



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**“ESTABILIDAD HEMODINAMICA DURANTE EL
NEUMOPERITONEO CON DEXMEDETOMIDINA EN CIRUGIA
LAPAROSCOPICA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE

ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

SANDRA FUENTES BARRETO

ASESOR DE TESIS

DR ARMANDO ADOLFO ALVAREZ FLORES

México, D. F.

FEBRERO 2010.





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.

“ESTABILIDAD HEMODINAMICA DURANTE EL NEUMOPERITONEO CON
DEXMEDETOMIDINA EN CIRUGIA LAPAROSCOPICA”
AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Luis Delgado Reyes

Jefe de la División de Enseñanza

Hospital Juárez de México

Dr. José Antonio Castelazo Arredondo

Jefe del Servicio de Anestesiología

Hospital Juárez de México

Dr. Armando Adolfo Álvarez Flores

Médico Adjunto al Servicio de Anestesiología

Titular de Tesis

Dr. José Antonio Castelazo Arredondo

Titular del Curso Universitario de Anestesiología

Hospital Juárez de México

AGRADECIMIENTOS

Son tantas las personas a las cuales debo parte de este triunfo, que es difícil establecer el orden...

A Dios, por permitirme llegar hasta este momento tan importante en mi vida, gracias infinitas.

A mis padres Francisco Fuentes y Rosa María Barreto, gracias por su apoyo, su guía y su confianza en la realización de mis sueños, por brindarme siempre su amor, comprensión y ejemplo, esta tesis es suya.

A mis hermanos Nadia y Paco, por estar ahí en las buenas, pero sobre todo en las malas, gracias por ser también mis amigos y consejeros.

A mis compañeros de residencia Raymundo, Elena, Mayte, Caro, Ruth, Karla, Viridiana, Claudia, Dafne, Juan Carlos, Fátima, Mauricio, Hilda por compartir tantos momentos que siempre llevaré en mi corazón.

A ti Ale, por tu apoyo, comprensión y amor, gracias por escucharme tantas veces y por tus consejos, eres parte importante de este sueño.

A mis maestros, a cada uno de los médicos adscritos al servicio de anestesiología por compartir conmigo sus conocimientos y su amor por la anestesia, especialmente a mi asesor de tesis el doctor Armando Adolfo Álvarez Flores, gracias por su confianza.

A todos ustedes gracias.

INDICE

JUSTIFICACION.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVOS.....	9
HIPOTESIS.....	10
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
CRITERIOS.....	12
ANALISIS ESTADISTICO.....	13
RECURSOS.....	13
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	23
CONCLUSIONES.....	24
ANEXOS.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	32

JUSTIFICACION

En cirugía laparoscópica, se coloca al paciente en una posición que desplace por gravedad las vísceras del abdomen y las aleje del sitio quirúrgico. La gravedad tiene efectos profundos en los sistemas cardiovascular y pulmonar. La inclinación de la cabeza 10 a 20° hacia abajo, que suele utilizarse tanto para procedimientos ginecológicos como para la inserción inicial del trócar en colecistectomía laparoscópica, se acompaña de un aumento del volumen sanguíneo central y una disminución de la capacidad vital y la excursión diafragmática, mientras que la posición de Trendelenburg inversa mejora la dinámica pulmonar pero reduce el retorno venoso. Estos cambios relacionados con la posición pueden modificarse por el grado de inclinación, edad del paciente, estado del volumen intravascular, cardiopatía concurrente, fármacos anestésicos administrados y técnicas de ventilación. ⁽¹⁾

El establecimiento del neumoperitoneo comprende la insuflación intraperitoneal de dióxido de carbono a través de una aguja de Veress cuando el paciente se encuentra en posición de Trendelenburg de 15 a 20°.

El grado de cambios cardiovasculares relacionados con la presión del neumoperitoneo depende de la interacción de ciertos factores, que incluyen la posición del paciente, las presiones intraabdominales obtenidas durante la insuflación y los efectos neumohumorales del CO₂ absorbido. También es importante el estado cardiorrespiratorio antes de la operación, el volumen intravascular y los anestésicos utilizados. ⁽²⁾

Al inicio se reducen las presiones de llenado del corazón, la presión venosa central (PVC) y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) tras la inducción de la anestesia y el estancamiento venoso en la posición de Trendelenburg invertida. Después de insuflar el CO₂, aumentan de manera sustancial las presiones de llenado de ambos lados. Los insufladores laparoscópicos actuales suspenden de manera automática el flujo de gas cuando llegan a una presión intraabdominal (PIA) de 10-15mmHg.

El CO₂ insuflado comprime el sistema venoso de capacitancia y los vasos de resistencia arterial. Los efectos de compresión de la vasculatura arterial generan un incremento de la resistencia vascular sistémica, en particular durante la fase inicial de insuflación del CO₂. También aumenta de manera considerable la presión arterial media, que refleja el incremento de la poscarga con deterioro concurrente del índice cardíaco. Los autores recomiendan una presión límite de 12 mmHg para evitar compromiso cardiovascular durante el neumoperitoneo.

Se ha observado que durante el neumoperitoneo aumentan de manera significativa las concentraciones plasmáticas de dopamina, vasopresina, adrenalina, noradrenalina, renina y cortisol. Es probable que la hipercapnia y el neumoperitoneo estimulen el sistema nervioso simpático y liberen catecolaminas. ⁽³⁾

Los criterios para definir Hipertensión arterial por neumoperitoneo fueron: presión arterial sistólica mayor al 30% de la basal, presión arterial diastólica mayor al 20% de la basal o presión arterial media mayor a 110mmHg. ⁽⁴⁾

Cambios de la función pulmonar durante el neumoperitoneo:

- | | |
|--------------------------------------|----|
| • Presión inspiratoria máxima (PIM) | ↑ |
| • Presión intratorácica (PIT) | ↑ |
| • Capacidad vital (CV) | ↓ |
| • Capacidad funcional residual (CFR) | ↓ |
| • Adaptabilidad | ↓ |
| • PaCO ₂ | ↑ |
| • PaO ₂ | ↔↓ |

Complicaciones:

- Insuflación extraperitoneal de CO₂, puede causar enfisema subcutáneo o retroperitoneal.
- Neumomediastino y neumotórax, principalmente en el lado derecho. El gas insuflado puede seguir alrededor de los hiatos aórtico y esofágico del diafragma hacia el mediastino y a continuación abrirse hacia el espacio pleural, o a través de un defecto diafragmático. Sospechar este diagnóstico cuando existe una presión mayor de las vías respiratorias, compromiso hemodinámico, desaturación o hipoxemia, o hipercapnia inesperadas.
- El enfisema subcutáneo del cuello y la pared del tórax y la cara, debe poner en alerta al anestesiólogo sobre la posibilidad de estas complicaciones relacionadas.
- Solicitar Rx de tórax para descartar neumomediastino o neumotórax.
- Hipotensión aguda, hipoxemia y colapso cardiovascular. Causas: a) hipercapnia, que puede inducir arritmias; b) incrementos reflejos del tono vagal por estiramiento excesivo del peritoneo; c) compresión de la vena cava inferior, con disminución del gasto cardíaco; d) hemorragia y e) embolia venosa gaseosa. ⁽⁵⁾

Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 2 (αRA2) son fármacos que, dentro del campo de la anestesiología, tienen un gran potencial de desarrollo. Tanto en este campo, como también en las áreas de tratamiento de dolor y de cuidados intensivos, han ganado lugar. ⁽⁶⁾

Actualmente los agonistas alfa 2 como la Dexmedetomidina están siendo utilizados para proporcionar ansiolisis, analgesia, sedación y simpaticolisis. Estos medicamentos originalmente fueron introducidos en la práctica clínica por su acción antihipertensiva igual que la Clonidina. Esta es el agente prototipo de los agonistas alfa 2. Estos agentes tienen una acción central simpaticolítica originando estabilidad hemodinámica y cardiovascular. ⁽⁷⁾

La dexmedetomidina es particularmente útil porque provee analgesia sin depresión respiratoria en los pacientes post-quirúrgicos, sobre todo con un riesgo alto, como son los pacientes con obesidad mórbida. Es un derivado imidazol lipofílico, el perfil

farmacocinético que sigue a la administración intravenosa exhibe los siguientes parámetros: una vida media de distribución de ($t_{1/2\alpha}$) 5-6 min, un volumen de distribución en estado estable (V_{dss}) de 118 litros y una vida media de eliminación terminal ($t_{1/2\beta}$) de 2 h y un aclaramiento estimado en 39 litros/h, estos valores son estimados en una persona de 72 kilos. Exhibe una cinética lineal en el rango de 0.2-0.7 $\mu\text{g/h}$ cuando es administrada en infusión IV hasta 24 h. La unión a proteínas es de 94%, su metabolismo experimenta la biotransformación casi completa con pequeños cambios en su excreción por orina y las heces.

Su biotransformación implica la glucoronidación mediada por citocromo P450. Los metabolitos principales son metabolizados por N-glucoronidación directa a metabolitos inactivos; y por hidroxilación alifática (mediada sobre todo por CYP4A 56). La Dexmedetomidina es un agonista adrenoreceptor alfa 2 altamente selectivo con una relación alfa 2 y alfa 1 de 1600 a 1, la cual es aproximadamente 7 veces mayor que la clonidina. La clasificación alfa 1 y alfa 2 se basa en su afinidad a los antagonistas yohombin y prazosin. La actividad alfa-1 y alfa-2 se observa después de la infusión lenta intravenosa de Dexmedetomidina, utilizando altas dosis o con su administración rápida intravenosa. Los adrenoreceptores alfa 2 se dividen en tres subtipos alfa: 2-A, 2-B y 2-C.

Los alfa 2, están localizados en varios sitios del cuerpo, incluyendo los sistemas nervioso, cardiovascular y respiratorio. Dentro del sistema nervioso central, se encuentran en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas y neuronas noradrenérgicas del locus cerúleos.

El locus cerúleos del tallo cerebral es el blanco de la acción sedante de la dexmedetomidina. El locus cerúleos es un núcleo pequeño, bilateral, localizado en la parte superior del tallo cerebral, y contiene un gran número de receptores noradrenérgicos y además es un importante modulador del estado de alerta. El receptor α_2 , está relacionado con los efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y analgésicos. Otras regiones en las que se han identificado una alta densidad de receptores α_2 son: la médula espinal en donde se incluyen el núcleo motor del vago (la unión a estos receptores puede provocar bradicardia e hipotensión), la sustancia gelatinosa y la columna de células intermediolaterales. Se cree que el sitio principal de la acción analgésica de la dexmedetomidina es el asta dorsal de la médula espinal. ⁽⁶⁾

A nivel cardiovascular, la acción de los receptores alfa 2 puede ser clasificada en central y periférica, a nivel periférico han sido identificados presinápticamente en las terminaciones nerviosas y postsinápticamente sobre el músculo liso arterial y venoso los cuales regulan la vasoconstricción. La acción cardiovascular dominante de la dexmedetomidina es la simpaticolisis, reduciendo la descarga de neurotransmisores simpáticos del sistema nervioso autónomo. Secundariamente hay activación presináptica de estos receptores que reduce la liberación de norepinefrina desde la terminal simpática. ⁽⁷⁾

Los efectos simpaticolíticos son mediados por el sistema nervioso central, pero ocasionalmente se puede presentar una hipertensión transitoria luego de la administración inicial de dexmedetomidina; esta se debe especialmente a los receptores α_2B localizados en las células musculares lisas de los vasos de resistencia. La unión inicial de la dexmedetomidina a estos receptores puede causar un breve periodo de vasoconstricción. Este puede ser minimizado evitando la administración rápida o una dosis en bolo.

Los agonistas de los receptores alfa 2 producen efectos autónomos que reducen el flujo de salida simpático y aumentan el vagal. Las guías para el uso de dexmedetomidina para sedación en UCI notan la posibilidad de bradicardia e hipotensión. Por lo tanto el uso de Dexmedetomidina no se recomienda en pacientes con bloqueo cardiaco; aunque en voluntarios sanos, la disminución de la frecuencia cardiaca, presión arterial, concentración de catecolaminas es dosis dependiente, efectos similares son observados intra y postoperatoriamente.

La dexmedetomidina reduce el consumo perioperatorio de oxígeno además, atenúa la respuesta simpática perioperatoria al estrés, incluyendo una disminución de la incidencia de taquicardia e hipertensión, disminuyendo así la morbilidad por problemas isquémicos. El efecto simpácolítico de la dexmedetomidina aliado a sus otras propiedades de sedación, ansiolítico y analgesia y a su perfil farmacocinético, hacen de este agente un importante herramienta en la práctica de la anestesia. ⁽⁸⁾

Diversos estudios clínicos que asociaron dexmedetomidina durante la anestesia general han demostrado que su empleo disminuye en cerca del 30% las necesidades de hipnóticos, el 40% las de opioides y el 50% las de agentes inhalatorios halogenados. Para maximizar su uso en la anestesia general se debe considerar su interacción con otros agentes usados en la anestesia y sus efectos cardiovasculares.

Reacciones adversas:

Se derivan de los ensayos controlados con placebo en 387 pacientes sedados en la unidad de cuidados intensivos mediante la infusión continua de dexmedetomidina e incluyen hipotensión, hipertensión, náusea, bradicardia, fiebre, vómito, hipoxia, y taquicardia.

