

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I. A. P.

SEGURIDAD DE LA DEXMEDETOMIDINA EN
INFUSION DE MAS DE 24 HORAS

POR EL

DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO

TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA

OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR JESUS MARTINEZ SANCHEZ

PROFESOR ADJUNTO:

DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. EDUARDO ZINKER ESPINO

DR. MANUEL POBLANO MORALES



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA


DR JÉSUS MARTINEZ SANCHEZ

Jefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Titular del curso de especialización
En Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM



20 SEP 2004

**DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN**


DR JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Profesor adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM





DR EDUARDO ZINKER ESPINO

Médico adscrito al Departamento de Medicina Crítica
Asesor de Tesis
Centro Médico ABC



DR MANUEL POBLANO MORALES

Médico adscrito al Departamento de Medicina Crítica
Asesor de Tesis
Centro Médico ABC


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA

- Este trabajo está dedicado a alguien a quien conozco desde mucho tiempo atrás y a quien recuerdo día a día pero más en aquellos días en que la carga es difícil de soportar. Han tenido que pasar muchos años para que yo reconociera lo importante que significa esa persona en mi vida. El salir de casa hizo que me diera cuenta de todo lo que había perdido, pero hoy, gracias a eso he madurado como persona en muchos aspectos. No ha sido fácil, pero sé que sí he salido adelante pese a los obstáculos ha sido gracias al eco de sus palabras que algún día me dijo: "la vida no es fácil". Hoy valoro su temple, fortaleza y carácter; sus enseñanzas, sacrificio y lágrimas. Por siempre será un ejemplo de que con el esfuerzo, la voluntad y el deseo de superación se cumplen todas las metas que uno se propone en la vida. Por éste gran legado MIL GRACIAS MADRE.
- A mi hermana, por brindarme su cariño y sobre todo por la oportunidad de compartir con ella su gran tesoro: sus hijos
- A ti abuela que has estado conmigo toda una vida, Dios te bendiga
- Y a ti, amoroso Padre Celestial, por todas las bendiciones y pruebas que me has dado.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional
NOMBRE: GILBERTO
CAMARENA ALBERTO
FECHA: 20/11/09
FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

- Dr. Jesús Martínez Sánchez, por su amistad, confianza y apoyo; características digno de un excelente Jefe.
- Dr. Juvenal Franco Granillo, por ser una persona valiosa, con un gran profesionalismo pero sobre todo por una gran cualidad que le caracteriza, su sencillez.
- Dr. Gustavo Sánchez Miranda, por una amistad de años en la que he recibido enseñanza, consejos y sobre todo por los ánimos infundidos.
- Dr. Eduardo Zinker Espino, por su interés y particular forma de ser.
- Dr. Manuel Poblano Moreno, por su calidad humana que le caracteriza.
- Dra. Janet Aguirre Sánchez, porque con su manera particular de ser siempre estuvo pendiente e interesada en nuestra formación.
- Personal de Enfermería, por su apoyo, amistad y sobre todo por su tolerancia.
- A mis amigos, Braulia Martínez, José Padua, Eduardo Jaramillo, Fernando Magaña, Carlos Galves, y Roberto Chávez, porque de ustedes siempre he recibido lo mejor: su amistad, y a ti Braulia por ser una amiga que ha demostrado ser una gran mujer, profesionista con mucho carácter, valor y tenacidad.

***“SEGURIDAD DE LA DEXMEDETOMIDINA
(PRECEDEX) EN INFUSION DE
MAS DE 24 HORAS”***

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	5
JUSTIFICACION	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUCCIÓN

El confort y la seguridad se encuentran dentro de los objetivos principales en el manejo de los pacientes de Terapia Intensiva (TI), por lo que otorgar una apropiada sedación y analgesia son componentes esenciales del manejo. ⁽¹⁾ Los analgésicos e hipnóticos sedantes son usados para disminuir la ansiedad y el estrés fisiológico y psicológico asociados con las enfermedades críticas, aliviar el dolor y facilitar las diferentes intervenciones realizadas.

