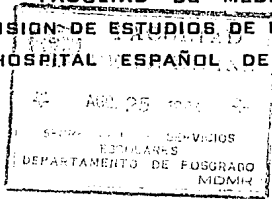


11202
2
reje.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO



CLONIDINA COMO MEDICACION ORAL PREANESTESICA, Y
SU REPERCUSION HEMODINAMICA EN EL
TRANSOPERATORIO.



TESIS RECEPCIONAL EN ANESTESIOLOGIA
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A:

DR. SAUL ALQUICIRA REYES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

DR. JOSE SARUKHAN KERMEZ
Rector de la Universidad
Nal. Autnoma de México

DR. JUAN RAMON DE LA FUENTE
Director de la Fac. de Medici
cina de la UNAM.

DR. HUGO ARECHIGA URTUZUASTEGUI
Jefe de la División de Estudios
de Postgrado e Investigación. UNAM.

DR. ALBERTO ODOR GUERINI
Jefe del curso de Especialización
en Anestesiología, UNAM.

HOSPITAL ESPAÑOL
DE
MEXICO

DR. SAMUEL FERNANDEZ PENA
Presidente de la Beneficiencia Española en México.
Hospital Español de México

DR. MANUEL FELAEZ CEBRIAN
Director Médico del Hospital Español de México.
Hospital Español de México.

DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.
Hospital Español de México.

DR. RANDOLFO BALCAZAR ROMERO
Jefe del Departamento de Anestesiología
Hospital Español de México

DR. ALBERTO ODOR GUERINI.
Jefe del Curso de Especialización en Anestesiología, UNAM
Hospital Español de México.

A G R A D E C I M I E N T O

A MI DIOS.

El principio de la sabiduría es el
temor de Jehová
Buen entendimiento tienen todos
los que practican sus mandamientos;
Su loor permanece para siempre.

SAL. 111:10

A MIS PADRES.

Porqué me dieron la luz del mundo;
me han guiado por la senda de la vida,
y su apoyo a permanecido
en mi por siempre.....

A MIS HIJOS Y ESPOSA.

Porqué han sabido tener paciencia
en esta aventura, soportando
con entereza, y serenidad
todas nuestras amarguras.....

A MI MAESTRO.

Porqué a pesar de sus compromisos
a dedicado a mi, muchas horas de su vida
en forma total e incondicional,
como mártir de la Pedagogía.....

Mexico D.F. julio del 94

INDICE.

	Página
CARATULAS FRONTALES	I
AGRADECIMIENTO	IV
	V

PARTE I

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Resumen	1
Farmacología	2
Hipótesis	2
Justificación	3
Material y método	4-7
Formato de recopilación de datos	8-9
Hoja de anestésia	10

PARTE II

REALIZACION DEL ESTUDIO.

Resumen	11
Método del (resumen)	12
Resultados del	12
INTRODUCCION	13
Material y método	14
Resultados finales	15-18
DISCUSION	18-20
TABLAS Y GRAFICAS	21-13
Bibliografía	32-33

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PARTE I

PROT O C O L O

D E

E S T U D I O

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

1 9 9 4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CLONIDINA COMO MEDICACION ORAL PREANESTESICA, Y SU
REPERCUSION HEMODINAMICA EN EL TRANSOPERATORIO.

- * Dr. Saúl Alquicira Reyes.
- ** Dr. Alberto Odor Guerini.
- ** Dr. Fidel Mascareño Gutierrez.
- ** Dr. Rubén Velázquez Suárez.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO.

1994.

CLONIDINA COMO MEDICACION PREANESTESICA, Y SU RE_
PERCUSION HEMODINAMICA EN EL TRANSOPERATORIO.

PROTOCOLO

RESUMEN.

El uso de fármacos utilizados como medicación preanes_
tésica, en la Anestésia moderna en pacientes que serán somet_i
dos a Cirugía electiva, consiste en la preparación psicológi_
ca y farmacológica que tiene como objetivo llevar el paciente
a la sala de quirófano en las mejores condiciones posibles.

La visita preanestésica; insuperable instrumento, así-
como el uso de fármacos, tienen como propósito: aliviar o dig_
minuir la ansiedad, producir amnesia, analgesia, prevención -
de reacciones reflejas del sistema nervioso central (SNC), --
efectos antieméticos, reducción del líquido gástrico y aumen_
to del pH, reducción de requerimientos anestésicos, facilitar
la inducción de la anestesia, y prevención de reacciones alé_r
gicas.

Se han utilizado fármacos con propósitos diversos, hip
nóticos para producir amnesia, como las benzodiazepinas, los-
barbitúricos que actualmente son desplazados por las benzodia_
zepinas, las butirofenonas como antieméticos, los opiodes --
cuando se requiere analgesia resaltando la morfina y la mepe_
ridina, para el control del volumen y pH gástrico, estan los-
anticolinérgicos, antagonistas H2 como la cimetidina y raniti_
dina, gastrocinéticos como la metoclopramida, antialérgicos -
como antagonistas H1 y H2, corticoides, así como el uso re__
ciente de agonistas alfa 2 adrenérgicos atenuantes del SNC co_
es la Clonidina, motivo del presente estudio.

FARMACOLOGIA:

La Clonidina es un fármaco ya conocido y manejado para el tratamiento de la hipertensión, actúa sobre el SNC, catalogado como agonista alfa 2 de los receptores adrenérgicos, derivado de la familia de los imidazoles, emparentado en su estructura química con la Tolazolina, la Nafazolina y la Antazolina. Su sitio y mecanismo de acción, actúa principalmente sobre receptores alfa 2 adrenérgicos inhibiendo la liberación de norepinefrina.

Los agonistas alfa 2 adrenérgicos pueden ser agrupados en 3 clases: fentilaminas (e.g. alfametilnorepinefrina), los imidazoles (e.g. clonidina), y las oxalozepinas (e.g. azepexole). La Clonidina es considerada un agonista parcial para los alfa 2 adrenoceptores (agonista puro e.g. dexmedetomidine); actúan sobre receptores presinápticos centrales y periféricos (corazón y grandes vasos), y posinápticos centrales (supra e infraespinales).

Sus efectos principales son: disminuyen el flujo simpático, disminuyen la concentración de noradrenalina, estimulación inicial de receptores alfa post-sinápticos causando hipertensión arterial inicial, posteriormente hipotensión arterial sistólica, bradicardia, disminución del volumen-minuto y por ende disminución del gasto cardíaco; disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), baja resistencia coronaria y renovascular, no modifica el flujo sanguíneo cerebral (FSC), ni la tasa de filtrado glomerular (TFG).

HIPOTESIS:

Debido a sus mecanismos diversos como agonista alfa-2 adrenoceptor, la Clonidina tiene efectos analgésicos, supra e infraespinales, efectos de sedación central, estabilidad --

cardiovascular, protección cerebral y renal, así como disminución de los requerimientos anestésicos.