Interacciones medicamentosas:

Es probable que la coadministración de dexmedetomidina aumente los efectos de anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides; confirmados con sevoflurano, isoflurano, propofol, alfentanil y midazolam. La dexmedetomidina no aumenta de modo importante la magnitud del bloqueo muscular del rocuronio, ni tiene con este, interacciones medicamentosas. ⁽⁷⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la cirugía laparoscópica existen importantes cambios cardiovasculares relacionados con la presencia de neumoperitoneo, así como con la posición del paciente, la presión abdominal ocasionada por la insuflación y los efectos del dióxido de carbono absorbido; uno de estos cambios es el aumento de la presión arterial sistémica y el aumento de las resistencias vasculares sistémicas en aproximadamente el 30 a 40% de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía. Debido a que la dexmedetomidina atenúa la respuesta simpática perioperatoria al estrés, produce sedación, ansiolisis y analgesia, así como reducción en la concentración de catecolaminas, es particularmente útil en pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica para reducir la incidencia de hipertensión arterial por neumoperitoneo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la reducción en la incidencia de hipertensión arterial inducida por neumoperitoneo con la administración de dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica, para lograr un adecuado control hemodinámico durante la misma.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la incidencia de hipertensión por neumoperitoneo en cirugía laparoscópica.
- Identificar el efecto hemodinámico de la dexmedetomidina durante el neumoperitoneo en cirugía abdominal.
- Medir la reducción de las cifras tensionales con la administración de dexmedetomidina durante el neumoperitoneo.

HIPOTESIS

Si administramos dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica entonces lograremos una adecuada estabilidad hemodinámica durante el neumoperitoneo por su efecto selectivo alfa 2 agonista.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico, experimental, analítico, longitudinal, prospectivo, ciego simple.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Características de la muestra:

Se realizará un ensayo clínico, controlado, de asignación aleatoria, en el quirófano del Hospital Juárez de México HJM en pacientes de ambos sexos que requieran anestesia general para cirugía de abdomen vía laparoscópica.

Se formarán 2 grupos de la siguiente forma:

GRUPO A

40 pacientes a los que se aplicará Anestesia general balanceada, con inducción estándar (Fentanil, Vecuronio, Tiopental).

GRUPO B

40 pacientes a los que se aplicará Anestesia general balanceada (Fentanil, Vecuronio, Tiopental) más dexmedetomidina, dosis de impregnación de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 15 minutos previo a inducción y dosis de mantenimiento de 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ durante el neumoperitoneo.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes ASA I-II
- Pacientes de ambos sexos
- Edad: 18 a 60 años
- Cirugía laparoscópica de abdomen superior (especialmente colecistectomía)
- Cirugía electiva o de urgencia.
- Pacientes sin patología cardiovascular descontrolada (HAS descontrolada, ICC, IAM, angina inestable).
- No embarazadas, por interrogatorio.
- Pacientes que hayan aceptado ser incluidos en el estudio, con cédula de consentimiento informado firmado previo a la cirugía.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Pacientes con hipertensión arterial sistémica descontrolada, enfermedad cardiovascular isquémica, estenosis aórtica, defectos de conducción atrioventricular.
- Pacientes que se encuentren tomando betabloqueadores, benzodiazepinas, inhibidores de la MAO.
- Pacientes con ASA mayor a II.
- Pacientes que no hayan aceptado ingresar al estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que presenten durante el neumoperitoneo complicaciones debidas al mismo, como enfisema subcutáneo, hipercarbia e hipoxemia, neumomediastino, neumotórax, embolia gaseosa.
- Pacientes en los que se requiera convertir la cirugía laparoscópica a cirugía abierta.
- Pacientes que presenten alergia a algún medicamento administrado.
- Pacientes que presenten sangrado incontrolable.
- Pacientes que retiren su consentimiento para ser ingresados al protocolo de estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se analizarán a través de medidas de tendencia central las cuales serán mostradas por cuadros, gráficas de pastel y barras con el programa Excel 2007.

PRUEBA DE HIPOTESIS: T DE STUDENT

RECURSOS

Humanos

Anestesiólogo
Residente de anestesiología
Paciente
Enfermera

Fisicos

Monitor de signos vitales
Máquina de anestesia
Equipo de venoclisis
Bomba de infusión
Solución NaCl
Punzocats
Jeringas dd 5,10 y 20ml
Laringoscopio
Tubos endotraqueales
Hojas de registro anestésico
Hoja de registro de datos

Medicamentos

Dexmedetomidina
Vecuronio
Tiopental
Fentanil
Atropina
Efedrina
Ranitidina
Metoclopramida
Metamizol

METODOLOGIA

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética del Hospital Juárez de México, así como el consentimiento informado de los pacientes, se estudiarán 80 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Al ingresar a sala quirúrgica, se monitorizará a los pacientes con electrocardiograma continuo (EKG), saturación de oxígeno (SpO₂), dióxido de carbono (ETCO₂), termómetro esofágico y toma de presión arterial no invasiva cada 5 minutos (PANI).

GRUPO A

En los pacientes del grupo A se realizará la inducción anestésica estandar, con Fentanil 3 µg/kg, Tiopental 5 mg/kg, Vecuronio 80-100µg/kg. El mantenimiento anestésico se realizará con O₂ al 100% a 3 Ltx' e Isoflurano a 1.2 vol%.

GRUPO B

A todos los pacientes del grupo B, se administrará Dexmedetomidina dosis de impregnación de 1 µg/kg diluida en solución salina en 15 minutos y dosis de mantenimiento de 0.3 µg/kg/hr. La inducción se realizará con: Fentanil 3 µg/kg, Tiopental 5 mg/kg, Vecuronio 80-100 µg/kg. El mantenimiento anestésico con O₂ al 100% a 3 Ltx', Isoflurano a 1.2 vol%.

Los criterios para definir Hipertensión arterial por neumoperitoneo fueron: presión arterial sistólica mayor al 30% de la basal, presión arterial diastólica mayor al 20% de la basal o presión arterial media mayor a 110mmHg.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra con un error α y una potencia del 80%, de 80 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica de abdomen (40 pacientes del grupo A y 40 pacientes del grupo B).

RESULTADOS

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética del Hospital Juárez de México, así como el consentimiento informado de los pacientes, se estudiaron 80 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Se realizó un estudio comparativo entre dos grupos de pacientes sometidos a anestesia general balanceada, en el cual se utilizó dexmedetomidina en infusión durante el transanestésico para el grupo B dosis de impregnación de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ diluida en solución salina en 15 minutos y dosis de mantenimiento de 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$. Los criterios para definir Hipertensión arterial por neumoperitoneo fueron: presión arterial sistólica mayor al 30% de la basal, presión arterial diastólica mayor al 20% de la basal o presión arterial media mayor a 110mmHg.