Habitualmente las benzodiazepinas como el Midazolam, y el Propofol son los agentes hipnóticos sedantes más utilizados en la TI, mientras que los narcóticos tales como el fentanil y morfina son los analgésicos más ampliamente utilizados. ⁽³⁾

Aunque estos agentes son seguros, están descritos diversos efectos secundarios como complicaciones, principalmente con el uso prolongado en pacientes graves quienes tienen una labilidad en sus diferentes sistemas. ⁽²⁾

El uso a largo plazo de opiáceos y benzodiazepinas prolonga la estancia intrahospitalaria, retardando la extubación de aquellos pacientes en ventilación mecánica incrementando la necesidad de traqueostomía, por lo que éstos no son los analgésicos sedantes ideales. ⁽³⁾

Desde principios de los años 70s, los agonistas de los receptores α_2 se han utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y en aquellos con síntomas causados por la suspensión de drogas o alcohol. En el tratamiento de pacientes quirúrgicos y con dolor crónico los agonistas α_2 producen diversas respuestas, incluyendo analgesia, ansiolisis, sedación y simpatolisis. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de los agonistas α_2 como la clonidina epidural para el manejo del dolor perioperatorio y la Dexmedetomidina para uso como analgésico sedante en el Departamento de Medicina Crítica. ^(4,6)

La Dexmedetomidina (Precedex) es un compuesto imidazol, que produce sus efectos clínicos después de unirse a los receptores α_2 adrenérgicos. ⁽⁵⁾

Los receptores α_2 son compuestos de proteínas-G excitables, las cuales atraviesan la membrana celular y reaccionan selectivamente con ligandos extracelulares como mediadores endógenos o moléculas exógenas tales como las drogas. Estos receptores constan de 3 isoreceptores α_2 -a, α_2 -b, y α_2 -c a los cuales se unen los agonistas α_2 y antagonistas con similar afinidad. ⁽⁵⁾

Los receptores α_2 están presentes en el sistema nervioso central y periférico, en los ganglios autonómicos y sitios pre y postsinápticos. ^(4,5) La activación de los receptores postsinápticos del SNC por los agonistas α_2 (locus ceruleus) conduce a la inhibición de la actividad simpática, lo cual disminuye la presión arterial, la frecuencia cardíaca y producen sedación ⁽⁶⁾. La unión de los α_2 -

agonistas a adrenoreceptores en la médula espinal produce analgesia ⁽⁵⁾. Debido a que los receptores α_2 están presentes en los vasos sanguíneos median la contracción del músculo liso vascular, por lo que una rápida inyección de un potente α_2 -agonista puede dar una hipertensión transitoria, vía activación de los α_2 -b adrenoreceptores. Este efecto hipertensivo puede estar asociado con una bradicardia marcada pero puede ser limitado con la selección cuidadosa del paciente y dosis de la droga ⁽⁵⁾.

Pese a sus efectos adversos, los beneficios incluyen ansiólisis, incremento en el nivel de analgesia, sedación y simpaticolisis por activación de los α_2 –a adrenoreceptores. ^(4,5)

La FDA en 1999 autorizó la infusión de la Dexmedetomidina por un período corto de tiempo (<24 hrs) ⁽⁶⁾, el Precedex es el dextroisómero e ingrediente activo de la medetomidina, un anestésico de uso amplio en veterinaria ⁽⁵⁾. Aunque los agonistas α_2 actúan como receptores de imidazol, esta droga tiene una alta selectividad por los receptores α_2 , con una afinidad 8 veces mayor por los receptores α_2 .c que la clonidina, ésta última tiene más afinidad por los receptores α_1 . Su T1/2 de eliminación es de 2 hrs, y de distribución de 5 minutos, siendo menor que la clonidina con una T1/2 de 8 hrs y de distribución de 10 minutos. ⁽⁵⁾

El uso transoperatorio de la Dexmedetomidina como agente anestésico fue limitado por el rápido inicio de acción y alteraciones hemodinámicas relacionadas

con las dosis. La hipertensión y bradicardia desarrolladas después de una rápida infusión e hipotensión persistente, limitó la utilidad de la droga en algunos pacientes. ⁽⁴⁾

En voluntarios sanos la Dexmedetomidina disminuyó el nivel de catecolaminas, la frecuencia cardiaca, presión arterial y el gasto cardiaco proporcionando sedación y analgesia con disminución de la memoria en relación a la dosis. ⁽⁷⁾

La mayoría de los datos sobre la Dexmedetomidina provienen de pacientes postoperados de cirugía cardíaca ⁽⁸⁾, sin embargo estudios recientes han incluido a otro tipos de pacientes quirúrgicos, ⁽⁹⁾ como aquéllos sometidos a cirugía neurológica en quienes además de la sedación refuerza el efecto analgésico permitiendo una fácil interacción y excitación del paciente para su evaluación neurológica ⁽⁹⁾. Otro beneficio es en pacientes con insuficiencia cardiaca y en aquéllos que reciben ventilación mecánica no invasiva o con presión positiva con bilevel conservan su estado de excitabilidad con reflejos de la vía aérea intactos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una mejoría de la diuresis por los receptores α_2 -b sobre el riñón ⁽¹⁰⁾.