Resultaría ideal como premedicación en cirugías electivas. (avalada por varias citas bibliográficas).

JUSTIFICACION:

El presente estudio tiene como objetivo principal tener a la Clonidina como un fármaco más en el arsenal del anestesiólogo. En nuestro medio no se ha utilizado la Clonidina en forma rutinaria, a pesar de existir numerosas publicaciones internacionales, así como nacionales, y que la podamos utilizar, pero nos falta experiencia personal para su uso racional y seguro.

Esperamos que la Clonidina a dosis recomendadas sea segura, con mínimos efectos colaterales pre, trans y postanestésico - inmediato, proporcione buena protección neurovegetativa y disminución de requerimientos anestésicos que repercutan en un costo-beneficio significativo, tanto para el paciente como para el hospital.

MATERIAL Y METODOS:

- 1.- 30 pacientes de ambos sexos.
- 2.- Mayores de 18 años y menores de 60, sanos sin patología--
concomitante o repercusión sistémica y o patología quirúr-
gica.
- 3.- Con un peso mayores de 50 Kgs. y menores de 100.
- 4.- Divididos en 2 grupos de 15 pacientes cada uno aleatoria-
mente (grupo A y grupo B).
- 5.- Riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anesto__
siología (ASA): ASA I y ASA II.
- 6.- Riesgo quirúrgico medio (B) con tiempo quirúrgico no mayor
de 3 hrs. (180 minutos). Pudiendose realizar en cirugía -
abdominal, traumatológica, ginecológica, oftalmológica, -
otorrino u otras (excepto laparoscópicas abdominales).
- 7.- Tipo de cirugía: electiva (E).
- 8.- Técnica anestésica: anestésia general balanceada (AGB).
- 9.- Pacientes sin antecedentes de toxicomanías, alcoholismo --
(solo ocasional), tabaquismo (solo menos de 5 cigarrillos
al día), medicamentos antipsicóticos, tranquilizantes, --
triciclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, etc.
- 10.- Durante la visita preanestésica un día anterior, se toma_
rán T.A., F.C. y temp. oral por el médico de guardia o el
residente de la especialidad.
- 11.- De preferencia se les canalizará una vena periférica en -
antesala o quirófano, evitandose asi estimulación simpáti-
ca además de cuestiones técnicas.
- 12.- Se administrará al grupo A, previa autorización con Cloni-
dina V.O. a dosis de 4-5 mcgrs./Kg. a las 23 hrs (día pre-
vio a la cirugía), y 6 a.m. (día de la cirugía).

- 13.- Se premedicará al grupo B, de la manera habitual con benzodiazepinas (diazepam o midazolam a dosis standar de -- 0.15 y 0.10 mg./Kg.).
- 14.- Se llevarán los pacientes a antesala una hora antes de la cirugía, y en ambos grupos se valorarán reacciones indeseables preoperatorias como: sedación, náuseas, vómitos, vértigo o mareo, xerostomia, insomnio, reacciones dérmicas u otros (especificar): calificandose como leve (0 puntos), moderado (5 puntos), e intenso (10 puntos), según la Escala Análoga (EA).
- 15.- Se volverán a tomar signos vitales, T.A., F.C. y temp. y se pasará el paciente a quirófano.
- 16.- Monitoreo: será el habitual, no invasivo, con electrocardiógrafo, baumanometro digital, oximetría de pulso principalmente, aunque se podrían agregar monitoreo de relajación muscular, capnometría o capnografía.
- 17.- Previo a la inducción se podrán utilizar opiodes en forma habitual como el fentanyl o alfentanyl a dosis standar (2 y 5 mcgs./Kg.) y atropina como vagolítico a dosis de 0.1 mg./Kg.
- 18.- El inductor ideal en este caso es aquél de acción corta y vida media de eliminación también corta, para evitar posibles interacciones medicamentosas como podrían ser los -- barbitúricos (tiopental sódico) que tiene vida media de -- eliminación prolongada.
Se utilizará propofól en todos los pacientes.
- 19.- Todos los pacientes (ambos grupos) con intubación orotraqueal (IOT), con laringoscopia no mayor de 45 segundos (no prolongada), determinandose T.A. y F.C. preintubación, inmediatamente a la intubación, y a los 5 minutos.

- 20.- La relajación muscular podrá ser de acuerdo a la experiencia de cada anestesiólogo, despolarizantes más no despolarizantes, o no despolarizantes solos, de preferencia de acción intermedia para evitar el pancuronio por sus efectos cardiovasculares. Solo recomendandose relajación continua hasta el término de la cirugía.
- 21.- El isoflurano es el halogenado que se ha elegido por tener menos contraindicaciones, así como para standardizar todo el estudio; se fijará la concentración del halogenado para cada paciente y se anotarán cada 15 minutos.
- 22.- Oxígeno al 100 % a un flujo entre 2 y 3 lts. por minuto, evitándose el uso de óxido nítrico, para evitar efectos del 2o. gas disminuyéndose los requerimientos del halogenado.
- 23.- El uso de narcóticos: serán utilizados racionalmente y se evitarán en lo posible durante el transoperatorio.
- 24.- El uso de analgésicos no narcóticos (AINES) para analgesia postoperatoria será de acuerdo a la Experiencia del anestesiólogo (ketorolac, dipirone etc), recomendandose su manejo a dosis mínimas sin realizar combinaciones.
- 25.- Durante el transoperatorio se determinarán los signos vitales cada 5 minutos como es su T.A., T.A.M., F.C., SaO₂, - - F.R., P.V.A. (presión arterial), tipo de ventilación: mecánica (M) o asistida (A), volumen corriente (VC), tiempo de inicio y terminación de anestesia y cirugía calculados en minutos, así como el uso de relajantes y narcóticos (bolus) anotándose hora y dosis.
- 26.- Se utilizará un circuito anestésico semicerrado evitándose -

mayor consumo de inhalados y contaminación del área.

- 27.- En el postoperatorio inmediato se determinará el Aldrete a los 10 minutos y se revalorarán nuevamente las reacciones indeseables en ambos grupos, según el punto numero 14 volviéndose a calificar. También se evaluará el grado de -- analgesia mediante la Escala Visual Análoga (EVA).
- 28.- Los resultados obtenidos en el siguiente estudio, serán -- analizados en forma prospectiva, lineal y comparativa, esperándose haya significancia clínica.

-
- * Residente del 3er. año del curso de Anestesiología.
** Asesores del Protocolo de estudio, y Profesores del Curso de Anestesiología.
Hospital Español de México.

FORMATO DE RECOPIACION DE DATOS.

