

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

69

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

"CLONIDINA VS LIDOCAINA, EN LA INTUBACION
ENDOTRAQUEAL, EN PACIENTES HIPERTENSOS"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ANESTESIOLOGO

PRESENTA

DR. JUAN C. HERNANDEZ PALACIOS

DIRECTOR DE TESIS
DRA. SALOME ALEJANDRA ORIOL

ASESOR:
DRA. JUANA PEÑUELAS ACUÑA





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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

Por su sabios Consejos, por
Guiarme, por su Amor y apoyo
Incondicional en los momentos
más difíciles de mi vida.

A mi hermana.

Por tu Apoyo incondicional,
Confianza y cariño que siempre me
has demostrado.

A mi esposa e hijo.

Gracias por comprenderme, por tu
Amor y apoyo, así como a nuestro
Pequeño hijo que es la causa
de nuestro amor y felicidad.

A la Dra. Juana Peñuelas Acuña.

Por guiarnos con sus sabios conocimientos,
por su perseverancia e insistencia en nuestra
formación como médicos Anestesiólogos.

A mi maestros.

En especial a la Dra. Oriol por guiarme
en la realización de este trabajo,
así como por la transmisión de sus
conocimientos y experiencia.

A mis pacientes.

Que son y serán el mejor Libro,
gracias a todos ellos.



Castillo

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Acuña

DRA. JUANA PEÑUELAS ACUÑA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
INHALOTERAPIA, TERAPIA RESPIRATORIA
Y CLINICA DEL DOLOR.

Oriol

DRA. SALOME ALEJANDRA ORIOL
DIRECTOR DE TESIS



[Signature]

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE SERVICIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
S. A. M.

INDICE

	PAG.
ANTECEDENTES.....	1
INTRODUCCION.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	8
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
CLASIFICACION DEL ESTUDIO.....	11
VARIABLES.....	12
METODO.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	18

ANTECEDENTES

Existen complicaciones a la intubación endotraqueal, y se denominan fisiológicas y anatómicas, pueden ocurrir de inmediato o tiempo después. La laringoscopia e intubación desarrollan complicaciones fisiopatológicas reflejas, entre estas están las de tipo respiratorio son inmediatas, estas incluyen la apnea, laringoespasma y broncoespasma (1,2).

Sin embargo entre otras complicaciones fisiopatológicas (reflejos neurógenos), estas son de tres tipos: a) laringovagales (bradicardia); b) laringosimpáticas (hipertensión), C) laringospinales (hipotensión; reflejo esplacnico). El cuadro clínico es de respuestas adversas cardiovasculares o del aparato respiratorio (1,2).

Las respuestas cardiovasculares a la laringoscopia incluyen la hipertensión, la taquicardia y las arritmias. En los niños puede aparecer bradicardia y la hipoxemia deben considerarse como causa primaria.

La inducción de la anestesia y intubación endotraqueal suelen ser periodos de inestabilidad hemodinámica para los hipertensos. Independientemente del grado del control preoperatorio de la presión arterial, muchos pacientes hipertensos muestran respuesta hipotensiva acentuada a la inducción de la anestesia, seguida por respuesta hipertensiva excesiva a la intubación.

Se dice que hasta un 25% de los pacientes sufren hipertensión intensa después de la intubación endotraqueal. La duración de la laringoscopia, que guarda cierta relación con el grado de hipertensión debe ser tan reducida como sea posible.

En los pacientes sanos estas respuestas son bien toleradas, sin embargo en los pacientes con hipertensión arterial, baja reserva coronaria o miocárdica limitada puede aparecer isquemia o insuficiencia miocárdica.