En aquellos pacientes que han recibido por largo tiempo benzodiazepinas y opioides, la infusión de Dexmedetomidina por 24 a 72 hrs minimiza el fenómeno de retiro ⁽¹¹⁾.

Los principales efectos que produce la Dexmedetomidina son sedación, analgesia y simpaticolisis, permitiendo así que el paciente esté tranquilo pero fácilmente excitable e interactivo cuando se le estimula, sin efecto de rebote al retiro con el uso en períodos cortos. Sin embargo se necesita más experiencia para determinar el papel en infusiones de más de 24 hrs.⁽¹²⁾

OBJETIVO

Evaluar los efectos secundarios en variables clínicas con el uso de Dexmedetomidina en infusión por más de 24 horas.

JUSTIFICACION

El manejo en la TI es multidisciplinario, algo muy importante es que debido a la gran invasión por procedimientos es necesario otorgar al paciente un confort suficiente para eliminar el estrés, ansiedad y dolor; sin embargo el manejo habitual de todas estas variables ha sido con sedantes y analgésicos opiáceos que tienen repercusión sobre el automatismo respiratorio, un nivel de sedación muy profundo debido a que en la mayoría de las veces es necesario maximizar las dosis, lo que conlleva a inestabilidad hemodinámica (hipotensión y taquicardia refleja) e intentos fallidos de destete con tiempo más prolongado de ventilación invasiva, que a su vez prolonga la estancia en la TI con incremento en el riesgo de infecciones nosocomiales.

En nuestra UTI hemos utilizado la Dexmedetomidina con buenos resultados en pacientes postoperados y en no quirúrgicos ya sea con o sin ventilación mecánica sin efectos deletéreos en variables clínicas, observando un buen nivel de sedación y analgesia aún con dosis mínimas e infusiones por más de 24 hrs. ⁽⁸⁾ El presente estudio está encaminado a reportar los resultados con el uso de la Dexmedetomidina por más de 24 hrs en pacientes que se encuentran en una Unidad de Terapia Intensiva.

MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo que analiza la seguridad de la Dexmedetomidina al utilizarla por más de 24 horas en pacientes que ingresaron al Departamento Medicina Crítica del Centro Médico ABC en el período comprendido entre el 13 de mayo del 2003 y 7 de mayo del 2004. Se revisaron los expedientes para tomar las siguientes variables: presión arterial, frecuencia cardíaca, PVC, diuresis, APACHE II, SOFA, leucocitos y fármacos vasoactivos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Los pacientes que ingresaron al Departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC en quienes se inició infusión de Dexmedetomidina y se prolongó su uso por más de 24 horas.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

No se incluyeron a aquellos pacientes cuya infusión de Dexmedetomidina fue menor de 24 horas.

ANALISIS

Se midieron las variables numéricas a las 0, 24, 48 y 72 hrs de haber iniciado el fármaco en estudio.

Se calcularon medidas de tendencia central (medias y desviación estándar) y a los resultados se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA) para buscar diferencia estadística entre los grupos.

Se aplicó la prueba de Tukey buscando variabilidad dentro de los grupos, se consideró como significancia estadística la existencia de una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 39 pacientes, de los cuales 24 (61.5%) fueron del sexo masculino y 15 (38.5%) del sexo femenino. La edad X fue de 60.64 ± 17.25 años (14-86). El 79.49% (31p) recibió ventilación mecánica; los días de ventilación mecánica X fueron de 7.5 ± 8 días (1-41). La mortalidad del grupo total fue del 15% (6p). La estancia en la UTI fue de 16 ± 15.4 días (4-84) y la estancia hospitalaria de 18.59 ± 16.6 días (4-84). El APACHE II calculado previo al inicio de la Dexmedetomidina fue de 13 ± 6.8 (2-29), el SOFA de 6 ± 3 (2-13). El SOFA calculado a las 24, 48 y 72 hrs fue de 6 ± 3.6 (2-13), 7 ± 4 (2-14) y de 7 ± 4 (3-13) respectivamente. Las características de los pacientes y su diagnóstico se muestran en las tablas 1 y 2

DEXMEDEDOMITIDINA (PRECEDEX)

El promedio de la duración de la infusión de la Dexmedetomidina para los 39 pacientes fue de 80.64 hrs (rango 48-168). La dosis por grupo basal fue de 0.2 ± 0.14 mcg/Kg/min (0.06-0.68), a las 24 hrs fue de 0.3 ± 0.17 (0.05 - 0.7), a las 48 hrs de 0.23 ± 0.15 (.05 - .68) y de 0.26 ± 0.17 (0.07 – 0.66) a las 72 hrs.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

La presión arterial media basal fue de 88 mmHg ± 13 (66-124), a las 24 hrs de 75 ± 10.13 (57-99), 48 hrs 75 ± 10.6 (60-97) y a las 72 hrs 72 ± 7.4 (57-84).