Clonidina como Medicación oral preanestésica y su repercusión--
hemodinámica en el transoperatorio.

Nombre del paciente _____ Fecha _____

1.- SEXO _____ 2.- EDAD _____ 3.- Peso en Kg. _____

4.- Grupo A (Clonidina) _____; Grupo B _____ 5.- ASA _____

6.- RIESGO QUIRURGICO (a)(b)(c) _____; CIRUGIA (abdominal, traumato-
lógica, ginecológica, oftalmo, otorrino, etc. (excepto laparoscó-
pica de abdomen), especificar: _____

7.- TIPO DE CIRUGIA (U)(M) _____; TECNICA ANESTESICA (8) _____ A.G.B. _____

9.- Si toma medicamentos especificar, evitandose el alcoholismo
(solo ocasional), tabaquismo (solo menos de 5 al dia), antipsi-
cóticos, tranquilizantes, triciclicos, inhibidores de la MAO, -
etc.

10.- Durante la visita preanestésica tomar signos vitales, (T.A.,
F.C. de preferencia por el médico de guardia o residente.

T.A. _____ F.C. _____

11.- No canalizar en su cuarto al paciente. Solo en preopera-
torio o en sala de quirófano(a menos que ya esté canalizado).

12.- Al grupo A, se premedicará con Clonidina (catapresan 0.100
mgs. Se dará la dosis según su peso (en Kgs.) calculandose en-
tre 4 y 5 microgramos (mcgrs)/ Kg. de peso, según la tabla. di-
vidido en 2 tomas, la primera a las 23 hrs. y la 2a. dos hrs. -
antes de la cirugía.

50-59 Kgs. -----250 mcgs.

60-69 Kgs. -----300 "

70-79 Kgs. -----350 "

80-99 Kgs. -----400 "

13.- Al grupo B se premedicará con diazepam o midazolam según -
dosis ya establecidas (especificar que benzodiazepina se usó).

14.- Valoración de reacciones indeseables una hora antes de la -
cirugía (de preferencia en Preoperatorio).

SINTOMA leve (0-4) moderado(5-7) intenso(8-10)

SINTOMA	leve (0-4)	moderado(5-7)	intenso(8-10)
sedación			
nauseas.			
vómitos.			
resequedad de boca			
insomnio			
reacciones dérmicas			
otros(especificar)			

15.- Signos vitales en recuperación(preoperatorio) T.A. _____

F.C. _____ antes de pasar a quirófano.

16.- Monitoreo I, el habitual, EKG, baumanometro digital, oxime-
tría de pulso. Se pueden agregar otros(especificar) _____

FORMATO DE RECOPIACION DE DATOS. (hoja 2).

17.- Inducción. (narcótico) con fentanyl (2 mcgrs/Kg) o alfentanil (5 mcgrs/Kg) especificar cuál se adm. y dosis

18.- Se utilizará propofol en todos los pacientes (2 mg/Kg) D.R.

19.- Intubación orotraqueal (IOT) en todos los casos, determinándose T.A. y F.C. preintubación, (al iniciar inducción); Inmediatamente posterior a la intubación y a los 5 minutos.

preintubación: T.A. _____, F.C. _____; intubación: T.A. _____ F.C. _____ y a los 5 minutos: T.A. _____, F.C. _____

20.- Nombre del o los relajantes utilizados _____

21.- El halogenado elegido será el Isoflurano (forane). Anotar en la hoja de anestesia la concentración del halogenado del paciente cada 15 minutos (MAC).

22.- Oxígeno al 100% con un flujo de 2 a 3 lts por minuto, No utilizar oxido nitroso (N2O).

23.- El uso de narcóticos se evitará en lo posible en lo posible en ambos grupos durante el transoperatorio, y solo racionalmente se utilizará.

24.- Solo se administrará como analgesia postoperatoria inmediata el uso de AINES, de acuerdo a la experiencia de cada anestesiólogo (Ketorolac, dipirona, etc.) a dosis estandar. _____

25.- Anotar completamente en la hoja de anestesia los parámetros hemodinámicos, respiratorios, así como los inicios y terminaciones de la cirugía y anestesia contabilizándose los tiempos en minutos. Los bolus de relajantes o narcóticos también se anotarán (hora y dosis). _____

26.- Se utilizará un circuito anestésico semicerrado.

27.- Postoperatorio inmediato. Aldrete a los 10 minutos _____ y valoración de síntomas.

SINTOMA leve(0-4), moderado(5-7), intenso(8-10)

sedación			
nauseas.			
vómitos.			
resequedad de boca			
insomnio			
reacciones dérmicas			
otros(especificar)			

Evaluación del dolor (EVA).

0 _____ +
Accidentes o incidentes transoperatorios (especificar)

NOTA: retener la copia de anestesia para sacarle fotocopia.
Gracias Dr. S.A.R.

SANATORIO ESPAÑOL
HISTORIA ANESTÉSICA

Fecha - 10 -

Anestesia No.

Nombre:

Sala:

Cama:

Diag. pre-op.:

Op. propuesta:

Cirujano:

Hora:

Sal:

Anest. indicada:

Agentes:

Técnica:

Dr.:

Resumen valoración pre-op.

Recomendaciones:

Edad
Peso
Talla
P.A.
P.
Hb.
R.
T.
G.S.

Medic. pre-anest. Dosis Vía Hora Etc.

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

RIESGO OPERATORIO: 1 2 3 4

IDENTIFICACION:

Paciente

Sitio Op.

Hora		INDUCCIÓN			
A					
O					
E					
N					
T					
E					
S					
Temp.	P A y P				MANTENIMIENTO
42	200				
	180				
	160				
	170				
	160				
37	150				
	140				
	130				
	120				
	110				
32	100				Total de agentes usados
	90				
	80				
	70				
	60				
27	50				Rotaciones
	40				Sc.:
	30				Fx.:
	20				
22	10				

V R E A C M I

V Frecuencia

N U C

N P P

N P N

Cues

An X

Op. O

P.A. -

P. @

T. @

R. O

N
O
T
A
S

O B %
S.N. 9 % o
Sangre:
Resma:

RECUBRO

P.
R. P.
 T

Diag. post-op.

Op. practicada:

Cirujano:

Tiempo:

COMENTARIO FINAL

Anest. efectuada:

Tiempo:

Anestesiólogo:

Firma

PRE-OPERATORIO

Nombre:	Edad:	Peso:	Talla:	Sala:	Cama:
Sexo:				Exp. No.:	Socio No.:
Ocupación:				Dirección:	

ANTECEDENTES. — Operatorios:					
Anestésicos:					
Alcohol:		Tabaco:		Drogas:	
Patológicos:			Alergias:		Dentadura:
					Corticoides:

PADECIMIENTO ACTUAL — Principales síntomas actuales:

1ª VALORACION FUNCIONAL PRE-OPERATORIA

1: Sin alteraciones funcionales. 2: Con alteraciones funcionales discretas. 3: Con alteraciones funcionales importantes.
 4: Con alteraciones funcionales severas, que ponen en peligro inminente la vida del paciente.