Existen muchos métodos para reducir al mínimo las respuestas hemodinámicas adversas a la laringoscopia y la intubación. En esencia, es posible reducir las a los tres grupos siguientes basándose en el arco reflejo: Bloqueo de los receptores periféricos sensoriales y los impulsos aferentes (aplicación tópica e infiltración anestésica de nervios), Bloqueo de los mecanismos centrales de integración de impulsos sensoriales (fentanilo, morfina, neurolépticos), y el Bloqueo de las vías aferentes y de los efectores (lidocaína intravenosa, clonidina, propranolol y otros bloqueadores adrenergicos).

INTRODUCCIÓN

Con frecuencia, durante la intubación endotraqueal se observa una respuesta cardiovascular intensa con aumento de la presión arterial, pulso y arritmias.

Burstein la describió por primera vez en 1950, suele ser más obvia durante la laringoscopia y la manipulación de la epiglotis. La presión sistólica puede aumentar una media de 45 mmHg (1-4).

Suele acompañarse de cambios en la frecuencia del pulso, en especial taquicardia sinusal, aunque es posible que sea pasajera, es invariable, importante, a menudo persistente.

La respuesta cardiovascular a la intubación traqueal es un fenómeno reflejo, con estímulos aferentes por las vías glosofaríngeas y vagal que activan centros simpáticos suprasegmentarios e hipotálamicos, lo que origina una respuesta simpátosuprarrenal periférica con liberación de adrenalina y noradrenalina.

En el transcurso de un minuto de la laringoscopia sola, hay una respuesta hipertensiva con un incremento ligero de la frecuencia cardíaca.

Los cambios cardiovasculares y la liberación de catecolaminas deben dividirse en dos fases, que diferencian el acto de la laringoscopia y sus efectos de la inserción traqueal de una sonda endotraqueal, como lo ha demostrado Shribmann (1-7).

La laringoscopia sin intubación proporciona un estímulo presor supraglótico con incrementos importantes de las presiones sistólica y diastólica desde un nivel central de un estado anestésico estable, y de los valores testigos antes de la inducción.

Los aumentos de la frecuencia cardiaca son ligeros y sin ninguna importancia durante la laringoscopia sola. En el transcurso del mismo minuto en que aparece la respuesta cardiovascular, la reacción presora se acompaña de un incremento importante de adrenalina y noradrenalina en el plasma (8).

En la segunda fase, o el acto de la intubación y colocación de una sonda endotraqueal en la tráquea o de un catéter, se estimulan receptores infraglóticos y se provoca una respuesta cardiovascular adicional con mayor incremento de las catecolaminas (1-4).

La respuesta presora es mucho mayor y aumenta 36% desde los valores testigos posinducción. También aumenta la frecuencia cardiaca en casi 20% con la intubación traqueal.

Derbyshire demostró que un minuto después de la laringoscopia y la intubación, aumenta la PAM casi 35% y la frecuencia cardiaca un 18% sobre valores testigos. Estas alteraciones cardiovasculares se acompañan de un incremento de las catecolaminas en plasma: la noradrenalina aumenta 45% y la adrenalina 40% (1,2).

La lidocaina es eficaz para prevenir las arritmias e hipertensión, así como el reflejo tusígeno, puede administrarse una inyección masiva de 1.5mg/Kg de solución al 2% unos 90 segundos (y a los 3 minutos) antes de la laringoscopia y es eficaz para reducir para reducir al mínimo respuestas cardiovasculares indeseables. La atenuación es óptima cuando se administra 2.5 a 3 minutos antes de la intubación (1-4).

El aumento de la presión intraocular, que ocurre durante la laringoscopia y la intubación, cuando no hay una anestesia adecuada con relajación puede disminuirse con la administración de lidocaina intravenosa a dosis de 1.5mg/kg, es util en niños (3).

La clonidina es un agonista α_2 central, con efecto antihipertensor de acción central que se ha constituido en un medicamento terapéutico importante en el tratamiento de la hipertensión. La inhibición de síntesis de catecolaminas produce un efecto sedante, por lo que se utilizó para disminuir la respuesta hemodinámica durante la intubación (1-7).

