS, QUE NORMALIZA LA HIPERACTIVAD INDUCIDA DURANTE EL SINDROME DE ABSTINENCIA POR LA SUSPENSION BRUSCA DE OPIACEOS. SE HA DESCRITO TAMBIEN UNA RELACION CON LOS EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA CLONIDINA LOS CUALES PODRIAN SER MEDIADOS EN PARTE POR LA LIBERACION DE ENDORFINAS; ASI COMO LA NALOXONA PUEDE EVITAR EL EFECTO HIPOTENSOR INDUCIDO POR CLONIDINA, MEDIANTE EL INCRMENTO DE LA ACTIVIDAD SIMPATICA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL COMO CONSECUENCIA DEL BLOQUE DE RECEPTORES OPIOIDES.^{22, 23, 26}

COMO MENCIONAMOS PREVIAMENTE, EL EFECTO ANALGESICO EN HUMANOS ES A TRAVES DE DISMINUIR EL M.A.C. DE AGENTES HALOGENADOS Y REQUERIMIENTOS DE NARCOTICOS: INHIBIENDO ADEMAS REFLEJOS AUTONOMICOS SECUNDARIOS A PROCEDIMIENTOS INVASIVOS. SU ACCION DIRECTA SOBRE SITIOS POSTSINAFITICOS CAUSA SEDACION.^{29, 31, 32, 34}

LA CLONIDINA TIENE ADEMAS EFECTOS ANTINOICEPTIVOS QUE NO DEPENDEN DE UNA ACCION SOBRE RECEPTORES OPIACEOS Y QUE PROBABLEMENTE ES DEBIDA A SU ACTIVIDAD SOBRE EL LOCUS COERULEUS. SE HAN IDENTIFICADO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, ESTRUTURAS NEURONALES NORADRENERGICAS QUE MODULAN LA TRANSMISION DE INFORMACION NOICEPTIVA Y LA ESTIMULACION DE ALGUNOS SITIOS ALFA ADRENERGICOS CON NORADRENALINA CAUSA ANALGESIA DEPENDIENTE DE LA DOSIS, LA CUAL ES ANTAGONIZADA POR

INHIBICION ALFA-ADRENERGICA; SE CREE QUE LA CLONIDINA ADMINISTRADA POR VIA EPIDURAL BLOQUEA LA TRANSMISION NORADRENERGICA AL DOLOR, POR LA LESION DE CORDONES ESPINALES. AUNQUE TAMBIEN PUEDE SER RELEVANTE LA INTERACCION DEL SISTEMA ADRENERGICO CON EL SISTEMA SEROTONINERGICO CEREBRAL.

SE HA POSTULADO QUE LA CLONIDINA ESTIMULA LA LIBERACION DE UNA ENDORFINA DE CARACTERISTICAS SIMILARES A LOS OPIOIDES, EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

POR OTRO LADO, EL PROPOFOL ES UN AGENTE DERIVADO DE LOS ALQUIFENOLAS, CON PROPIEDADES HIPNOTICAS EXCLUSIVAMENTE, NO SE HA COMPROBADO EFECTO ANALGESICO Y ES AMPLIAMENTE UTILIZADO EN NUESTRO MEDIO PARA LA INDUCCION Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA. ACTUA A NIVEL DE LA FORMACION RETICULAR, SIN CONOCERSE SU SITIO ESPECIFICO DE ACCION; ASIMISMO EL FENTANIL MORFINSIMIL UTILIZADO AMPLIAMENTE PARA DIVERSOS PROCEDIMIENTOS ANESTESICOS AGENTE ANALGESICO POTENTE CON SITIO DE ACCION ESPECIFICO A NIVEL DE RECEPTORES OPIACEOS, DICHO FARMACO SE HA EMPLEADO EN LA COMBINACION CON PROPOFOL.

ESTA ASOCIACION ES COMPATIBLE CON ESTABILIDAD HEMODINAMICA Y ANALGESIA TRANS Y POSTOPERATORIA ADECUADAS .