CIRCULATORIO. — Interrogatorio:

Exp. física:			P.A.:	F.P.:	T.:
Ritmo:			Rx.:		
EKG.:			Suf. coronaria:		
Suf. cardíaca:			Otros:		
Vasc. perif.:					
	Hb.:	Htc.:	Prot. tot.:	Alb.:	Gl.:
					R.A./G.:
Vol. sang.:					
Equilibrio hídrico y electrolítico:			Suf. supra-renal:		
Equilibrio ácido-básico:			Otros:		
Chetox.:					
Diagnósticos:					VALORACION: <input type="checkbox"/>

RESPIRATORIO. — Interrogatorio:

Exp. física:				
Rx.:				
Pruebas funcionales:				
F.R.:	V.C.:	E.M.:	Suf. respiratoria:	VALORACION: <input type="checkbox"/>
Diagnósticos:				

HEPÁTICO Y RENAL — Interrogatorio:

Exp. física:				
Uranálisis:			Química sang.:	
Pruebas funcionales:				
Diagnósticos:				VALORACION: <input type="checkbox"/>

OTROS (Endócrino, S.N., Obstétrico, etc.)

VALORACION:

2ª VALORACION INTERVENCIÓN PLANEADA

Intervención:			Cirurgano:		
Duración: []:	Trauma: <input type="checkbox"/>	Sangrado: <input type="checkbox"/>	Sitio: <input type="checkbox"/>	Posición: <input type="checkbox"/>	
1. Sencilla,	2. Moderada.	3. Importante.	4. Severa.		VALORACION: <input type="checkbox"/>

3ª VALORACION ANESTESIA ELEGIDA

Anestesia:			Anestesiólogo:		
Control de la narcosis: []:		Control circulatorio: <input type="checkbox"/>		Control respiratorio: <input type="checkbox"/>	
1: Sin problemas.	2: Con problemas moderados.	3: Con problemas importantes.	4: Con problemas severos.		VALORACION: <input type="checkbox"/>

4ª RIESGO OPERATORIO

1: Bajo.	2: Medio.	3: Alto.	4: Excesivo.	
				VALORACION: <input type="checkbox"/>

MARGEN DE OPERABILIDAD

1: Amplio.	2: Intervenciones necesarias.	3: Intervenciones indispensables.	4: Sólo emergencias.	
				VALORACION: <input type="checkbox"/>

Efectuó el estudio: Dr. _____

POST-OPERATORIO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PARTE II

REALIZACION

DEL

ESTUDIO.

HOSPITAL ESPAÑOL
DE MEXICO.

1994.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CLONIDINA COMO MEDICACION ORAL PREANESTESICA, Y SU
REPERCUSION HEMODINAMICA EN EL TRANSOPERATORIO.

* Dr. Saúl Alquicira Reyes
** Dr. Alberto Odor Guerini.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO.

1 9 9 4 .

Clonidina como Medicación Oral Preanestésica, y su repercusión Hemodinámica en el Transoperatorio.

Dr. Saúl Alquicira Reyes *

Departamento de Anestesiología, Hospital-Español de México y Universidad Nal. Autónoma de México.

palabras clave: Clonidina, alfa 2 adrenérgico, premedicación.

RESUMEN.

Antecedentes; se han hecho bastantes estudios recientes algunos modelos experimentales y otros en humanos por diferentes vías (vía oral, intravenosa, epidural, subaracnoidea, etc) en los cuales se muestran a los alfa 2 adrenérgicos como medicamentos con características diversas y aplicación en Anestesiología. Debido a sus diversos mecanismos, centrales, periféricos, supra e infraespinales sobre el sistema nervioso, la Clonidina como alfa 2 adrenérgico, tiene efectos analgésicos, sedación central, estabilidad cardiovascular, protección cerebral y renal. Se evaluó la Clonidina como premedicación oral, en cirugía electiva, comparándose con un grupo Control sobre la respuesta en el pre y transoperatorio.

Objetivo del estudio; es interesante que la Clonidina a pesar de que hasta el momento se hallan efectuado varios estudios, no se utilice en nuestro medio en forma ordinaria. El presente estudio determinará el efecto de la premedicación oral, sus efectos deseables e indeseables durante el pre y transoperatorio, respuesta a la laringoscopia e intubación, -

respuesta hemodinámica en el transoperatorio, consumo de ---- agentes anestésicos y dolor en el postoperatorio inmediato.

Método; se estudiarán un total de 30 pacientes de ambos sexos entre 18 y 60 años, con un peso entre 50 y 100 Kgs., divididos en 2 grupos de 15 pacientes, previa autorización, escogidos en forma aleatoria: Grupo A (Clonidina) y grupo B (— control), ASA I y II, Riesgo quirúrgico medio, Tiempo quirúrgico no mayor de 180 minutos, Cirugía electiva de diferentes tipos, manejándose con Anestésia General Balanceada (AGB); — fentanyl-propofol-isoflurano. Al grupo A se premedicó con Clonidina a dosis de 4 a 5 mcgrs./Kg. de peso, y al grupo B se — premedicó con diazepam o midazolam a dosis de 0.15 y 0.10 mgs/4 Kg. de peso. Se utilizó la Escala Análoga (EA) para evaluar — los efectos de la premedicación, monitoreo no invasivo para — las respuestas hemodinámicas, y la Escala Visual Análoga (EVA) para el dolor postoperatorio inmediato; el análisis estadístico, se evaluó con promedios, desviación estandar, y "T" de — Student.

Resultados; en general no hubo diferencia estadística en cuánto a datos demográficos se refiere en ambos grupos. Durante la premedicación hubo cambios significativos hemodinámicos principalmente la F.C. del grupo Clonidina. Las reacciones indeseables preoperatorias sólo son significativas para xerostomía e insomnio. Los parámetros hemodinámicos durante la inducción, intubación, y a los 5 minutos, demostraron más estabilidad en el grupo Clonidina. El consumo de agentes anestésicos— no tuvo significancia; la CAM (concentración alveolar mínima) fué mayor en el grupo Clonidina, pero con menos consumo de — narcótico; los parámetros hemodinámicos transoperatorios tan—

poco fueron significativos, sólo apreciándose mejor tendencia en el grupo Clonidina. El dolor postoperatorio inmediato fué significativo para el grupo Clonidina tomando en cuenta que el grupo Control tuvo un consumo mayor de narcótico.

INTRODUCCION.