Se incluyeron 80 pacientes (grupo A= 40, grupo B=40), de edades entre 18 y 60 años, del género masculino y femenino en cada grupo seleccionados aleatoriamente (ver tabla 1 y 2), sometidos a cirugía laparoscópica de abdomen superior (colecistectomía), de urgencia o electiva, ASA I-II.

Al ingresar a sala quirúrgica, se monitorizó a los pacientes con electrocardiograma continuo (EKG), saturación de oxígeno (SpO_2), dióxido de carbono (ETCO_2), termómetro esofágico y toma de presión arterial no invasiva cada 5 minutos (PANI).

La inducción se realizó con: Fentanil 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Tiopental 5 mg/kg, Vecuronio 80-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El mantenimiento anestésico con O_2 al 100% a 3 Ltx', Isoflurano a 1.2 vol%.

Se observaron presiones arteriales más estables durante el transanestésico en los pacientes a los que se les administró dexmedetomidina en infusión que en el grupo control (ver gráficas 6 y 7). La administración de fentanil durante el transanestésico se realizó de acuerdo a las necesidades de cada paciente, tomando como referencia los signos vitales, encontrándose mayor consumo total del opioide en el grupo control, con una diferencia del 33% entre ambos grupos (ver gráfica 10).

Comparando la presión arterial en ambos grupos de estudio, se encontró que 15 de los 40 pacientes del grupo control (37.5%) presentaron hipertensión arterial durante el transanestésico, de estos 5 pacientes (8.75%) la presentó durante el neumoperitoneo, 6 pacientes (15%) la presentó posterior a la intubación y 4 pacientes (10%) durante la extubación (ver gráfica 1 y 2).

Respecto a la frecuencia cardíaca en el grupo control presentaron taquicardia 16 de los 40 pacientes estudiados (40%), 5 de ellos (12.5%) la presentó durante el neumoperitoneo, 7 pacientes (17.5%) durante la intubación orotraqueal y 4 (10%) durante la emersión anestésica (ver gráfica 3 y 4).

En el grupo tratado con dexmedetomidina la frecuencia cardíaca se mantuvo estable en 27 de los pacientes estudiados (67.5%) (ver gráfica 5), sin embargo, como efecto adverso se presentó bradicardia en 13 pacientes del mismo grupo (32.5%) posterior a la dosis de impregnación, la cual se resolvió con administración de atropina a dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dosis única.

Se observaron presiones arteriales más estables durante el transanestésico en los pacientes que se administró infusión de dexmedetomidina que en el grupo control (ver gráfica 8). Sólo tres pacientes del grupo B presentaron hipotensión (7.5%), la cual se resolvió con administración de 10mg de efedrina.

El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano a volúmenes % variables según el grupo estudiado, apreciándose clínicamente una disminución gradual durante el transanestésico en el grupo con dexmedetomidina en infusión de 8 hasta 15% comparado con el grupo control (ver gráfica 9).

Resulta estadística y clínicamente significativo con una $p < 0.05$ el uso de dexmedetomidina en infusión en la prevención de la hipertensión arterial durante el neumoperitoneo y concomitantemente postintubación y extubación en los pacientes sometidos a colecistectomía vía laparoscópica, sin embargo, como efecto adverso la frecuencia cardiaca puede presentar un descenso importante posterior a la impregnación con dexmedetomidina, recomendando sea el mismo en un tiempo no menor a 15 minutos para evitar la presencia de bradicardia posterior a su administración en estos pacientes.

GRUPO	EDAD	
	A	B
MAXIMO	62	60
MINIMO	19	26

Tabla 1. Edad máxima y mínima en ambos grupos de estudio.

GRUPO	GENERO	
	A	B
FEMENINO	22	23
MASCULINO	18	17

Tabla 2. Número de pacientes por género en ambos grupos de estudio.

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON HIPERTENSION DURANTE EL TRANSANESTESICO EN EL GRUPO A

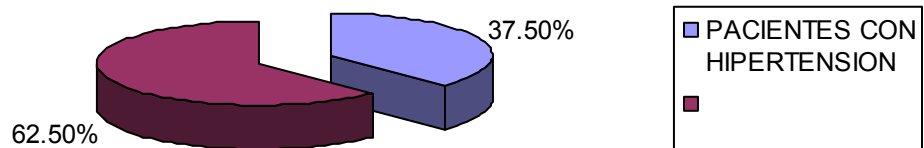
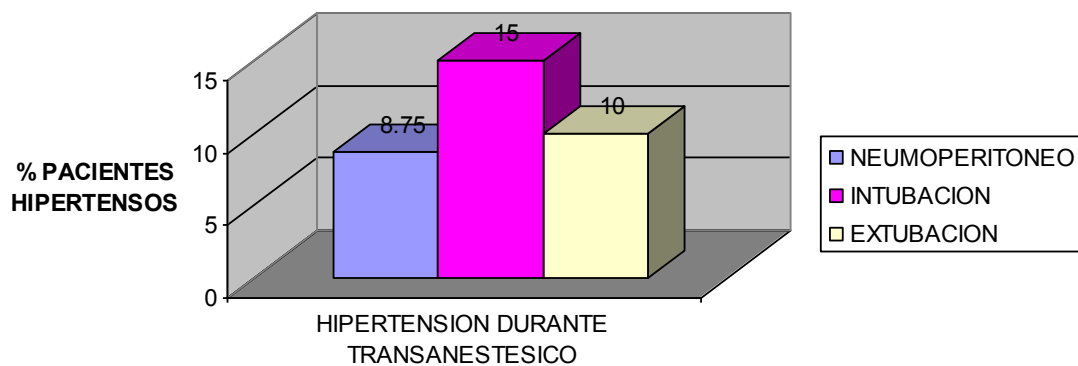
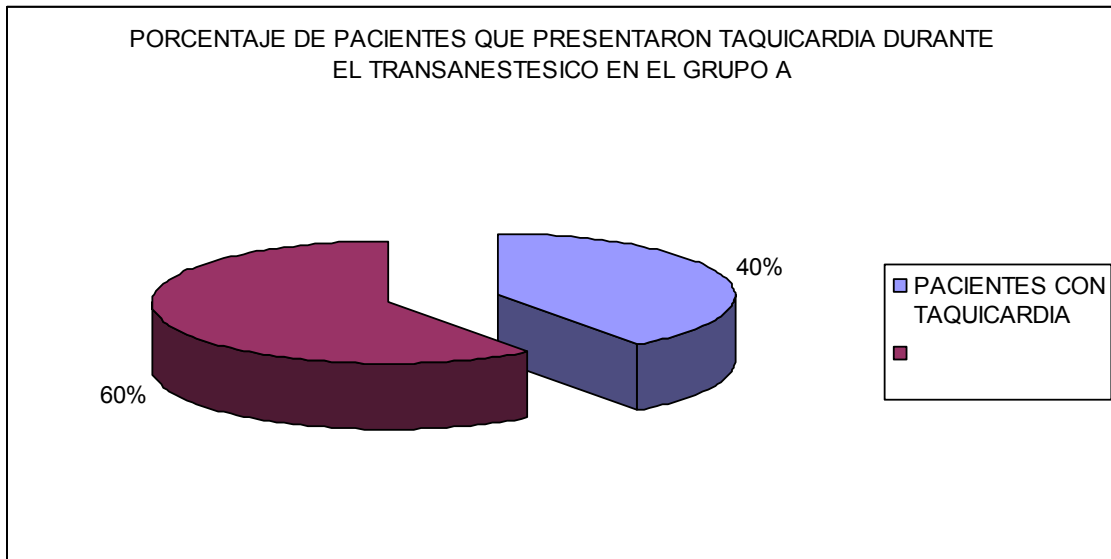