La frecuencia cardíaca basal fue de $93.77 \text{ latidos } \bar{x} \pm 20.74$ (45-161), a las 24 hrs 79.85 ± 14.82 (49-109), a las 48 hrs 77.56 ± 13.72 (50-110) y las 72 hrs 76.92 ± 10.04 (59-96).

La presión venosa central se mantuvo durante el período de estudio. La basal fue de $13.1 \text{ mmHg} \pm 4.4$ (9-21), 24 hrs 11.15 ± 3.36 (4-18), 48 hrs 12.24 ± 3.11 (9-18) y a las 72 hrs 11.25 ± 3.4 (6-18).

URESIS

La función renal fue evaluada midiendo las diuresis/kg/hora. La diuresis basal medida fue de $2.25 \pm 1.26 \text{ ml}$ (0.19-5.15), a las 24 hrs de 2.29 ± 1.18 (0.41-6.21), a las 48 hrs de 2.16 ± 0.98 (0.62-5-51) y a las 72 hrs de 2.1 ± 0.96 (0.56-4.35).

LEUCOCITOS

La cuenta de leucocitos basal fue de $12.87 \text{ mil/mm}^3 \pm 5.6$ (1.5-29.1); a las 24 hrs: 12.83 ± 4.6 (3.4-22,8); a las 48 hrs de 12.76 ± 6.24 (35.7-12.76) y de 10.96 ± 4.97 (21.8-10.96) .

USO DE PRESORES

Las dosis de norepinefrina basal fue de 5.35 ± 3.5 mcg/min (1.5-10); 24 hrs 3.6 ± 1.86 (1.5-7.5); 48 hrs 2.8 ± 1.81 (1-7) y 72 hrs 4.5 ± 2.6 (2.5-8) .

VASOPRESINA

La vasopresina en el grupo basal sólo se usó en dos pacientes a dosis de 0.04 U/min; a las 24 hrs un paciente recibió a dosis de 0.02 U/min; ninguno de ellos recibió vasopresina a las 48 hrs y a las 72 hrs también un paciente recibió a dosis de 0.04 U/min.

En el análisis de varianza solamente hubo significancia estadística en la FC y PAM ($p < 0.05$). Después de realizar la prueba de Tukey para ver la relación dentro de los grupos se encontró diferencia estadística ($p < 0.05$) en la FC y PAM a las 24 hrs lo cual muestra que los cambios en la FC ocurre durante las primeras 24 hrs y no después de este tiempo, lo que lo hace un fármaco seguro.

Tabla 1. Características de los pacientes

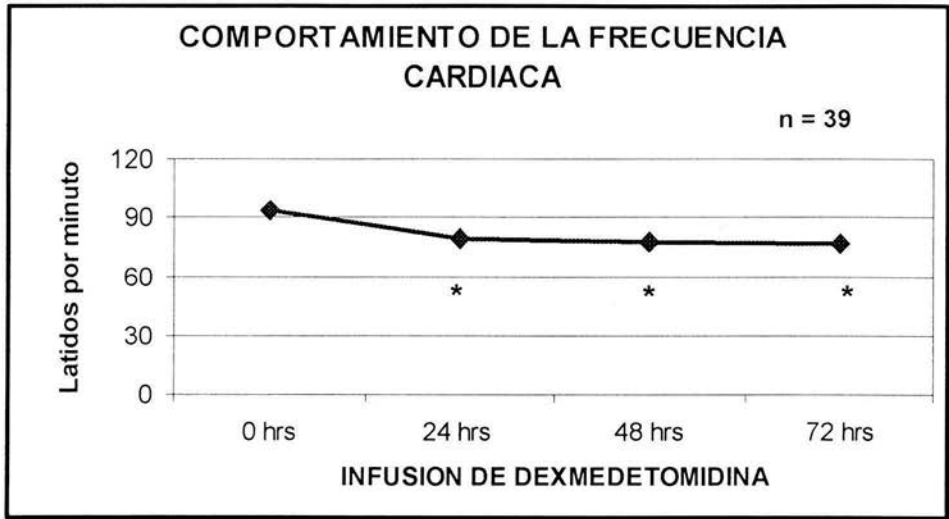
VM: Ventilación mecánica
 EIH: Estancia intrahospitalaria
 UTI: Unidad de Terapia Intensiva