EN CONSECUENCIA, ES IMPORTANTE INVESTIGAR SI LA ADMINISTRACION PREANESTESICA DE CLONIDINA REDUCE LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL Y CITRATO DE FENTANIL DURANTE LA ANESTESIA.

MATERIAL Y METODOS

DESPUES DE OBTENER LA APROBACION DEL COMITE DE EXPERIMENTACION EN HUMANOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO, EL ESTUDIO SE REALIZO EN 31 PACIENTES; 20 DEL SEXO FEMENINO 11 DEL SEXO MASCULINO; CON EDADES ENTRE 20 A 56 ANOS; PESO CORPORAL ENTRE 50 A 92 KGS. TODOS FUERON PROGRAMADOS PARA CIRUGIA ELECTIVA CON DIFERENTES DIAGNOSTICOS Y RIESGO QUIRURGICO ASA 1.

LOS PACIENTES FUERON ASIGNADOS EN FORMA ALEATORIA A CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES GRUPOS, CUYOS INTEGRANTES RECIBIERON DIFERENTE MEDICACION PREAMNESTESICA: GRUPO I. 12 PACIENTES. DOSIS UNICA DE CLONIDINA, 100 ug POR VIA ORAL, 1 H. ANTES DE INGRESAR AL QUIROFANO. GRUPO II. 10 PACIENTES. DOSIS UNICA DE DIAZEPAN, 10 mg. POR VIA ORAL, 1 H. ANTES DE INGRESAR AL QUIROFANO. GRUPO III. 9 PACIENTES. SIN MEDICACION PREAMNESTESICA.

DURANTE LA ESTANCIA DE LOS PACIENTES EN QUIROFANO, SE REGISTRARON EN FORMA CONTINUA: PRESION ARTERIAL SISTOLICA (PAS), PRESION ARTERIAL DIASTOLICA (PAD), FRECUENCIA CARDIACA (FC) Y ELECTROCARDIOGRAMA (DERIVACION DII) SE OBTUVIERON VALORES DE ESTOS FENOMENOS INMEDIATAMENTE ANTES DE INICIAR LA ANESTESIA; 1, 3, 5 Y 20 MIN. DESPUES DE LA INDUCCION, Y CADA 5 MIN. DURANTE EL PERIODO TRANSANESTESICO.

EL MANEJO ANESTESICO FUE IGUAL EN TODOS LOS PACIENTES. PARA LA INDUCCION: CITRATO DE FENTANIL, 3ug/Kg/iv; PROPOFOL, 1-2 mg/kg/iv Y BROMURO DE VECURONIO, 100 ug/kg/iv;

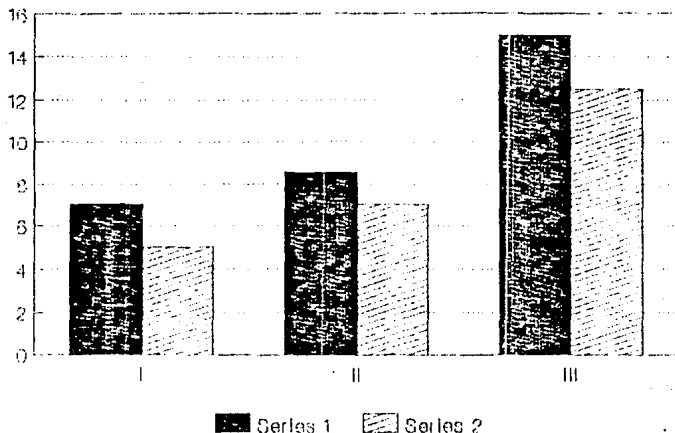
VENTILACION CON MASCARILLA Y O₂ 100% DURANTE 3 MIN.;
LARINGOSCOPIA E INTUBACION ENDOTRAQUEAL. PARA EL MANTENIMIENTO:
INFUSION CONTINUA DE UNA SOLUCION DE PROPOFOL 2 mg/ml EN SOLUCION
DE DEXTROXA 5% Y CITRATO DE FENTANIL EN DOSIS DE 100 ug/iv.
REPETIDAS SEGUN REQUERIMIENTOS PARA MANTENER EL PAS Y LA PAD 10%
MENOR DE SUS VALORES PREVIOS AL INICIO DE LAS MANIOBRAS
ANESTESICAS.