La clonidina tiene varios atributos farmacológicos que sugieren una utilidad en la práctica de la anestesia, por los siguientes efectos:

- Reducción de los impulsos simpáticos centrales que modulan en consecuencia la liberación de transmisores presinápticos.
- Supresión de la hiperactividad noradrenérgica central debido al estrés.
- Disminución de la concentración alveolar mínima (CAM), para anestésicos como, halotano, enflurano, isoflurano.
- Reducción de los valores de DI_{50} del tiopental y narcóticos intravenosos.
- Disminución de la dosis de narcótico necesarias para atenuar las respuestas cardiovasculares reflejas a la intubación.
- Ausencia de efectos adversos en el tono broncomotor (10-18).
- Acción analgésica cuando se administra por vía epidural.

La clonidina se ha visto en diversos estudios que la administra en dosis de 2.5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía oral o 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenosa, como parte de la premedicación una hora y media antes de la intubación, estabiliza la frecuencia cardiaca y la presión arterial así como contribuir a un estado de sedación y disminuir la dosis de analgésicos.

En el estudio de Orko concluyó, que la clonidina tiene alguna ventajas en una respuesta hiperdinamica a la intubación y desventajas precisas en la bradicardia e hipotensión persistente en el postoperatorio (1-7).

En pacientes normotensos, la clonidina debe utilizarse con cautela y quizá a dosis más bajas por la bradicardia y los episodios de hipotensión que ocurren en el postoperatorio (8).

JUSTIFICACIÓN

La inducción y la intubación endotraqueal suelen ser periodos de inestabilidad hemodinámica para los pacientes hipertensos, se menciona que el 25% de los pacientes sufren hipertensión intensa después de la intubación endotraqueal.

Los cambios cuando se realiza la intubación endotraqueal incluyen cambios en presión arterial, frecuencia cardiaca y arritmias. La duración de la laringoscopia guarda cierta relación con el grado de hipertensión.

Esto cambios son bien tolerados en pacientes sanos, sin embargo en pacientes con hipertensión arterial independientemente del grado de control preoperatorio, pacientes con baja reserva coronaria o miocárdica, pueden presentar isquemia miocárdica (11-18).

Es importante atenuar estas respuestas hemodinámicas, es por esta razón que planteamos el uso de la clonidina vs lidocaina como premedicación en pacientes hipertensos, para evitar o disminuir la respuesta hemodinámica a la intubación endotraqueal así como su monitoreo en el transanestésico.

HIPÓTESIS:

La clonidina atenúa en un 25% los cambios en la frecuencia cardiaca, presión arterial, presión arterial media y la presencia de arritmias, que la lidocaina, a la intubación endotraqueal, en pacientes hipertensos.

HIPÓTESIS DE NULIDAD:

La clonidina y la lidocaina, atenúan en forma similar los cambios en la frecuencia cardiaca, presión arterial y disminuyen la presencia de arritmias a la intubación endotraqueal, en pacientes hipertensos.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar los cambios hemodinámicos en pacientes hipertensos que reciben como premedicación Clonidina vs Lidocaina, a la intubación endotraqueal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Evaluar los cambios en la presión arterial, frecuencia cardiaca, presión arterial media (PAM), presión arterial y presencia de arritmias en pacientes hipertensos que reciben como premedicación Clonidina a la intubación endotraqueal.
- Evaluar los cambios en la presión arterial, presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca y presencia de arritmias en pacientes hipertensos que reciben como premedicación Lidocaina a la intubación endotraqueal.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO.

- **EXPERIMENTAL.**
- **PROSPECTIVO.**
- **LONGITUDINAL.**
- **COMPARATIVO.**

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad entre 18 y 70 años.
- Género: ambos sexos.
- Todos los pacientes hipertensos ASA II-III.
- Pacientes que acepten entrar al protocolo bajo consentimiento informado.
- Pacientes hipertensos con diabetes mellitus controlada

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con hipertensión arterial no sometidos a anestesia general.
- Pacientes con arritmias de más de 6 en un minuto.