GRAFICO 1- Pacientes que presentaron hipertensión durante el transanestésico en el grupo control.

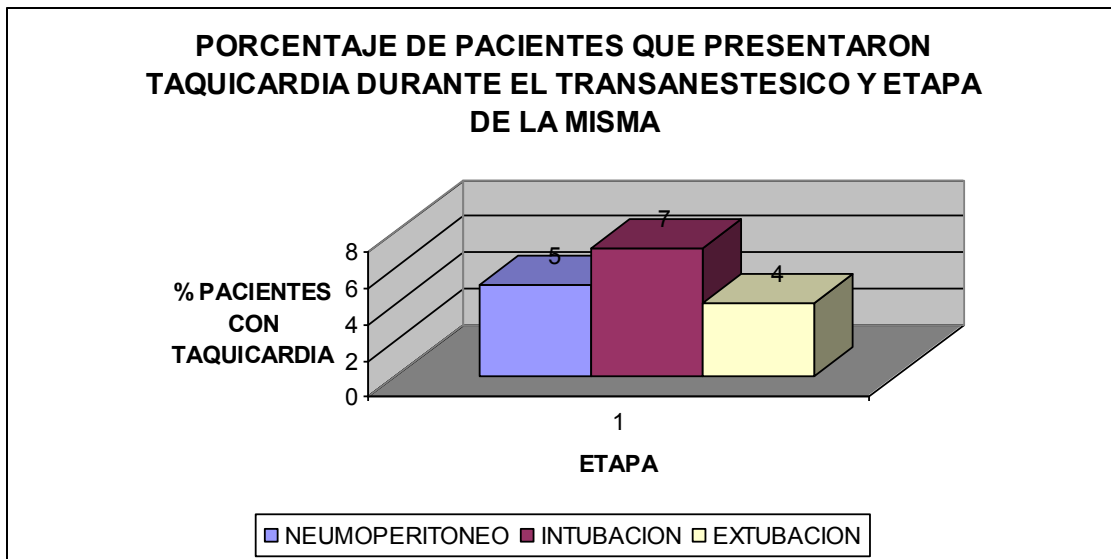
PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON HIPERTENSION DURANTE EL TRANSANESTESICO Y LA ETAPA DE LA MISMA



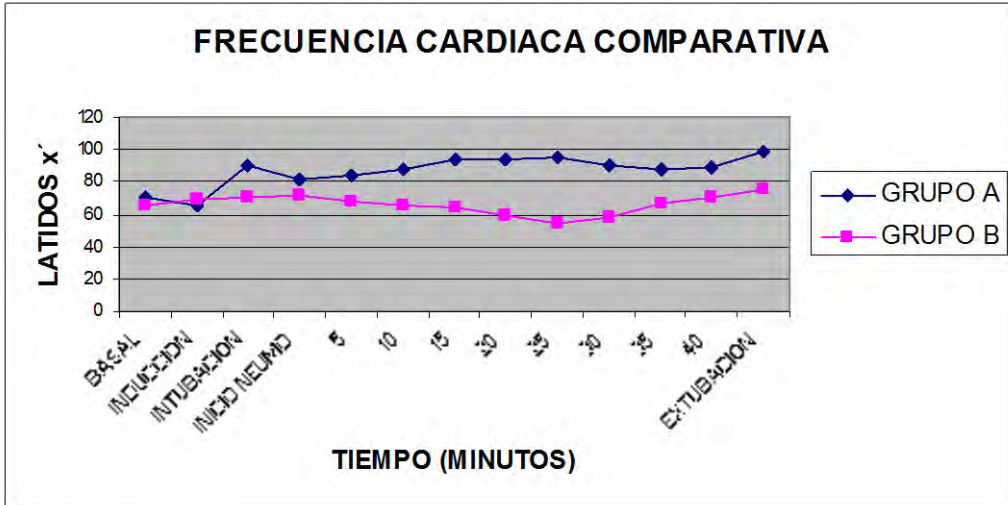
GRAFICA 2. Pacientes que presentaron hipertensión durante la intubación, neumoperitoneo y extubación, en el grupo control.



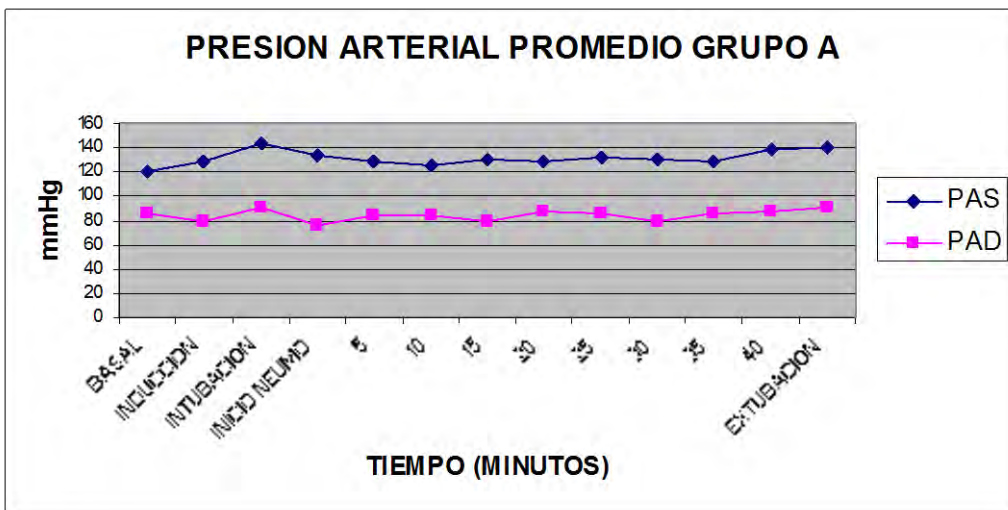
GRAFICA 3. Pacientes que presentaron taquicardia durante el transanestésico en el grupo A.