AL TERMINO DE LA CIRUGIA SE SUSPENDIO LA
ADMINISTRACION DE PROPOFOL Y CITRATO DE FENTANIL, SE
ANTAGONIZARON LOS EFECTOS RESIDUALES DEL RELAJANTE MUSCULAR
MEDIANTE NEOSTIGMINA, 1 mg Y ATROPINA, 1 mg iv, ASI COMO, LOS
EFECTOS RESIDUALES DEL CITRATO DE FENTANIL MEDIANTE NALOXONA, 1
ug/kg iv. LA RECUPERACION DE LA ANESTESIA SE EVALUO MEDIANTE LA
ESCALA DE ALDRETE Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE PROPOFOL Y CITRATO
DE FENTANIL, DOLOR EN EL SITIO DE ADMINISTRACION, NAUSEA.
VOMITO, Y ERITEMA. DURANTE LOS PERIODOS TRANS Y POSTANESTESICOS.

SE COMPARARON LAS DOSIS TOTALES DE CITRATO DE
FENTANIL Y PROPOFOL EN LOS DIFERENTES GRUPOS MEDIANTE ANALISIS DE
VARIANZA DE UNA CLASIFICACION POR RANGOS DE KRUSKALWALLIS.

CLONIDINA Y NARCOTICOS

REQUERIMIENTOS DE NARCOTICOS



SERIE 1 PROPOFOL & SERIE 2 FENTANIL

Figura 1. Requerimientos de propofol y fentanil ($\bar{X} \pm ES$) durante la anestesia. I. Administración preanestésica de clonidina. II. Administración preanestésica de diazepam. III. Sin medicación preanestésica.

* $p < 0.01$ grupo I VS grupo III.

*** $p < 0.01$ grupo II VS grupo III.

Grupo I VS Grupo II NS.

RESULTADOS

LA FIGURA I ILUSTRAS LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PRESENTE ESTUDIO EN CUANTO A LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL Y CITRATO DE FENTANIL DURANTE LA ANESTESIA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES.

PUEDE OBSERVARSE QUE LA MEDICACION PREANESTESICA CON CLONIDINA REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL DURANTE LA ANESTESIA EN LOS PACIENTES DEL GRUPO I (6.29 ± 1.7 mg/kg/h; $X \pm ES$), EN COMPARACION CON LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL EN LOS PACIENTES DEL GRUPO III (14.83 ± 1.96 mg/kg/h) QUIENES NO RECIBIERON MEDICACION PREANESTESICA. UN FENOMENO SEMEJANTE SE OBSERVO EN LOS PACIENTES DEL GRUPO 2, POR EFECTO DE LA MEDICACION PREANESTESICA CON DIACEPAM (8.64 ± 1.86 mg/kg/h). NO HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS AL COMPARAR LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL EN LOS PACIENTES DE LOS GRUPOS I Y II.

LOS PACIENTES DEL GRUPO I REQUIRIERON CANTIDADES SIGNIFICATIVAMENTE MENORES DE CITRATO DE FENTANIL (4.95 ± 1.5 ug/kg/h) EN COMPARACION CON LOS PACIENTES DEL GRUPO III, TAMBIEN REQUIRIERON CANTIDADES DE CITRATO DE FENTANIL SIGNIFICATIVAMENTE MENORES (7.2 ± 1.15 ug/kg/h) EN COMPARACION CON LOS PACIENTES DE GRUPO III. LOS REQUERIMIENTOS DE CITRATO DE FENTANIL NO DIFIRIERON SIGNIFICATIVAMENTE EN LOS PACIENTES DE LOS GRUPOS I Y II.