- Pacientes que no acepten entrar al protocolo de investigación.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Género.
- Edad.
- Peso.
- Talla.
- Sitio y tipo de cirugía.

VARIABLES DEPENDIENTES.

- Frecuencia cardíaca.
- Presión arterial.
- Presión arterial Media calculada mediante la siguiente fórmula, 2 presiones diastólicas más 1 sistólica divididas entre 3.
- Arritmias cardíacas registradas con ECG en 3 derivaciones (D II, DIII y/o V 5 modificada).

METODO.

El presente protocolo de investigación será aprobado por el comité de investigación y enseñanza del Hospital Juárez de México, y bajo consentimiento informado de pacientes hipertensos, ASA II y III que requieran intubación endotraqueal.

En la presente investigación se dividirán en 2 grupos iguales, cada uno, previa canalización vascular periférica con catéter intravenoso no 16 ó 14 con sol. NaCl 0.9%. El monitoreo se realizará con ECG continuo en la derivación D II, D III y/o V5 modificada, oximetría de pulso, PANI con baumanómetro aneroide, estetoscopio precordial, EtCo₂. A el grupo A se le administrara Clonidina intravenosa a razón de 1.25 µg/kg 15 minutos antes de la intubación endotraqueal, el grupo B se le administrara Lidocaina al 2% a razón de 1.5mg/kg, 3 minutos antes de la intubación endotraqueal. La analgesia se hará con fentanil a 3-5 µg/kg, la anestesia será inducida con tiopental a 5-7mg/kg, el bloqueador neuromuscular será con vecuronio a 100 µg/kg, el mantenimiento se hará con oxígeno al 100% a 3lts por minuto e isoflurano a concentraciones variables.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

En caso de presentar bradicardia posterior a la administración de clonidina i.v., si es menor de un 30% en relación a la basal, con repercusión hemodinámica (hipotensión), se administrará atropina 10 µg/kg i.v., si persistiera la hipotensión se administrará efedrina 5 mg en bolo i.v.

PROCESO DE CAPTACIÓN DE DATOS.

- Se realizará mediante hoja de recopilación de datos (se anexa hoja correspondiente).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán 50 pacientes en dos grupos de 25 cada uno.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

- El análisis de datos se hará mediante medidas de tendencia central

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes, ASA II-III, con diagnóstico de hipertensión arterial, sometidos a anestesia general, para diversos procedimientos quirúrgicos, el grupo A fue premedicado con Clonidina la dosis fue calculada a $1.2 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso.

El grupo B fue premedicado con lidocaina al 2% la dosis fue calculada a $1.5 \text{ mg}/\text{Kg}$ de peso.

Los datos antropométricos y de género se presentan en la tabla 1.

TABLA 1. DATOS ANTROPOMETRICOS Y DE GENERO

Promedio	Grupo A Rango-promedio	Grupo B Rango-promedio
Edad (años)	25-67 años 50.4 años	18-68 años 53.7 años
Peso (Kg)	41-96 Kg 66 Kg	50-120 Kg 69.6 Kg
Talla (cm)	1.4-1.8m 1.5 m	1.5-1.7 m 1.59 m
Género	F 12	F 10
	M 13	M 15

El estado físico de los pacientes fueron ASA de II a III, la frecuencia entre grupos, se presenta en la tabla 2.

TABLA 2. ASA

	GRUPO A (<i>f</i>)	GRUPO B (<i>f</i>)
II	12	12
III	13	13

En la tabla 3 se describen las áreas quirúrgicas a las que se sometieron los pacientes, en cada uno de los grupos y la frecuencia de los mismos.