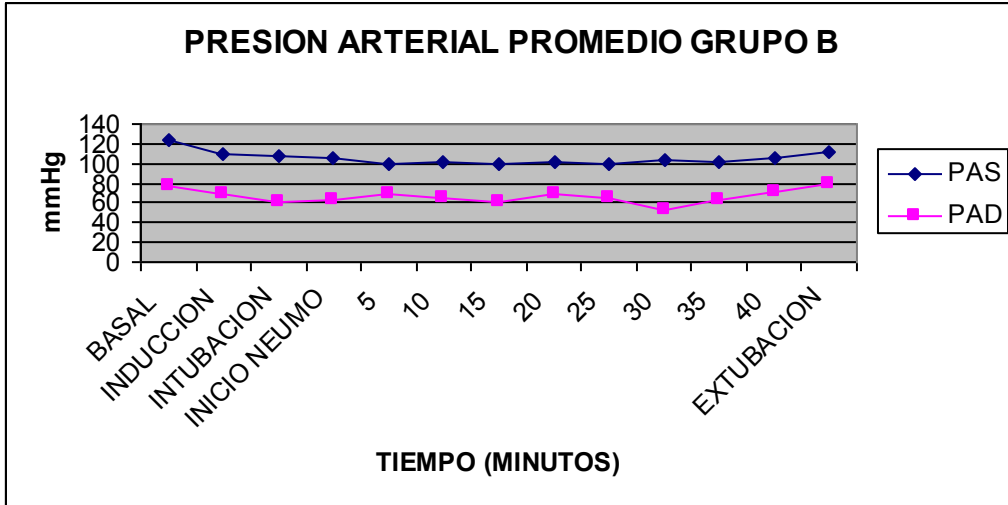
GRAFICA 4. Pacientes que presentaron taquicardia durante la intubación, neumoperitoneo y extubación.



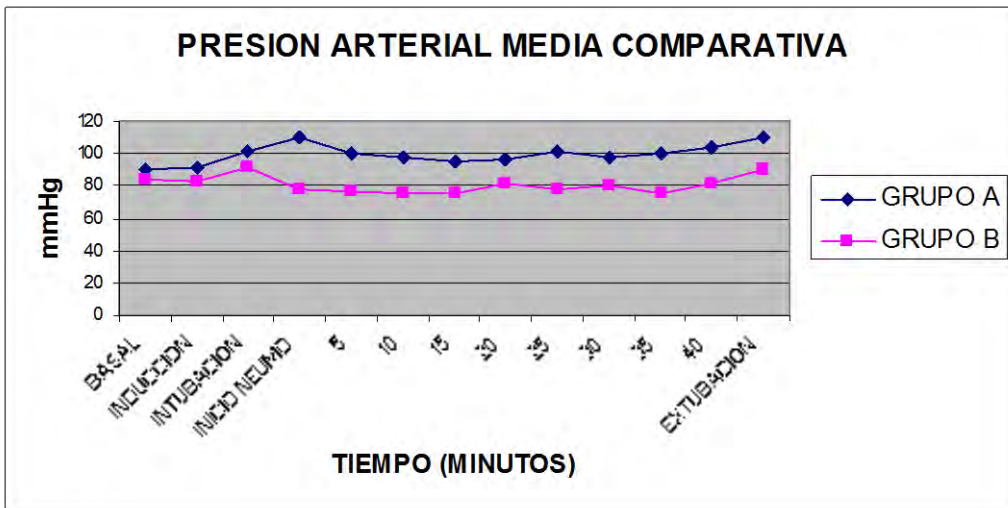
GRAFICA 5. Comparación de la frecuencia cardiaca en ambos grupos de estudio.



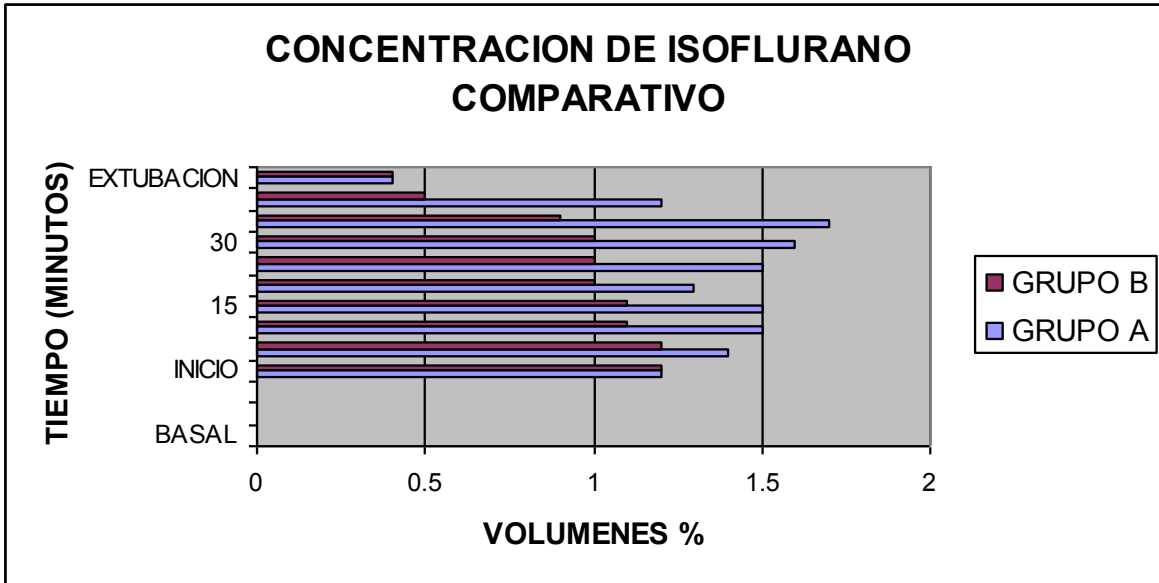
GRAFICA 6. Valores promedio de la presión arterial sistólica y diastólica del grupo A.