LA FIGURA 2 ILUSTRAS LOS VALORES PROMEDIO DE LA PAS, PAD Y FRECUENCIA CARDIACA 1, 3, 5 Y 10 MINUTOS A PARTIR

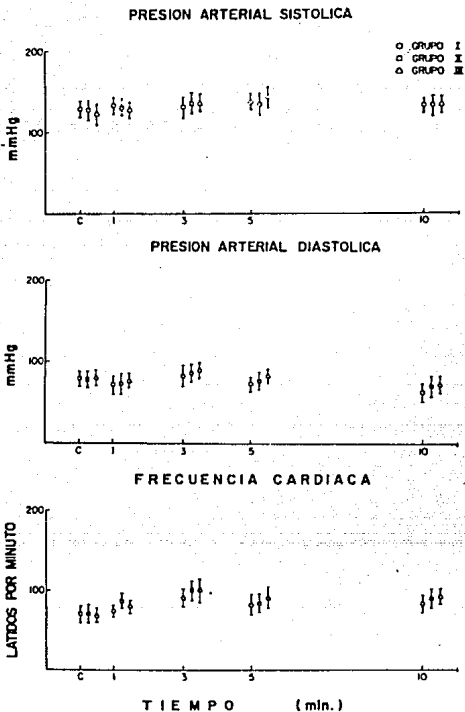


Figura 2. Valores promedio de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca a diferentes tiempos a partir del inicio de la anestesia. La intubación traqueal se efectuó en el minuto 3. Cada punto corresponde a la $\bar{X} \pm ES$ de cada grupo. No se encontraron diferencias significativas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO. PUEDE OBSERVARSE QUE LA PAS Y LA PAD, NO PRESENTARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS GRUPOS ESTUDIADOS LA RESPUESTA PRESORA PROVOCADA POR LA LARINGOSCOPIA 2 MINUTOS DESPUES DE TERMINADO ESTE EVENTO Y SE MANTUVO DENTRO DEL LIMITES FISIOLÓGICOS DURANTE TODO EL PROCEDIMIENTO ANESTESICO. LA FRECUENCIA CARDIACA NO PRESENTO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LOS GRUPOS ESTUDIADOS, EN TODOS LOS PACIENTES SE OBSERVO INCREMENTO EN LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LA LARINGOSCOPIA CON RECUPERACION INMEDIATA A VALORES DENTRO DE LIMITES FISIOLÓGICOS PARA PERMANECER EN ESTAS CONDICIONES DURANTE TODO EL PROCEDIMIENTO ANESTESICO.

DISCUSION

DIVERSOS AUTORES HAN ESTUDIADO EL EFECTO DE LA ADMINISTRACION PREOPERATORIA DE CLONIDINA SOBRE LOS REQUERIMIENTOS DE DROGAS ANESTESICAS Y ANALGESICAS DURANTE LA ANESTESIA Y HAN CORRELACIONADO LAS MODIFICACIONES DE DICHS REQUERIMIENTOS CON LAS CARACTERISTICAS DE LA ANESTESIA EN EL TRANS Y POSTOPERATORIO; INCLUYENDO LAS RESPUESTAS HEMODINAMICAS PROVOCADAS POR LA INTUBACION TRAQUEAL Y LAS MANIOBRAS QUIRURGICAS.
29-34

EN EL PRESENTE ESTUDIO SE MUESTRA QUE LA ADMINISTRACION PREANESTESICA DE LA CLONIDINA (100 $\mu\text{g}/\text{v}\text{o}$) REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE LOS REQUERIMIENTOS DE CITRATO DE FENTANIL Y PROPOFOL NECESARIOS PARA MANTENER, DURANTE LAS MANIOBRAS QUIRURGICAS, LA PAS Y PAD CON VALORES 10% MENORES CON RESPECTO A SUS VALORES PREVIOS AL INICIO DE LA ANESTESIA. ESTOS HALLAZGOS CONFIRMAN LA EVIDENCIA OBTENIDA POR OTROS AUTORES QUE DEMUESTRAN QUE LA MEDICACION PREANESTESICA CON CLONIDINA REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE LOS REQUERIMIENTOS DE CITRATO DE FENTANIL DURANTE LA ANESTESIA.
29-31