TABLA 3. AREAS QUIRURGICAS

	Grupo A	Grupo B
Neurocirugía	10 (40%)	6 (24%)
Nefrología	5 (20%)	3 (12%)
C. General	4 (16%)	5 (20%)
C. Vascular	2 (8%)	
Otorrinolaringología		4 (16%)
Oftalmología		3 (12%)
Oncología		2 (8%)
Otros	4 (16%)	2 (8%)

Los pacientes de ambos grupos estuvieron recibiendo tratamiento antihipertensivo a base de vasodilatadores y diuréticos, el 21% del grupo B no pudo especificar los medicamentos que ingería, como se puede observar en la tabla 4.

TABLA 4. TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

	Grupo A	Grupo B
IECA	55%	50%
Bloqueadores de canales de calcio	33.3%	14.2%
Bloqueadores alfa	11.1%	
Diuréticos Tiazidicos		7.1%
Bloqueados B no selectivo		7.1%
No especificados		21%

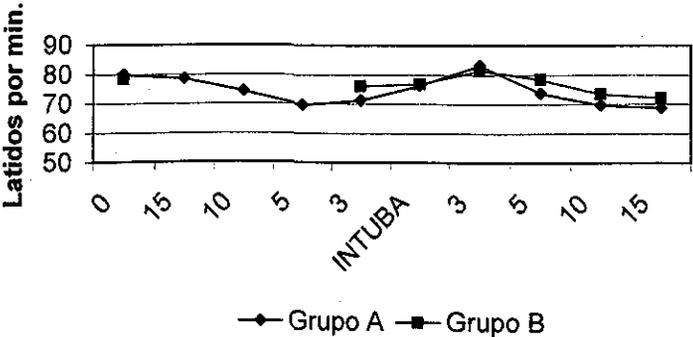
Los valores máximos y mínimos de Clonidina y Lidocaina suministrados como medicación preanestésica, se presentan en la tabla 5

TABLA 5 MEDICACION PREANESTESICA

	GRUPO A	GRUPO B
MAXIMO	115 µg	180 mg
MINIMO	50 µg	75 mg
PROMEDIO	80.2 µg	104 mg

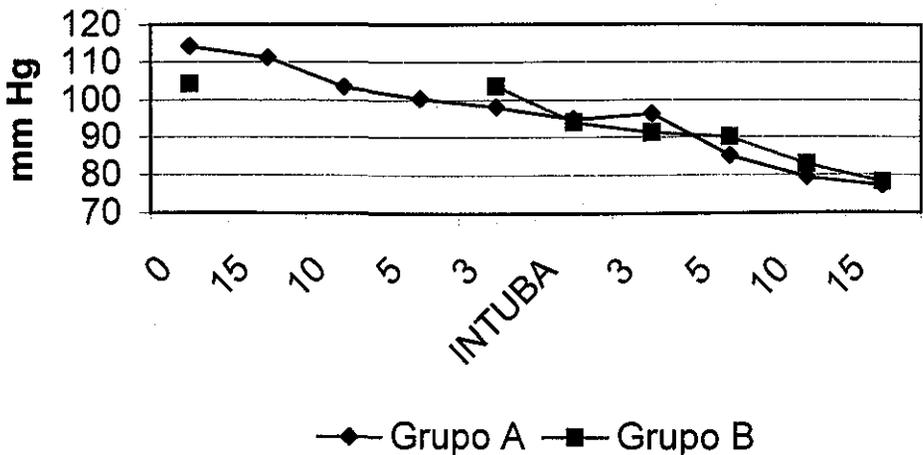
En el grupo A la frecuencia cardiaca se observó una disminución en promedio del 10.8% a los 3 minutos antes de la intubación, durante la intubación disminuyó un 4.3%, en contraste el grupo B la frecuencia cardiaca disminuyó a la intubación 2.1% como se puede ver en las siguiente gráfica.