La búsqueda de nuevos fármacos en Anestésia, ha propiciado una cantidad considerable de estudios; el uso de alfa 2 adrenérgicos en esta década a sido importante, administrándose por diferentes vías, encontrándose receptores específicos tanto centrales como periféricos, incluso algunos sitios específicos en el SNC, donde su estimulación produce analgesia, como es el Locus Coeruleus; inhibición neural en anestésia espinal, clonidina intravenosa transoperatoria y en analgesia postoperatoria continua, etc., así como el uso de alfa 2 agonistas como premedicación oral en humanos. (ref. 1,3, 4, 5, 6 8, 9, 10, 11,12, 13, 16, 17 y 18).

Es conocido por todos que en cirugía electiva, la visita preanestésica y premedicación juegan un papel importante; el uso de benzodiazepinas y otros hipnóticos han revolucionado la Anestésia Moderna, además de medicamentos recientes como es el uso de la Clonidina. Se ha mencionado su efecto analgésico por diferentes mecanismos, no siempre demostrados, así como buena estabilidad cardiovascular y protección neurovegetativa. Sus efectos principales son disminución del flujo simpático principalmente, disminuyendo la concentración de Noradrenalina, hipotensión arterial sistólica, bradicardia, disminución del volumen-minuto y por ende disminución del gasto cardíaco, disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS), baja resistencia coronaria y renovascular, sin mo

dificar el Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC), ni la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG).

MATERIAL Y METODOS.

El estudio fué realizado en el Hospital Español de México, revisado y aprobado por el Departamento de Anestesiología (Anestésia y Control del Dolor, ACD), así como la Jefatura -- del Curso Universitario de Anestesiología de la Universidad -- Nacional Autónoma de México (UNAM), Depto. de Postgrado, y con -- consentimiento de los pacientes. Todos aquellos pacientes se -- leccionados, fueron programados para cirugía electiva, con es -- tados físicos de ASA I y ASA II, con patología quirúrgica, am -- bos sexos, con edades entre los 18 y 60 años.

Fueron excluidos aquellos pacientes con patología orgáni -- ca o que se encontraran tomando medicamentos antipsicóticos, tranquilizantes menores y mayores, tricíclicos, inhibidores -- de la MAO, alcohólicos y fumadores. Fueron divididos en 2 gru -- pos aleatoriamente para el estudio, determinándose grupo A (- Clonidina), y grupo B (Control), los cuales fueron premedica -- dos durante la visita preanestésica, administrándose por V.O. Al grupo A se administró Clonidina a razón de 5 mcgrs./Kg. de peso, y al grupo B, 0.15 y 0.10 mgs./Kg. de peso de diazepam -- o midazolam, respectivamente. Antes de pasar al paciente a -- quirófono, se determinaron reacciones indeseables mediante la Escala Análoga (EA), así como signos vitales. Se monitorizó -- al paciente, realizándose la Inducción con fentanyl a dosis -- de 2 mcgrs/Kg. de peso, propofol a dosis promedio de 2 mgs./- Kg. de peso, relajantes musculares no despolarizantes, de ac -- ción media y larga, aunque algunos casos se utilizó succinil -- colina para la intubación. El mantenimiento se realizó con --

Isoflurano, relajación continua, oxígeno al 100%, ventilación mecánica, controlada en circuito semicerrado; el monitoreo -- fué el habitual, mediante electrocardiográfico, oximetría de -- pulso, y baumanómetro digital.

Se evaluó el dolor postoperatorio inmediato mediante la Escala Visual Análoga (EVA). Los resultados estadísticos se realizaron mediante, promedios, desviación estándar, la comparación entre ambos grupos mediante la prueba "t" de student, -- con tablas de Fisher y Yates, donde todo valor de $p < 0.05$ es -- considerado como significativo.

RESULTADOS:

Se seleccionaron 30 pacientes, divididos en 2 grupos, grupo A (Clonidina) y grupo B (Control), seleccionados en forma aleatoria, de ambos sexos, con predominio femenino, 22 contra 8 masculinos, mayores de 18 años y menores de 60 años -- con promedios de 40.86 ± 12.44 para el grupo Clonidina y 38.93 ± 10.66 para el grupo Control ($p > 0.10$). Con un peso entre 50 y 100 Kgs. con una media de 68.66 ± 9.70 Kgs. para el grupo Clonidina y 64.20 ± 7.72 Kgs. en el grupo Control, no teniendo significancia demográfica ($p > 0.20$) (ver tabla 1.).

El riesgo anestésico se manejó ASA I y ASA II en todos los casos; el riesgo quirúrgico fué medio, Cirugía Electiva, con diferentes tipos (general, ginecológica, otorrino, oftalmológico y ortopedia). (ver tabla 2).

El tiempo quirúrgico máximo fué de 180 minutos, presentándose un tiempo promedio de 84.66 ± 39.64 min. para el grupo Clonidina y 84.00 ± 31.58 en el grupo Control respectivamente. ($p > 0.20$), y tiempo anestésico promedio de 98.33 ± 43.93 y 101.33 ± 34.76 ($p > 0.20$) respectivamente no siendo significativa.

tivos (ver tabla 3).

Se excluyeron todos aquellos pacientes con enfermedades orgánicas concomitantes, tabaquismo importante (más de 5 cigarrillos al día), alcoholismo positivo incluso el moderado (social), patología Psiquiátrica por el uso de tranquilizantes menores, antipsicóticos, tricíclicos, inhibidores de la MAO, etc. A los pacientes seleccionados se les realizó visita preanestésica por la noche del día anterior a la cirugía, se les tomaron basales, y se premedicaron según el grupo que les tocó. Al grupo A se premedicó con Clonidina a dosis de 4 a 5 mcgrs./Kg. de peso dividido en 2 tomas equitativas a las 23 hrs. y 2 hrs. antes de su cirugía; en el mismo horario y dosis fraccionadas al grupo B se premedicó con diazepam o midazolam a dosis estándar de 0.15 y 0.10 mgs./Kg. de peso. Una hora antes de la cirugía los pacientes fueron llevados a preoperatorio donde se tomaron nuevamente signos vitales, así como evaluación de reacciones indeseables preoperatorias mediante la Escala Análoga (EA). Encontrándose con mayor frecuencia e intensidad, xerostomía, sedación e insomnio respectivamente, (ver tabla 4).

El monitoreo en quirófano fué el habitual (monitoreo I, no invasivo), con electrocardiografía continua, baumanómetro digital programado cada 5 minutos y oximetría de pulso, aunque en algunos se agregaron monitoreo de relajación muscular, capnometría y capnografía. La técnica anestésica elegida fué la Anestesia General Balanceada (AGB); fentanyl-propofol-isoflurano, previa atropinización y relajación continua con relajantes no despolarizantes. Se registraron y contabilizaron la cantidad de narcótico utilizado durante la cirugía, así como de propofol e isoflurano mediante la CAM promedio (ver tabla-5).