LA REDUCCION DE LOS REQUERIMIENTOS DE ANALGESICOS OPIOIDES Y DE ANESTESICOS PROVOCADA POR LA CLONIDINA PARECE DEBERSE A LOS EFECTOS DE ESTE FARMACO COMO AGONISTA ALFA 2-ADRENERGICO EN ESTRUCTURAS CEREBRALES INVOLUCRADAS EN LOS MECANISMOS DE ANALGESICOS, CON LA POSIBLE PARTICIPACION DEL SISTEMA OPIOIDE; EN EFECTO SE HA DEMOSTRADO EL EFECTO ANALGESICO DE CLONIDINA Y EL ANTAGONISMO DE ESTE EFECTO POR NALOXONA.
10, 27, 28

SE HA REPORTADO ASIMISMO QUE LA CLONIDINA REDUCE LOS REQUERIMIENTOS ANESTESICOS DE HALOTANO Y DE ISOFLURANO, FENOMENO QUE SE HA ATRIBUIDO EN PARTE A LA ACCION INHIBIDORA DE CLONIDINA SOBRE LOS SISTEMAS MONOAMINERGICOS CEREBRALES INVOLUCRADOS EN LOS MECANISMOS NEURALES DEL ESTADO DE ALERTA Y LA ANALGESIA. ES POSIBLE QUE UN MECANISMO SEMEJANTE EXPLIQUE LA REDUCCION DE LOS REQUERIMIENTOS DE PROPOFOL LUEGO DE LA ADMINISTRACION PREANESTESICA CON CLONIDINA OBSERVADA EN EL PRESENTE ESTUDIO EL INCREMENTO DE LA LIBERACION DE NEUROTRANSMISORES INHIBITORIOS CON REDUCCION DE LA EXCITABILIDAD DE LA CORTEZA CEREBRAL TAMBIEN PODRIA TENER IMPORTANCIA PARA ESTE EFECTO DE CLONIDINA.

EL EFECTO INHIBITORIO SOBRE LA EXCITABILIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO, PROVOCADO POR FARMACOS ADMINISTRADOS EN LA MEDICACION PREANESTESICA, PUEDE DAR LUGAR A LA REDUCCION DE LOS REQUERIMIENTOS DE ANALGESICOS Y ANESTESICOS DURANTE LA ANESTESIA. EN ESTE CASO LA ADMINISTRACION PREANESTESICA DE DIACEPAM, CUYOS EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SE DEBEN PRINCIPALMENTE A LA INHIBICION DE LA EXCITABILIDAD NEURAL POR INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD GABAERGICA EN LAS NEURONAS QUE FORMAN PARTE DE DIVERSAS ESTRUCTURAS CEREBRALES. EN EL PRESENTE ESTUDIO, LA ADMINISTRACION PREANESTESICA DE DIACEPAM TAMBIEN REDUJO SIGNIFICATIVAMENTE LOS REQUERIMIENTOS DE CITRATO DE FENTANIL Y PROPOFOL DURANTE LA ANESTESIA.

SE HAN REPORTADO QUE LA MEDICACION PREANESTESICA CON CLONIDINA REDUCE LAS RESPUESTAS

CARDIOVASCULARES PROVOCADAS POR LARINGOSCOPIA. ESTE HALLAZGO NO FUE CONFIRMADO EN EL PRESENTE ESTUDIO. YA QUE TANTO LA MEDICACION PREANESTESICA CON LA CLONIDINA COMO CON DIACEPAM PERMITIERON LA OCURRENCIA DE RESPUESTAS CARDIOVASCULARES DURANTE LA INTUBACION TRAQUEAL SIMILARES A LAS OBSERVADAS EN LOS PACINETES SIN MEDICACION PREANESTESICA.