Características	N=(39)
Edad (años)	60.64 ± 17.25
Hombre (%)	61.5
Mujer (%)	38.5
Peso (Kg)	69.38 ± 14.37
Talla (cm)	167 ± 10.30
APACHE II	13 ± 6.8 X=(2-29)
Días de VM	7.5 ± 8 X=(1-41)
Días EIH	18 ± 16 X= (4-84)
Días en UTI	16 ± 15 X=(4-84)
Hrs de infusión	80.64 ± 33 X=(48-168)
Mortalidad %	15.38

Tabla 2. Diagnósticos de ingreso

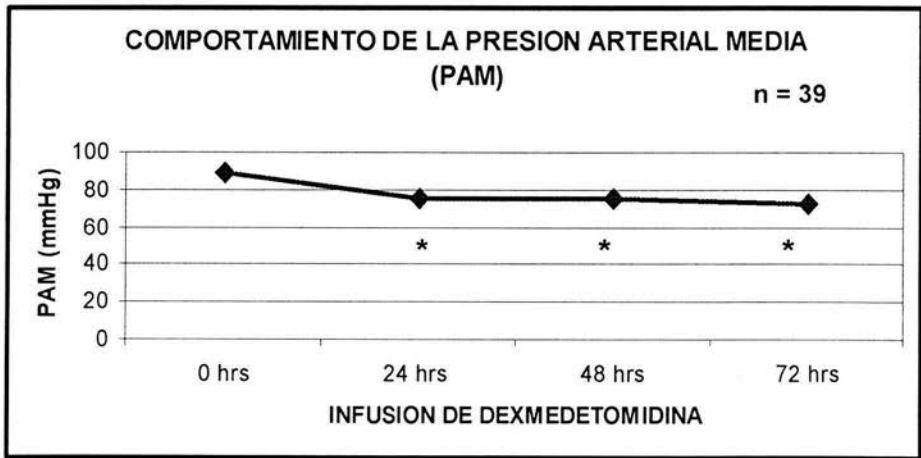
Diagnóstico	No. Pacientes
Neoplasias	7
Cirugía cardíaca	6
Neumonías	6
Sepsis abdominal	4
SIRPA	4
Traumatismo craneoencefálico	3
Insuficiencia cardíaca	3
Cardiopatía isquémica	3
Aneurisma aórtico (cirugía)	1
Tromboembolia pulmonar	1
Toracotomía	1
Total	39

Figura No. 1



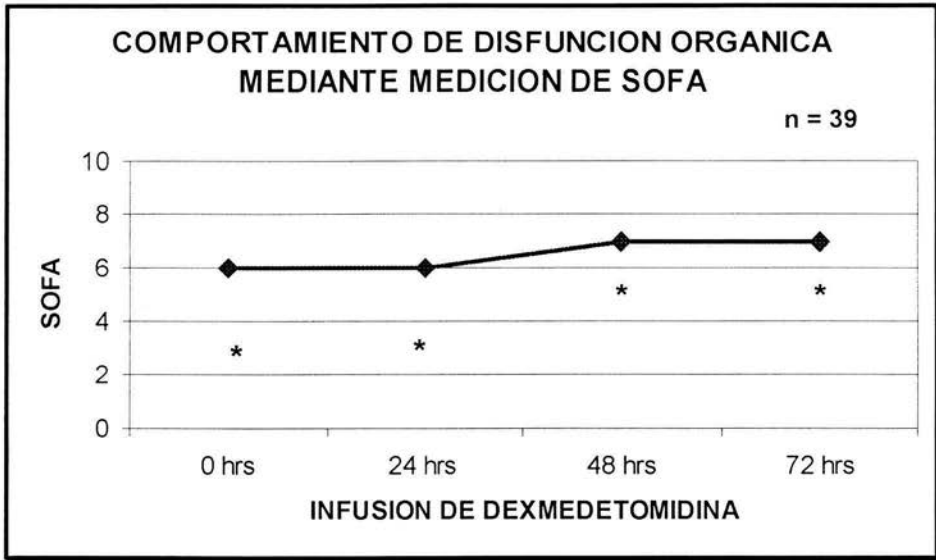
* $p < 0.05$ (En relación a la FC basal)