Donde se encontró diferencia en el consumo de narcótico promedio total, así como del inductor (propofol) a favor del grupo Clonidina, no así el consumo promedio del Halogenado que fué a favor del grupo control, aunque sin significancia estadística ($p > 0.20$) (ver tabla 5).

Todos los pacientes (ambos grupos) con intubación orotraqueal (IOT), tomándose parámetros hemodinámicos durante la inducción, intubación, y a los 5 minutos, para evaluar la respuesta a la laringoscopia e intubación no mayor de 45 segundos, y al 1er. intento, encontrándose significancia de la FC en la preinducción ($p < 0.001$), en la Intubación ($p < 0.02$) y a los 5 minutos ($p < 0.05$) para ambos grupos; no así la TAM, la cual no fué estadísticamente significativa. (ver tabla 6).

Fueron registrados los parámetros hemodinámicos transoperatorios de la FC y TAM cada 5 minutos obteniéndose promedios y desviación estandar para ambos grupos, la FC media para el grupo Clonidina, 80.19 ± 10.24 lpm, contra 91.20 ± 29.29 lpm. del grupo Control no fué significativa ($p > 0.20$) aunque en una gráfica correlacionada sí se aprecia tendencia a favor del grupo Clonidina (ver gráfica 7-A); la TAM tampoco fué significativa, 81.01 ± 9.57 del grupo Clonidina contra 86.63 ± 10.83 del grupo Control (ver tabla 7 y gráfica 7-B) ($p > 0.20$).

Se obtuvo una tabla comparativa para ambos grupos sobre los parámetros hemodinámicos basales, a su ingreso y preinducción, comparándose ambos grupos. La FC de ambos grupos no fué significativa a su ingreso; Clonidina 77.60 ± 9.49 y Control de 75.73 ± 9.66 ; comparados con la preinducción, se encontraron con significancia estadística, encontrándose una disminución de latidos por minuto (lpm) en el grupo Clonidina ($p < 0.02$) mientras que en el grupo Control se elevó significativamen-

te ($p < 0.05$) probablemente debido al grado de Stress no controlado con las benzodiazepinas. La TAM también fué significativa en el grupo Clonidina ($p < 0.02$); no así en el grupo Control ($p > 0.20$) (ver tabla 8).

La evaluación del dolor postoperatorio inmediato se realizó posterior a la determinación de Aldrete (a los 10 minutos), mediante la Escala Visual Análoga (EVA), encontrándose una intensidad del dolor promedio de 3.33 para el grupo Clonidina, y de 4.00 para el grupo Control (ver tabla 9).

DISCUSION.

El uso reciente de alfa 2 agonistas, como es el uso de la Clonidina, proporciona al anestesiólogo la posibilidad de tenerla como un arma más en el arsenal, y poderla manejar con confianza. Estadísticamente en los pacientes seleccionados, el ASA, tipos de cirugía, y técnica anestésica que fué igual para ambos grupos, no hubo significancia estadística.

Entre las reacciones indeseables a la Clonidina, la reseca de boca (xerostomía) ocupó un renglón aparte e importante encontrándose 4 casos con xerostomía severa, hasta uno en el cual no refirió esta sintomatología, por lo que podemos decir que incluso en el grupo Control se encontraron 10 casos de xerostomía leve (ver tabla 4).

En los niveles de los signos vitales preoperatorios se observó hipotensión leve y bradicardia moderada, (grupo Clonidina) sin datos de bajo gasto cardíaco importante (oliguria, hipotensión). Durante la Inducción, la laringoscopia e Intubación se apreció mejor estabilidad cardiovascular en la mayoría del grupo Clonidina sin ascensos o descensos importantes en relación al grupo control. La administración del Inductor-

fué en dosis menor en el grupo Clonidina en relación al grupo control (propofol), así como la cantidad de narcótico promedio; el halogenado utilizado no fué estadísticamente significativo, incluso la CAM promedio fué mayor pudiéndose deber a la menor cantidad de narcótico.

Durante el transoperatorio la tendencia a mejor estabilidad cardiovascular se presentó con el grupo Clonidina aunque no significativo. En el postoperatorio inmediato se demostró mejor control del dolor en el grupo Clonidina ya que se utilizó menor cantidad de narcótico en relación al grupo Control.

Es notable destacar que los resultados no son parecidos a los obtenidos en estudios similares, realizados en otros países, recalándose lo que se refiere al estado de ánimo del paciente, grado de ansiedad, raza, educación, etc., que pueden afectar el estudio, demostrando un efecto deletéreo en el comportamiento pre, trans y postoperatorio. También es de recordar que la Clonidina es un alfa 2 agonista parcial; actualmente ya se están haciendo estudios con alfa 2 agonistas puros, tal es el caso de la Dexmetomidina.

Cabe destacar la respuesta moduladora antiadrenérgica al estrés quirúrgico y anestésico, bloqueando receptores específicos centrales y periféricos mediante inhibición de la síntesis de catecolaminas y/o bloqueo adrenérgico. En nuestra población estudiada se encontró un descenso importante en la frecuencia cardíaca, requiriéndose el uso de atropina durante el transoperatorio en 2 casos, siendo sensible parcialmente a este fármaco; sin embargo no se reportaron casos de bajo gasto cardíaco.

La estabilidad Cardiovascular a sido significativa principalmente en la inducción y laringoscopia, aunque también en el mantenimiento de la anestésia. La analgésia postoperatoria inmediata con la Clonidina fué poco significativa, pero tomamos en cuenta que el grupo Control tuvo un mayor consumo de narcótico.

En general concluimos que el uso de alfa 2 agonistas en base a nuestra experiencia, tiene un papel importante, benéfico en la modulación de la respuesta neuroendócrina; hay estudios en los cuales se está utilizando Clonidina en cirugía vascular (8), pero no se recomienda en pacientes con cardiopatía isquémica o datos de bajo gasto cardíaco.

-
- * Dr. Saúl Alquicira Reyes. - Residente del tercer año de ---
anestesiología. Hospital Español de México. UNAM.
- ** Dr. Alberto Odor Guerini. Asesor de Tesis en el Protocolo
de Estudio y Realización del Estudio. Jefe del curso de Espe-
cialización en Anestesiología UNAM. y Profesor titular del --
Curso de Especialización en el Hospital Español de México.

TABLA 1: DATOS DEMOGRAFICOS.

	GRUPO 1 (CLONIDINA)	GRUPO 2 (CONTROL)
Sexo (masculino / femenino)	3/12	5/10
Edad (años)	40.86 +- 12.44 (a)	38.93 +/- 10.66
Peso (Kgs.)	68.66 +- 9.70 (b)	64.20 +/- 7.72

(a) $p > 0.10$

(b) $p > 0.20$

TABLA 2: TIPOS DE CIRUGIA.