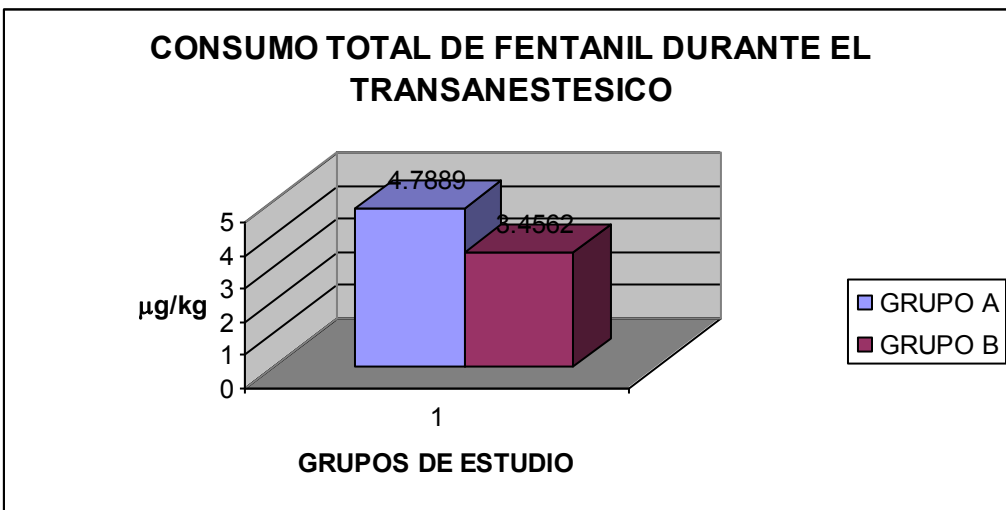
GRAFICA 7. Valores promedio de la presión arterial sistólica y diastólica del grupo B.



GRAFICA 8. Comparación de la presión arterial media en ambos grupos de estudio.



GRAFICA 9. Volumenes % de Isoflurano utilizados durante el transanestésico en ambos grupos de estudio.



GRAFICA 10. Tasa promedio de fentanilo en ambos grupos de estudio durante el transanestésico.

DISCUSION

Los alfa 2 agonistas tienen propiedades que pueden ser utilizadas como coadyuvantes durante el transanestésico para modular la respuesta adrenérgica a la técnica anestésica y al trauma quirúrgico, proporcionando ansiolisis, sedación, analgesia, disminuyendo la incidencia de taquicardia e hipertensión y así la morbilidad por problemas isquémicos. Se encontró una diferencia significativa en cuanto a la presión arterial sistólica, diastólica y media en el grupo B comparado con el grupo control, con un valor obtenido de la prueba T calculada de 1.657 y una prueba T de tablas de 1.934 con una p obtenida de 0.046 lo que resulta ser estadísticamente significativo. En el estudio se demostró además que disminuye en cerca del 30% el consumo de opioides y agentes halogenados, concordando con Aantaa, Riku y cols⁽⁶⁾, quienes observaron una disminución de hasta el 47% del anestésico halogenado con el uso de dexmedetomidina en infusión durante el transanestésico. Se comprobó que los pacientes a los que se les administró infusión de dexmedetomidina, mostraron una mayor estabilidad hemodinámica, lo que nos habla del papel de este fármaco en la regulación de la respuesta metabólica al trauma, como lo explica en su investigación Yung y cols⁽⁵⁾. Los efectos adversos durante su administración que incluyen hipotensión y bradicardia pueden ser tratados satisfactoriamente con la administración de atropina y efedrina, sin embargo, estos se encuentran estrechamente relacionados con el tiempo en que es administrada la dosis de impregnación de la dexmedetomidina, que debe ser no menor a 15 minutos.

CONCLUSIONES

En este estudio se concluye que es clínica y estadísticamente significativa la administración de dexmedetomidina en cirugía laparoscópica ya que existe una mayor estabilidad hemodinámica durante el transanestésico en los pacientes a los que se les administra la misma. La dosis de impregnación lenta de dexmedetomidina previa a la intubación seguida de una dosis de infusión durante el transanestésico, favorece la reducción en la incidencia de hipertensión y taquicardia, así como la disminución en el consumo de anestésico halogenado y la administración de dosis subsecuentes de opioide, por lo tanto la dexmedetomidina es un fármaco de gran utilidad para ser empleado en cirugía laparoscópica. Debido a que la dexmedetomidina atenúa la respuesta simpática perioperatoria al estrés, produce sedación, ansiolisis y analgesia, es particularmente útil en pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica para reducir la incidencia de hipertensión arterial por neumoperitoneo.

ANEXO I

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION, TITULOS RELACIONADOS CON INVESTIGACION EN SERES HUMANOS, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y FASES DE LA INVESTIGACION.

TITULO SEGUNDO

De los Aspectos Eticos de la Investigación en Seres Humanos

CAPITULO I

Disposiciones Comunes

ARTICULO 13.-En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;

II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales , en laboratorios o en otros hechos científicos.

III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;

IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;

V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;

VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Etica y la de Bioseguridad, en su caso, y

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

ARTICULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

ARTICULO 18.- El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

ARTICULO 19.- Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

ARTICULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza

de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

ARTICULO 21.- para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representantes legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación;
- II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- III. Las molestias o los riesgos esperados;
- IV. Los beneficios que puedan observarse;
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;
- VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;
- IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y
- XI. Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

ARTICULO 22.- El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:

- I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría;
- II.- Será revisado y, en su caso, aprobado por la Comisión de Etica de la institución de atención a la salud;
- III.- Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación;
- IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y

V. Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

ARTICULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Etica, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

ARTICULO 24.- Si existiera algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación del sujeto de investigación hacia el investigador, que le impida otorgar libremente su consentimiento, éste debe ser obtenido por otro miembro del equipo de investigación, completamente independiente de la relación investigador-sujeto.

ARTICULO 25.- Cuando sea necesario determinar la capacidad mental de un individuo para otorgar su consentimiento, el investigador principal deberá evaluar su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, de acuerdo a los parámetros aprobados por la Comisión de Etica.

ARTICULO 26.- Cuando se presuma que la capacidad mental de un sujeto hubiere variado en el tiempo, el consentimiento informado de éste o, en su caso, de su representante legal, deberá ser avalado por un grupo de profesionistas de reconocida capacidad científica y moral en los campos específicos de la investigación así como de un observador que no tenga relación con la investigación, para asegurar la idoneidad del mecanismo de obtención del consentimiento, así como su validez durante el curso de la investigación.

ARTICULO 27.- Cuando un enfermo psiquiátrico est internado en una institución por ser sujeto de interdicción, además de cumplir con lo señalado en los artículos anteriores será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso.

CAPITULO II

De la Investigación Farmacológica

ARTICULO 65.- Para los efectos de este Reglamento, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo en empleo en combinaciones.

ARTICULO 66.- La investigación de medicamentos en farmacología clínica comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administran por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población. Para tal efecto se consideran las siguientes fases:

FASE I.- Es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros farmacológicos iniciales en el hombre;

FASE II.- Es la administración de un medicamento de investigación de ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo;

FASE III.- Es la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico, y

FASE IV.- Son estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado.

ARTICULO 67.- Todas las investigaciones en farmacología clínica que se realicen, deberán estar precedidas por estudios preclínicos completos que incluyan características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

ARTICULO 68.- Los estudios de toxicología preclínica requeridos para cada fármaco estarán en función de éste particular, de la toxicología potencial conocida de otros con estructura química similar y de la vía y tiempo de administración que se pretenda utilizar en el ser humano.