Figura No. 2



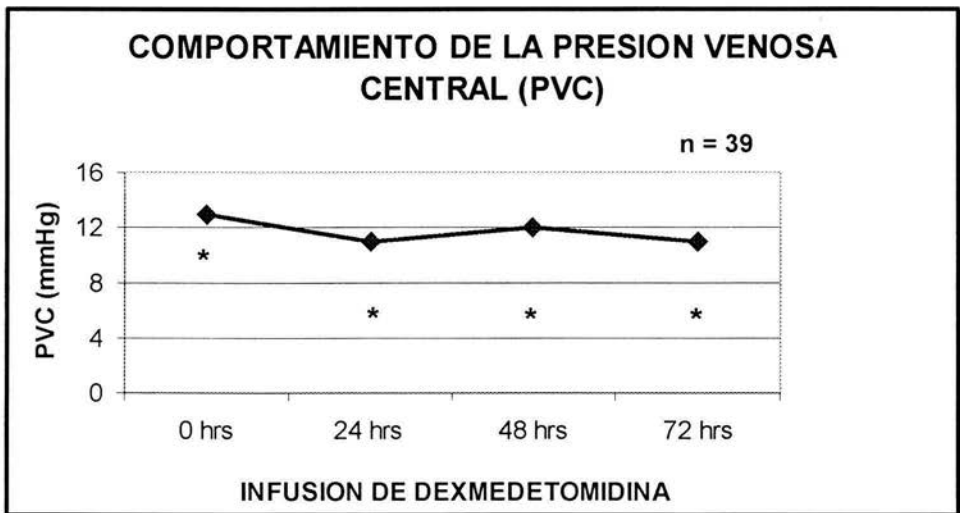
* $p < 0.05$ (En relación a la PAM basal)