	GRUPO 1 (CLONIDINA)	GRUPO 2 (CONTROL)
Cirugía General	2	3
Cirugía Ginecológica	6	7
Cirugía Otorrinolaringológica	4	3
Cirugía Oftalmológica	1	0
Cirugía Ortopédica	2	2
TOTAL	15	15

TABLA 3: TIEMPO QUIRURGICO Y ANESTESICO.

	TIEMPO TOTAL (MINUTOS)	TIEMPO MEDIO (MINUTOS)
Tiempo quirúrgico (clonidina)	1270	84.66 +/- 39.64
Tiempo quirúrgico (control)	1260 (a)	84.00 +/- 31.58
Tiempo anestésico (clonidina)	1475	98.33 +/- 43.91
Tiempo anestésico (control)	1525 (b)	101.33 +/- 34.76

(a) $p > 0.20$

(b) $p > 0.20$

TABLA 4 : REACCIONES INDESEABLES PREOPERATORIAS. (E.A.)

SINTOMAS	LEVE (1 A 4)		MODERADO (+4 a 7)		SEVERO (+7 a 10)	
	CLONIDINA	CONTROL	CLONIDINA	CONTROL	CLONIDINA	CONTROL
Sedación	7(46.66%)	7(46.66%)	8(53.33%)	8(53.33%)	--	--
Nauseas	--	1(6.66%)	--	--	--	--
Vómitos	--	--	--	--	--	--
Xerostomía	4(26.66%)	10(66.66%)	6(40.00%)	--	4(26.66%)	--
Insomnio	6(40.00%)	14(93.33%)	2(13.33%)	--	1(6.66%)	--
Reacciones Dérmicas	--	--	1(6.66%)*	--	--	--
Otros	--	--	--	--	1(6.66%)**	--

(E.A) = Escala Análoga.

* = prurito ambos miembros torácicos.

** = Inquietud.

TABLA 5: CONSUMO DE AGENTES ANESTESICOS.

	CLONIDINA		CONTROL	
	Fentanyl	Propofol	Fentanyl	Propofol
Inducción	83.33 mcgr.	166.0 mgs.	97.66 mcgr.	181.33 mgs.
Transoperatorio	46.66 mcgr.		53.33 mcgr.	
Total	129.99 mcgr.		150.99 mcgr.	
	I s o f l u r a n o			
Concentración alveolar mínima (CAM)	1.86 +/- 0.34 (*)		1.75 +/- 0.18	

(*) $p > 0.20$

- 25 -

TABLA 6: PARAMETROS HEMODINAMICOS DURANTE LA INTUBACION.

PARAMETROS	GRUPOS	PREINDUCCION	INDUCCION	INTUBACION	5 MINUTOS POST INTUBACION
Frecuencia Cardíaca (FC/min.)	CLONIDINA	64.40 +/- 10.33 (a)	69.66 +/- 8.42 (b)	75.00 +/- 8.84 (c)	76.50 +/- 16.05 (d)
	CONTROL	87.98 +/- 11.49	80.46 +/- 14.64	91.53 +/- 14.07	92.20 +/- 12.19
Presión Arterial Media (PAM/mm Hg.)	CLONIDINA	80.24 +/- 9.58 (e)	80.45 +/- 7.56 (f)	80.08 +/- 25.23 (g)	83.08 +/- 7.09 (h)
	CONTROL	89.09 +/- 10.37	86.24 +/- 14.42	87.26 +/- 16.48	82.99 +/- 23.23

(a) $p < 0.001$

(b) $p > 0.10$

(c) $p < 0.02$

(d) $p < 0.05$

(e) $p > 0.20$

(f) $p > 0.20$

(g) $p > 0.20$

(h) $p > 0.20$

TABLA 7:

PARAMETROS HEMODINAMICOS TRANSOPERATORIOS (P.C. y T.A.M.)
PROGRESIVO-ASCENDENTE.

PACIENTES	GRUPOS	FRECUENCIA CARDIACA (FC)		TENSION ARTERIAL MEDIA (TAM)	
		CLONIDINA	CONTROL	CLONIDINA	CONTROL
01		64.7 lpm.	59.0 lpm	64.mm/Hg.	64.91 mm/Hg.
02		67.50	80.61	67.8	73.7
03		69.10	81.71	69.8	76.2
04		71.6	83.82	70.38	76.37
05		72.18	85.62	71.13	79.03
06		75.1	87.72	80.16	81.68
07		79.4	88.4	82.64	85.22
08		79.4	89.75	84.4	85.63
09		82.0	96.1	85.86	88.41
10		84.0	97.1	85.90	94.68
11		86.0	98.5	86.5	95.8
12		86.5	98.84	89.1	96.9
13		89.9	100.78	90.6	99.4
14		91.0	106.5	91.17	99.89
15		104.36	113.61	95.8	101.72
total.					
MEDIA		80.192 lpm.	91.204 lpm.	81.01mm/Hg.	86.63 mm/Hg.
desviacion estandar		+/-10.24	+/-29.29	+/-9.57	+/-29.29.

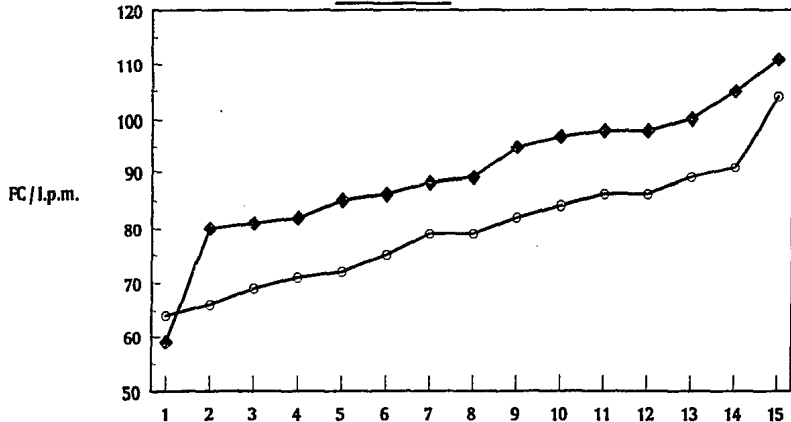
$p > 0.20$

$p > 0.20$

PARAMETROS HEMODINAMICOS TRANSOPERATORIOS

FRECUENCIA CARDIACA (FC)

GRAFICA 7-A



l.p.m. = latidos por minuto

○ GRUPO
CLONIDINA

◆ GRUPO
CONTROL

CLONIDINA FC = 80.192 \pm 10.24

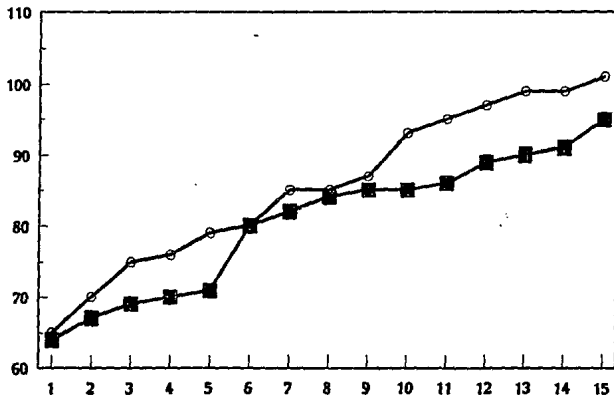
CONTROL FC = 91.20 \pm 29.29

PARAMETROS HEMODINAMICOS TRANSOPERATORIOS

TENSION ARTERIAL MEDIA (TAM)

TAM / mmHg.