GRAFICO 1. FRECUENCIA CARDIACA

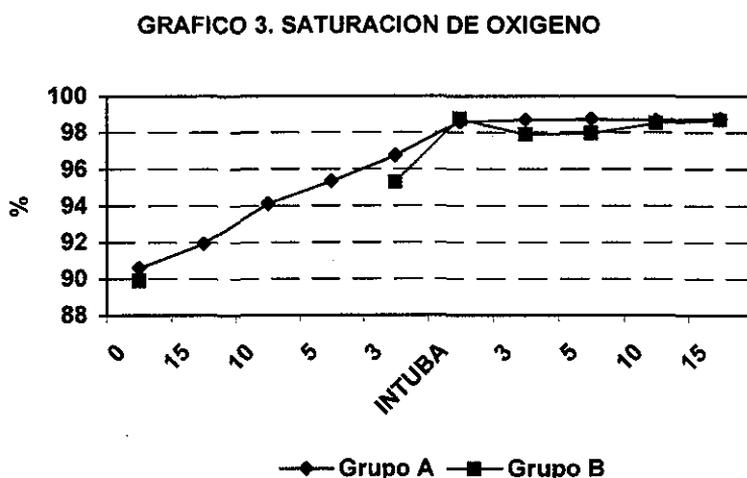


En cuanto a la tensión arterial sistólica (TAS) en el grupo A la TAS disminuyó 14.7% 3 minutos antes de la colocación del tubo endotraqueal, y a la intubación se encontró una disminución del 19.8%, en comparación al grupo B se obtuvo una disminución a la intubación del 15.3% en relación con la basal. La tensión arterial diastólica (TAD) en el grupo A la intubación disminuyó 3 minutos antes de la intubación 12.2%, y a la intubación 12.5%; en el grupo B la TAD disminuyó 7.2%. La PAM en el grupo A, 3 minutos antes de la intubación disminuye un 14.1% y a la inserción del tubo endotraqueal disminuye 16.9%, en el grupo B a la intubación disminuyó 9.8% en relación a la basal, como se puede ver en la siguiente gráfica.

GRAFICO 2. PRESION ARTERIAL MEDIA



En cuanto a la Saturación de oxígeno en el grupo A como en el grupo B no hubo cambios significativos como se observa en las siguiente gráfica.



En el grupo A no se presentó ninguna arritmia, en el grupo B un paciente presentó a su llegada a quirófano extrasistoles ventriculares aisladas sin repercusión hemodinámica, con la administración de Lidocaina remitieron.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio no se observó una disminución mayor del 20% de la frecuencia cardiaca, tensión arterial, saturación de oxígeno a la intubación endotraqueal, como lo refieren en su estudio M. Ghinone et. al. en el que usaron Clonidina (5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) VO 90 minutos antes de la intubación quien refiere estabilidad hemodinámica.

Realmente se observó estabilidad hemodinámica, evitando la respuesta adrenergica que con lleva a la intubación endotraqueal como lo refiere Katsuya et. al. En su estudio usando la Clonidina como premedicación a dosis de 4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ VO 60 minutos antes de la inducción.

No se presento ningún efecto adverso de la Clonidina a la dosis utilizadas de 1.2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ i.v. como a dosis mayores como lo refiere en su estudio Serge Von et al. en la cual a dosis de 3 y 4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ en los que se utilizó Atropina debido a la bradicardia e hipotensión arterial.

En nuestro estudio la Clonidina en relación con la Lidocaina, la Clonidina presento mayor estabilidad hemodinámica en pacientes hipertensos teniendo resultados similares como lo refiere en el estudio de Dorothee et al. Además de inhibir la taquicardia inducida por el Isoflurano aún usándolo a 2-3-4 vol. % en humanos como lo demostró Satoru et al.

CONCLUSIÓN.

La Clonidina es una buena alternativa para disminuir la respuesta adrenergica por estimulación simpática en paciente hipertensos, en los que es necesario atenuar esta respuesta, ya que en estos pacientes pueden cursar con isquemia miocárdica en estos periodos de inestabilidad, sin embargo la Lidocaina también disminuye esta respuesta aunque en menor proporción que la Clonidina.