Figura No.3



* p= NS

Figura No. 4



* P= NS

Figura No. 5

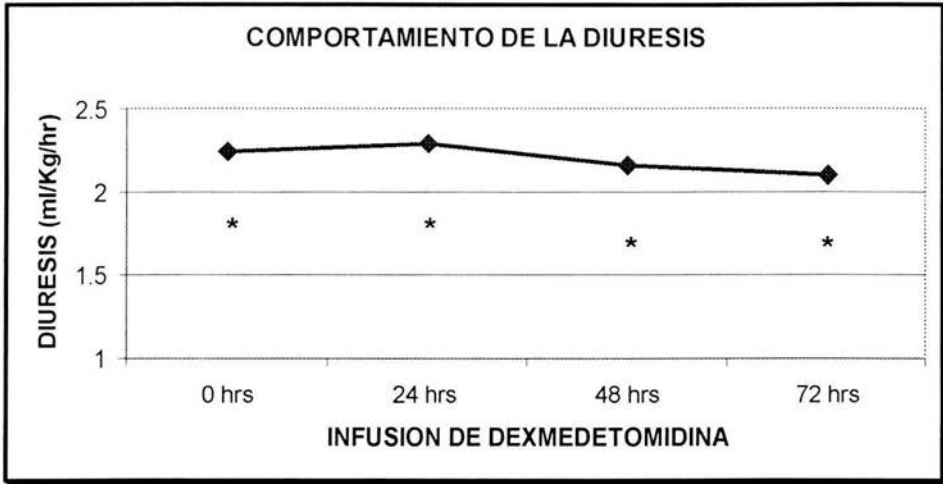


Figura No. 6

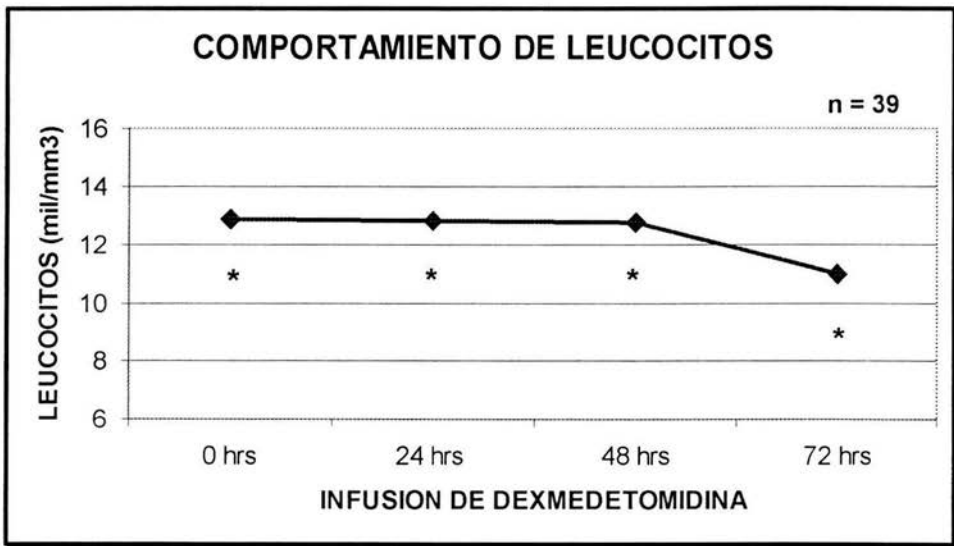
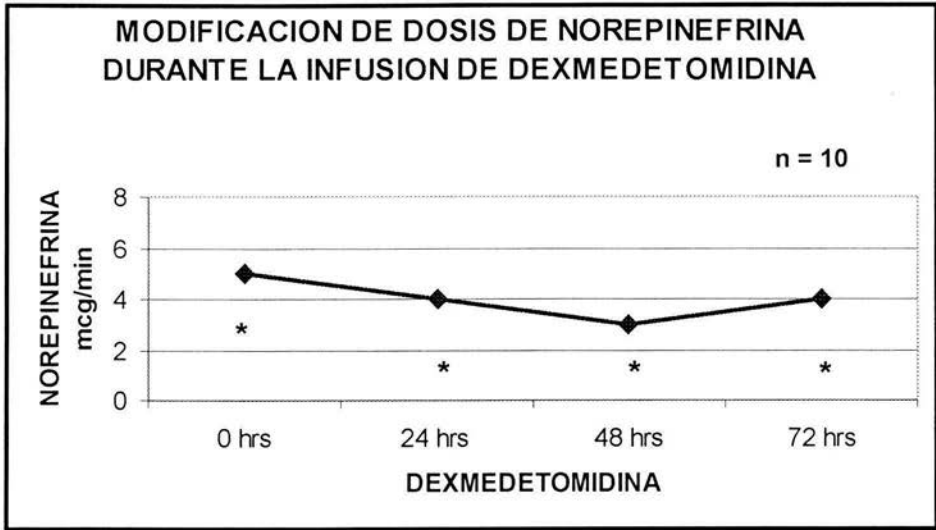
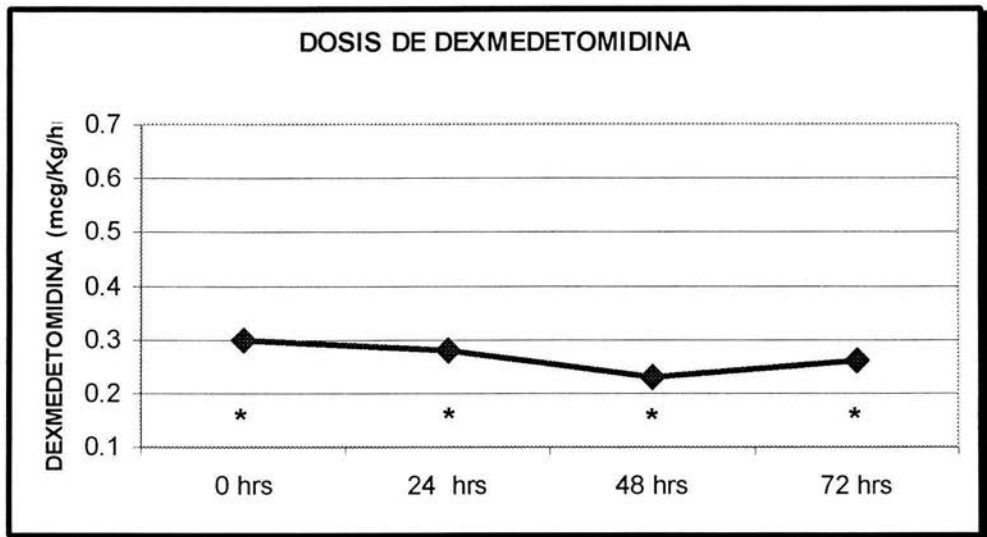


Figura No. 7



* p = NS

Figura 8



*p=NS

DISCUSION

La FDA aprobó el uso de la Dexmedetomidina el 17 de diciembre del 1999 sólo por 24 hrs, al revisar la página web (www.fda.gov) encontramos que en los estudios analizados, produce una dependencia similar a los opioides, esto observado en primates y ratas. Los síntomas de supresión se observaron en aquéllos en que se usó por 7 días. Los signos fueron en relación a la conducta y del sistema nervioso autónomo como pérdida de peso, hiperirritabilidad y diarrea.

Son diversos los diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio en los que predominan los postoperados de cirugía cardíaca, neumonía, sepsis abdominal, SIRPA, entre otros. La mayoría de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva por tiempo prolongado, el inicio de la infusión de Dexmedetomidina se indicó para el control del estado de ansiedad así como potenciación de analgesia. Ningún paciente recibió dosis de carga.