GRAFICA 7-B



■ GRUPO
CLONIDINA

○ GRUPO
CONTROL

CLONIDINA TAM = 81.010 +/- 9.57

CONTROL TAM = 86.636 +/- 10.83

ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

TABLA 8

PARAMETROS HEMODINAMICOS BASALES Y PREINDUCCION

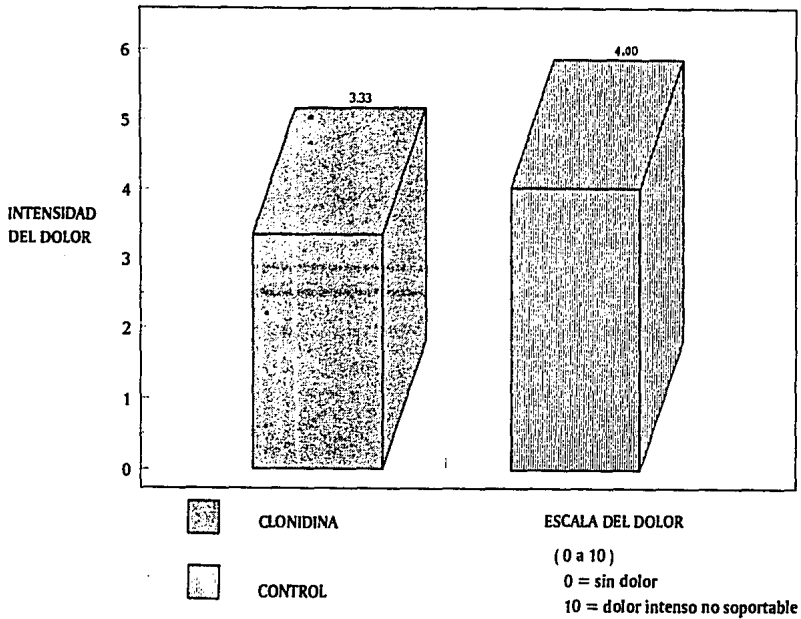
PARAMETROS	GRUPOS	BASALES	PREINDUCCION
FRECUENCIA CARDIACA (F.C.)	CLONIDINA	77.60+/-9.49 (a)	64.40+/-10.33
	CONTROL	75.73+/-9.66 (b)	87.98+/-11.49
TENSION ARTERIAL MEDIA (T.A.M.)	CLONIDINA	91.32+/-7.21 (c)	80.24+/-9.58
	CONTROL	84.62+/-7.87 (d)	89.09+/-10.37

(a) $p < 0.02$
(b) $p < 0.05$

(c) $p < 0.02$
(d) $p > 0.20$

TABLA : DOLOR POSTOPERATORIO INMEDIATO

9



REFERENCIAS.

1. Byron C. Bloor: Clonidine and Other Alpha 2 Adrenergic Agonists: An Important New Drug Class for the Perioperative Period. Seminars in Anesthesia: Vol. VII, No. 3; 170-177, 1988.
2. Pedro Larios A.: Sustancia Activa la. Edición: Biblioteca - Bayer de México SA de CV; 159, 1988.
3. K.M. Northfield: Effects of Clonidine Premedication for Monitored Anesthesia. Anesthesiology: V3; 3, 1990.
4. Marvin Maze: Clinical Use of Alpha 2 Agonists: 42 nd Annual refresher Course Lectures and Clinical update Program: Index 245; 1-5, 1991.
5. Paul G. Barash: Manual de Anestésia Clínica: Editorial Interamericana; 27-38, 1991.
6. Charles E. Laurito: The Effectiveness of oral Clonidine as a Sedative/Anxiolytic and as a Drug to Blunt the Hemodynamic Responses to Laryngoscopy. J.Clin.Anesth; 3; 186-193, --- 1991.
7. Toshiaki Nishikawa: Oral Clonidine Blunts the Heart Rate -- Response to Intravenous Atropine in Humans. Anesthesiology: 75; 217-222, 1991.
8. MB Howie: Can Preoperative Oral Clonidine Reduce Anesthetic Requirement for CABG. Anesthesiology: V75; No. 3A, 1991.
9. Marc de Kock: Site of Hemodynamic Effects of Alpha-2 Adrenergic Agonists. Anesthesiology: 75; 715-716, 1991.
10. Mervyn Maze: Alpha-2 Adrenoceptor Agonists: Defining the Role in Clinical Anesthesia. Anesthesiology: 74; 581-605, 1991.
11. Ira S. Segal: Clinical Efficacy of Oral-Transdermal Clonidine Combinations during the Perioperative Period. Anesthesiology: 74; 220-225, 1991.
12. Martina Aho: Alpha-2 Adrenergic Agonists in Anaesthesia. -- Current Opinion in Anaesthesiology: 5; 481-487, 1992.

13. M. de Kock: Intravenous or Epidural Clonidine for intra-and Postoperative Analgesia. *Anesthesiology*:79;525-531,1993.
14. M. Maroof : Clonidine Premedication with Propofol Induc_ tion Blunts Hemodynamic Response to Intubación. *Anesthesio_ logy*: 79;3A,1993.
15. Charles E. Laurito: Oral Clonidine Blunts the Hemodynamic - Responses to Brief but not Prolonged Laryngoscopy. *J. Clin. Anesth.*:5;54-57,1993.
16. Katsuya Mikawa: Efficacy of Oral Clonidine Premedication in Children. *Anesthesiology*: 79;926-931,1993.
17. R. Aantaa/M.Scheinin: Alpha 2-Adrenergic Agents in Anaesthe sia. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*: 37;433-448,1993.
18. Diaz Jimenez M./Osorio Ruiz ME: Comparación de Clonidina con tra diazepam para Premedicación anestésica; *Revista Aneste_ sia en México*; Vol.VI,14-17, 1994.