REFERENCIA

- 1.- REDDY S V R, YAKSH T L. SPINAL NORADRENERGIC TERMINAL SYSTEM MEDIATES ANTINOCICEPTION. BRAIN RES 1980; 189-391-401.
- 2.- PAALZOW L. ANALGESIA PRODUCED BY CLONIDINE IN MICE AND RATS. J PHARM PHARMACOL 1974; 26:361-363.
- 3.- FIELDING S, WILKER J, HYNES M, SZEWCZAK M, LAL H. A COMPARISON OF CLONIDINE WITH MORPHINE FOR ANTINOCICEPTIVE ANTYWITHDRAWAL ACTIONS. J PHARMACOL EXP THER 1978; 207:899-905.
- 4.- SPAULDING T C, FIELDINGS S, VENAFRO J J. ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF CLONIDINE AND ITS POTENTIATION OF MORPHINE ANALGESIA. EUR J PHARMACOL 1979; 58; 19-25.
- 5.-DENNIS G, MELZACK E, GUTMAN S, BOUDNER F. PAIN MODULATION BY ADRENERGIC AGENTS MORPHINE AS MEASURED BY THREE PAIN TEST. LIFE SCI 1980; 26; 1247-1259.
- 6.- FIELDING S, SPAULDING T C, LAL H, ANTINOCICEPTIVE ACTIONS OF CLONIDINE, EN: LAL H, FIELDING S. PSYCHOPHARMACOLOGY OF CLONIDINE, NEM YORK ALAN R. LISS. 1981, PAG. 225-242.
- 7.-YAKSH T L, REDDY S V R, STUDIES IN THE PSIMATE ON THE ANALGESIC EFFECTS ASSOCIATED WITH ANTRATHECAL ACTION OF OPIATES ALPHA ADRENERGIC AGONIST AND BACLOFEN. ANESTHESIOLOGY 1981; 54; 451-467.
- 8.-LUTTINGER D, FERRARI R, PERRONE M H, HAUBRICK D R, PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF ALPHA-2 ADRENERGIC MECHANISMS IN NICICEPTION AND ATAXIA J PHARMACOL EXP THER 1984; 232; 883-889.
- 9.-YARSH T L, PHARMACOLOGY OF SPINAL ADRENERGIC SYSTEMS WHICH MODULATE SPINAL NOCICEPTIVE PROCESSING. PHARMACOL BIOCHEM BHAV 1985; 22; 845-858.
- 10.-MASTRIANNI J A, ABBOT F V, KUNOS G, ACTIVATION OF CENTRAL U-OPIOID RECEPTORS IS INVOLVED IN CLONIDINE ANALGESIA IN RATS. BRAIN RES 1989; 479; 283-289.
- 11.- OSSIPOV M H, SUAREZ L J, SPAULDING T C, ANTINOCICEPTIVE INTERACTION BETWEEN ALPHA-2 ADRENERGIC AND AGONISTS AT THE SPINAL LEVEL IN RODENTS. ANESTH ANALG 1989; 68; 194-200.
- 12.-SMYTHE J W, FAPPAS B A, NORADRENERGIC AND SEROTONERGIC MEDIATION OF THE LOCOMOTOR AND ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF CLONIDINE IN INFANT AND ADULT RATS. PHARMACOL BIOCHEM BEHAV 1989; 34; 413-418.
- 13.- GORDH T E, TAMSEN A, A STUDY OF THE ANALGESIC EFFECT OF CLONIDINE IN MAN. ACTA ANESTHESIOL SCAND 1983; SUPPL 87;72.
- 14.- TAMSEN A, GORDH T E. EPIDURAL CLONIDINE PRODUCES

ANALGESIA. LANCET 1984; 2; 231-232.

15.- COOMBS D W, SAUNDERS R L, FRATDIN J D, JENSEN L E, MURPHY C A, CONTINUOUS INTRATHECAL HYDROMORPHONE AND CLONIDINE FOR INTRATABLE CANCER PAIN. J NEUROSURG 1986; 64; 890-894.

16.- GLYNN C J, JAMOUS M A, TEDDY R J, MORRE R A, LLOYD J W, ROLE OF SPINAL NORADRENERGIC SYSTEM IN TRANSMISSION OF PAIN IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY. LANCET 1986; 2; 1249-1250.