ARTICULO 69.- El empleo en seres humanos de medicamentos de investigación durante su valoración a través de las fases I a IV de investigación farmacológica clínica, se hará con la autorización de la Secretaría. Al efecto, las instituciones deberán presentar la documentación que indica el artículo 62 de ese Reglamento, además de la siguiente:

I. la información farmacológicas básica y preclínica del medicamento, y

II. La información previamente obtenida sobre farmacología clínica, en casos de las fases II, III y IV y pruebas de disponibilidad cuando se requieran.

ARTICULO 70.- Los estudios de farmacología clínica fase I, de medicamentos nuevos antineoplásicos y de otros con índice terapéuticos muy reducido, serán permitidos, cuando:

I. Estén fundamentados en estudios preclínicos que demuestren la actividad farmacológica del medicamento e indiquen con claridad las características de su toxicidad;

II. Se realicen solamente en sujetos voluntarios con la enfermedad específica avanzada confirmada por medios de diagnóstico adicionales, que no hayan presentado respuesta terapéutica a ningún otro tratamiento disponible y en quienes el medicamento nuevo pudiera ofrecer un beneficio terapéutico, y

III. No ocasionen gastos al paciente.

ARTICULO 71.- En el tratamiento de urgencia en condiciones que amenazan la vida de una persona, cuando se considere necesario usar medicamentos de investigación o

un medicamento conocido empleando indicaciones, dosis y vías de administración diferentes de las establecidas, el médico deberá obtener el dictamen favorable de la Comisión de Investigación de la institución de atención a la salud y la carta de consentimiento informado del sujeto de investigación o, en su caso, de su representante legal, según lo permitan las circunstancias, de acuerdo a las siguientes bases:

I. Las Comisiones de Investigaciones y de Etica serán informadas del empleo del medicamento de investigación de manera anticipada si el investigador puede prever la necesidad de su uso en situaciones de urgencia. En forma retrospectivas, si el uso del medicamento, la indicación, dosis o vías de administración nuevas surgieran como necesidades no previstas. En ambos casos las comisiones emitirán el dictamen en favor o en contra de aprobar el uso planeado o la repetición del uso no previsto del medicamento y el titular de la institución de atención, médica será responsable de requerir que la Secretaría autorice tales usos, y

II. La característica de consentimiento informado será obtenida del sujeto investigador, en su caso, de su representante legal o del familiar más cercano en vínculo, excepto cuando la condición del sujeto le incapacite o impida otorgarlo, el representante legal o el familiar no estén disponibles y el dejar de usar el medicamento de investigación represente un riesgo casi absoluto de muerte.

ANEXO II

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“ESTABILIDAD HEMODINAMICA DURANTE EL NEUMOPERITONEO CON DEXMEDETOMIDINA EN CIRUGIA LAPAROSCOPICA”

Por medio de la presente, acepto participar en el estudio titulado “Estabilidad hemodinámica durante el neumoperitoneo con dexmedetomidina en cirugía laparoscópica”, registrado ante el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México, con número HJM1568/08.10.07-R.

El objetivo del estudio es prevenir el aumento de la presión arterial sistémica que se presenta durante las cirugías laparoscópicas por la introducción de dióxido de carbono al abdomen, así como por la posición que se nos da a los pacientes en este tipo de cirugías, también disminuir los cambios que se presentan a nivel circulatorio adyacentes y reducir el dolor postoperatorio.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la administración de Dexmedetomidina una dosis previa a la introducción de dióxido de carbono en el abdomen y otra de mantenimiento durante la misma hasta que sea retirada dicha insuflación.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, los cuales pueden ser una disminución en la presión arterial brusca la cual será tratada con un medicamento llamado Efedrina y líquidos intravenosos o una disminución de la frecuencia cardíaca que se tratará con Atropina vía intravenosa. Los beneficios serán una mayor estabilidad en mi sistema circulatorio, menor aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, menor dolor postoperatorio y reducción en el uso de otros anestésicos utilizados para la anestesia general.

El investigador responsable, se ha comprometido a darme información oportuna, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en esta institución.

El investigador responsable, me ha dado seguridad de que no me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

TESTIGO

TESTIGO

BIBLIOGRAFIA

1.-Aldrete JA, et.al. **TEXTO DE ANESTESIOLOGIA TEORICO PRACTICO**. 2ª ed. México, D. F., 2004;410-415.

2.-Aantha N. W, et.al. **ALPHA-2 ADRENERGIC AGONISTS TO PREVENT PERIOPERATIVE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: A META-ANALYSIS**. University Health Network, Departments of Anesthesia, University of Toronto and Toronto General Hospital. Toronto, Ontario, Canada 2004;54:215-220.

3.- Charles W.H. et.al. **AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM RESPONSES DURING SEDATIVE INFUSIONS OF DEXMEDETOMIDINE**. *Anesthesiology*, 2002; 97: 592-8.

4.- Nuñez BJ. **HIPERTENSION INDUCIDA POR NEUMOPERITONEO Y SU TRATAMIENTO CON DEXMEDETOMIDINA**. *Rev Mex Anest*, 2006;29:70-73

5.- Yung W.S. et.al. **DEXMEDETOMIDINE PHARMACODYNAMICS: PART I**. American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc. *Anesthesiology*, 2004;5:101.

6.- Aantaa NM, et.al. **OPIOID CONSUMPTION IN TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA IS REDUCED WITH DEXMEDETOMIDINE: A COMPARATIVE STUDY WITH REMIFENTANIL IN GYNECOLOGIC VIDEOLAPAROSCOPIC SURGERY.**, *Journal of Clinical Anesthesia* (2007) 19, 280-285.

7.- Smania MC,et.al. **DEXMEDETOMIDINE IN ANESTHESIA OF CHILDREN SUBMITTED TO VIDEOLAPAROSCOPIC APPENDECECTOMY: A double-blind, randomized and placebo-controlled study**. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54 (4): 308-13.

8.- Mrinmoy DN, et.al. **HAEMODYNAMIC CHANGES DURING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: EFFECTS OF CLONIDINE PREMEDICATION**. *Indian Journal of Anesthesia* 2007; 51 (3): 205-210.

9.- Dilek KM. et.al. **COMPARISON OF BUCCAL AND INTRAMUSCULAR DEXMEDETOMIDINE PREMEDICATION FOR ARTHROSCOPIC KNEE SURGERY**. *Journal of Clinical Anesthesia* (2006) 18, 589-593.

10.- Shahbaz RA, et.al. **THE EFFICACY, SIDE EFFECTS, AND RECOVERY CHARACTERISTICS OF DEXMEDETOMIDINE VERSUS PROPOFOL WHEN USED FOR INTRAOPERATIVE SEDATION.**, *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95:461-6.