En pacientes que ingresaron bajo efectos residuales de la anestesia, la infusión se inició inmediatamente a su ingreso a la TI, obteniendo el efecto farmacológico conjuntamente con la emersión del paciente. Para pacientes no quirúrgicos el tiempo en el que se logró el efecto farmacológico de la Dexmedetomidina fue complementado con algún otro tipo de analgésico y/o sedante. La dosis a la que se inició el fármaco fue entre 0.1 a 0.2 mcg/Kg/hr titulándose según la respuesta del enfermo.

Se ha descrito la presencia de hipertensión posterior a la suspensión de la administración de clonidina; sin embargo, en este estudio tuvimos pacientes con infusión de Dexmedetomidina hasta por 7 días sin observar efecto hemodinámico deletéreo una vez discontinuada la misma, de hecho, hemos mantenido la infusión hasta por 15 días sin encontrar algún efecto secundario durante su administración y después de su retiro.

En reportes previos no se han descrito efectos adversos sobre variables hematológicas, bioquímicas, o sobre la función de los neutrófilos en relación con la Dexmedetomidina; las modificaciones en estas variables están relacionadas o reflejan indudablemente las patologías subyacentes observadas en la naturaleza de la enfermedad de éstos pacientes.

No existen reportes de si la Dexmedetomidina es removida por hemofiltración o hemodiálisis, sin embargo ha sido reportado que pacientes voluntarios con enfermedad renal permanecen sedados por más tiempo que el grupo control⁽¹³⁾. En nuestro estudio no hubo pacientes con insuficiencia renal. Ya que la Dexmedetomidina es metabolizada en el hígado, pudiera esperarse altas concentraciones séricas en enfermedades hepáticas, de los pacientes estudiados tuvimos uno con supresión etílica que respondió muy bien a la Dexmedetomidina.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Es conveniente mencionar que en los pacientes estudiados a pesar de tener una enfermedad crítica el puntaje de severidad o de daño orgánico no fue tan elevado, por lo que no sabemos si de haber tenido un índice mayor de severidad hubiéramos podido observar algún efecto adverso del fármaco.

CONCLUSION

La administración de Dexmedetomidina por períodos comprendidos entre 24 y 72 hrs en pacientes de TI, ya sea bajo ventilación mecánica asistida o ventilación espontánea, es eficaz y segura al no encontrarse alteraciones en las variables clínicas.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa que sugiriese efecto deletéreo sobre parámetros renales, hemodinámicos ni en las dosis de vasopresores. El efecto sobre la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, seguramente está en relación a su efecto simpaticolítico; sin embargo esto sólo se observó en las primeras 24 hrs, por lo que la seguridad del fármaco al menos en este estudio se apoya para las primeras 72 hrs.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine, in colaboración with the American Society of Health-Systems Pharmacists (ASHP), in alliance with the American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30:119-136.
- 2) Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, et al. : Sedation in the intensive care unit: a systematic review. JAMA 2000; 283:1451-1459.
- 3) Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. : The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. Chest 1998; 114: 541-554 .
- 4) Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of alpha₂ adrenergic agonists. Anesthesiology 2000; 93: 1345-1350
- 5) Coursin DB, Coursin DB, and Maccioli GA. Dexmedetomidine. Current Opinion in Ciritcal Care 2001; 7:221-226.
- 6) www.fda.gov , Dec,17,1999. Precedex
- 7) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexemedetomidine in Humans. Anesthesiology 2000;93:382-94.
- 8) Torreblanca MA. 2004. Seguridad y eficacia de la Dexmedetomidina en postoperados de cirugía de corazón. TESIS UNAM.

- 9) Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative in the intensive care unit. *Anesthesia* 1999; 54:1136-1142.
- 10) Brede M, Wiesmann F, Jahns R, Hadamek K, Arnolt C, Neubauer S, Lohse MJ, Hein L. Feedback inhibition of catecholamine release by two different alpha2-adrenoceptor subtypes prevents progression of heart failure. *Circulation*. 2002; 106:2491-6.
- 11) Multz AS. Prolonged dexmedetomidine infusion as an adjunct in treating sedation-induced withdrawal. *Anesth Anal*. 2003; 96: 1054-5.
- 12) Venn RM, Newman PJ, Grounds RM. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003; 29:201-207.
- 13) De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, et al. The Pharmacokinetics of dexmedetomidine in Volunteers with Severe Renal Impairment. *Anesth Analg* 2001; 93:1205-9.