17.- PETROS A J, BOWEN WRIGHT R M, EPIDURAL AND ORAL CLONIDINE IN DOMINICILIARY CONTROL OF DEAFFERENTATION PAIN. LANCET 1987; 1; 1034.

18.- GORDH T E, Jr. EPIDURAL CLONIDINE FOR TREATMENT OF POSTOPERATIVE PAIN AFTER THORACOTOMY. A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY. ACTA ANESTHESIOLOGICA SCAND 1988; 32; 702-709.

19.- MAX M B, SHAFFER S C, CULNANE M, DUBNER R, GRACEY R H, ASSOCIATION OF PAIN RELIEF WITH DRUGS SIDE EFFECTS IN POSTHERPETIC NEURALGIA; A SINGLE DOSE STUDY OF CLONIDINE, CODEINE, IBUPROFEN AND PLACEBO. CLIN PHARM THER 1988; 43; 363-371.

20.- BONNET F, BOICO O, ROSTAING S, LORIFEEERNE J F, SAADA M, CLONIDINE INDUCED ANALGESIA IN POSTOPERATIVE PATIENTS; EPIDURAL VERSUS INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION, ANESTHESIOLOGY 1990; 72; 423-427.

21.- PORCHET H C, PILETTA P, DAYER P. OBJECTIVE ASSESSMENT OF CLONIDINE ANALGESIA IN MAN AND INFLUENCE OF NALOXONE, LIFE SCI 1990; 46; 991-998.

22.- GOLD M S, CARTER A, SWEENEY D R, KLEBER H D, OPIATE WITHDRAWAL USING CLONIDINE. JAMA 1980; 243; 343-346.

23.- KUNOS G, FARSANG C, RAMIREZ-GONZALEZ M D. B-ENDORPHIN; POSSIBLE INVOLVEMENT IN THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF CENTRAL ALPHA-RECEPTOR ACTIVATION. SCIENCE 1981; 211; 82-84.

24.- FARSANG C, KAPOCSI J, VAJDA L, RESERVAL BY NALOXONE OF THE ANTIHYPERTENSIVE ACTION OF CLONIDINE; INVOLVEMENT OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM. CIRCULATION 1984; 69; 461-467.

25.- MASTRIANNI J A, INGENITO A, ON THE RELATIONSHIP BETWEEN CLONIDINE HYPOTENSION AND BRAIN B-ENDORPHIN IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RAT; STUDIES WITH ALPHA ADRENERGIC AND OPIATE BLOCKERS. J PHARMACOL EXP THER 1987; 242; 378-387.

26.- CHANG A P L, DILLARD M, DIXON W R, EFFECTS OF NALOXONE ON BLOOD PRESSURE RESPONSES AND PLASMA CATECHOLAMINE LEVELS FOLLOWING CLONIDINE INFUSION IN CONSCIOUS UNRESTRAINED RATS. J CARDIOVASC PHARMACOL 1989; 13; 277-282.

27.- TECHAKAROV L, ARBOOT F V, RAMIREZ-GONZALEZ M D, KUNOS

3. NALOXONE REVERSES THE ANTIINOCICEPTIVE ACTION OF CLONIDINE IN SPONTANEOUS HYPERTENSIVE RATS, BRAIN RES 1985; 328; 33-40.

28.- NAKAMURA M, FERREIRA S H. PERIPHERIAL ANALGESIC ACTION OF CLONIDINE; MEDIATION BY RELEASE OF ENDOGENOUS ENKEPHALINLIKE SUBSTANCES, EUR J PHARMACOL 1988; 146; 223-228.

29.- GHIGNONE M, QUINTIN L, DUKE P C, KEHLER C H, CALVILLO O; EFFECTS OF CLONIDINE ON NARCOTIC REQUIREMENTS AND ENDOTRACHEAL INTUBATION, ANESTHESIOLOGY 1986; 64; 36-42.

30.- FLACKE J W, BLOOR B C, FLACKE W E, REDUCED NARCOTIC REQUIREMENT BY CLONIDINE WITH IMPROVED HEMODYNAMIC AND ANDRENERGIC STABILITY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY BYPASS SURGERY, ANESTHESIOLOGY 1987; 67; 11-19.