Aunando los efectos benéficos de la Clonidina como son la estabilidad hemodinámica pesar de no tener un control antihipertensivo adecuado fue mejor que la Lidocaina, la disminución de los requerimientos de analgésicos y halogenado.

RECURSOS HUMANOS.

- Investigador: Residente de 3er. Año del servicio de anestesiología.
- Director: Dra. S. Alejandra Oriol Medico adscrito al servicio de anestesiología.
- Asesor: Dra. Juana Peñuelas Acuña Jefe del servicio de anestesiología.
- Pacientes que acepten ingresar al protocolo de investigación.

RECURSOS MATERIALES.

- Se utilizaron expedientes clínicos y hojas de registro anestésico de los pacientes ingresados al protocolo de investigación del Hospital Juárez de México, durante el periodo de estudio.
- Se elaborara hoja de recopilación de datos para capturar información de acuerdo a los objetivos de esta investigación.
- Monitor de ECG continuo.
- Oxímetro de pulso.
- Baumanómetro aneróide.
- Estetoscopio precordial.
- Monitor Datex Ohmeda.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Anestesia, Miller, 4ta Edición, Editorial DOYMA, página 1153-1179.0
- 2.- Anestesia General y Regional, Vincent J. Collins, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 3ª. Edición página 528-608.
- 3.- Las Bases farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman, 9ª Edición página 217-220, 839-842.
- 4.- Which Drug Tachycardia and Hipertensión Associated With Trácela intubation: Lidocaine, Fentanyl, or Esmolol?. *Anesth. Analg*, 1991,72, 482-6.
- 5.- Premedication in surgery under total intravenous anesthesia. Effects clonidine compared to midazolam on the perioperative course. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Scherzther* 2000 jul; 35(7) p428-34.
- 6.- Effect of clonidine premedication on haemdynamic responses to fibroptic bronchoscopy. *Anaesthesia* 2000 Mar; 55(3): p269-74.
- 7.-Effects of oral clonidine premedication on side effects of intravenous Ketamine anesthesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Anesth* 2000 Feb; 12 (1): p 19-24.
8. Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar cocentration of sevoflurane for tracheal intubation in children.

Anesthesiology 1997 Dec; 87 (6):p1324-7.

9.-Oral clonidine premedication does not alter the efficacy of simulated intravenous test dose containing low doses epinephrine in awake volunteers. Anesthesiology 1997 Aug; 87 (22): p285-8.

10.- Metodología de la investigación, 2da. Edición, Roberto Hernández Sampieri, Edit. Mc Graw Hill.

11.- Preanesthetic Medication With Clonidine, British Journal of Anaesthesia 1990; 65: 628-632.

12.- The Effect Of intravenous Clonidine on the Forearm Circulation, Anaesthesia, 1991, Vol. 46, pages 1013-1015.

13.- Wich Drug Prevents Tachycardia and Hypertension Associated with Tracheal Intubation: Lidocaine, Fentanyl, or Esmolol?, Anesthesia Analgesia, 1991, 72:482-6.

14.- Haemodynamic effects of intravenous clonidine on propofol or thiopental induction, Acta Anaesthesiol Scand 2000, 44:150-156.

15.-Cardiovascular effects of intravenous clonidine partial attenuation of the pressor to intubation by clonidine. Anaesthesia, 1991, 46: 634-637.

16.- Anesthesia and Hypertension: The Effect of Clonidine on perioperative Hemodynamics and Isoflurane Requirements, Anesthesiology, 67:3-10, 1987.

17.- Circulatory Changes during Direct Laryngoscopy and Tracheal Intubation, *Anesthesiology*, V 47, No 4, Oct. 1997.

18. Total I.V. Anaesthesia with Propofol and Alfentanil: Dose Requirements for Propofol and the effect of Premedication with Clonidine. *British Journal of Anaesthesia* 1990; 65:157-163.