31.- ENGELMAN E, LIPSZYC M, GILBARTE VAN DER LINDEN P, BELLENS B, VAN ROMPHEY A, ROOD M, EFFECTS OF CLONIDINE ON ANESTHETIC DRUG REQUIREMENTS AND HEMODYNAMIC RESPONSE DURING AORTIC SURGERY. ANESTHESIOLOGY 1989; 71; 178-187.

32.- KAUKINEN S, PYYKKO K, THE POTENTIATION OF HALOTHANE ANAESTHESI BY CLONIDINE, ACTA ANESTH SCAND 1979; 23; 107-111.

33.- BLOOR B C, FLAKE W E, REDUCTION IN HALOTHANE ANESTHETIC REQUIREMENT BY CLONIDINE, AN ALPHA-ADRENERGIC AGONIST, ANESTH ANALG 1982; 61; 741-745.

34.- GHIGNONE M, CALVILLO O, QUINTIN L, ANESTHESIA AND HYPERTENSEION; THE EFFECT OF CLODININE ON PERIOPERATIVE HEMODYNAMICS AND ISOFLUORANCE REQUIREMENTS, ANESTHESIOLOGY 1987; 67; 3-10.

35.- STEPHAN H, SONNTAG H, SCHENK H D, KETTLER D, KHAMBOTTA H J, EFFECTS OF PROPOFOL ON CARDIOVASCULAR DYNAMICS, MYOCARDIAL BLOOD FLOW AND MYOCARDIAL METABOLISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. BR J ANAESTH 1986; 58; 969-975.

36.- VERMEYEN K M, ERPELS F A, JANSSEN L A, BECKMAN C P, HANEGREEFS G H, PROPOFOL-FENTANYL ANESTHESIAL FOR CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH GOOD LEFT VENTRICULAR FUNCTION. BR J ANAESTH 1989; 59; 1115-1120.

37.- SHEFFLER W C, BOIESTADISTICA. MASACHUSETTS U.S.A. FONDO EDUCATIVO INTERAMERICANO S.A. 1981; PAG. 226-228.

38.- ROIZEN M F, KOPIN I J, THOA N B, ZIEIN J, MUTETHET, JACOWITZ D M, THE EFFECTS OF TWO ANESTHETIC AGENTS ON NOREPINEPHRINE AND DOPAMINE IN DISCRETE BRAIN NUCLEI, FIBER TRACTS. AND TERMINAL REGIONS OF THE RAT. BRAIN RES 1976; 110; 515-522.

39.- ROIZEN M F, WHITE P F, EGER I II, BROWSTEIN M, EFFECTS OF ABLATION OF SEROTONIN OR NOREPINEPHRINE BRAIN STEM ON HALOTHANE AND CICLOPROPANE MAC'S IN RATS. ANESTHESIOLOGY 1978;

49; 252-255.

40.- PITTALUGA A, RATTERI M, CLONIDINE ENHANCES THE RELEASE OF ENDOGENOUS GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID THROUGH ALPHA-2 AND ALPHA-1 PRESNAPTIC ADRENOCEPTORS DIFFERENTIALLY LOCATED IN RAT CEREBRAL CORTEX SUBREGIONS. J PHARMACOL EXP THER 1988; 245; 682-686.

41.- ENNA S J, MOHLER H. GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA) RECEPTORS AND THEIR ASSOCIATION WITH BENZODIAZEPINE RECOBINATION SITES. EN; MELTZER HY. PSYCHOPHARMACOLOGY, THE THIRD GENERATION OF PROGRESS, NEW YORK RAVEN PRESS. 1987. PAG. 265-272.

42.- REDMOND JR. D E. STUDIES OF THE VNUCLEUS LOCUS COERULEUS IN MONKEYS AND HYPOTHESES FOR NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. EN; MELTZER H Y, PSYCHOPHARMACOLOGY. THA THIRD GENARATION OF PROGRESS. NEW YORK RAVEN PRESS. 1987; PAG 967-975.