



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11202
77

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO

HOSPITAL ESPAÑOL

INFUSIÓN DE DEXMEDETOMIDINA PARA
HIPOTENSION CONTROLADA EN CIRUGÍA NASAL

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PRESENTA
DR. ANTONIO MARTINEZ MORTERA
PARA OBTENER EL TITULO DE
ANESTESIOLOGÍA

JEFE DE CURSO: DR. RUBEN VELÁZQUEZ SUAREZ
JEFE DE ENSEÑANZA: DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA
ASESOR: DR. JOAQUIN SÁNCHEZ SÁNCHEZ

FEBRERO 2003



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

NOMBRE: ANTONIO MARTINEZ HORTERA
FECHA: 20/02/03
FIRMA: [Signature]

INDICE

INTRODUCCIÓN

1. RECEPTORES ADRENERGICOS

1.1 Clasificación de receptores adrenergicos..... 1

1.2 Clasificación de receptores alfa 2 adrenergicos..... 1

2. APLICACIONES CLINICAS DE LOS ALFA 2 ADRENERGICOS..... 2

2.1 Sistema nervioso central..... 2

2.2 Sistema cardiovascular..... 3

2.3 Sistema respiratorio..... 4

3. ADMINISTRACIÓN PREANESTESICA..... 5

4. DEXMEDETOMIDINA..... 6

4.1 Química..... 7

4.2 Indicaciones y usos..... 8

4.3 Propiedades farmacológicas..... 8

4.4 Farmacocinética..... 11

4.5 Eliminación..... 11

4.6 Otras propiedades clinicas..... 12

5. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN..... 14

5.1 Introducción..... 14

5.2 Objetivos..... 15

5.3 Hipótesis..... 16

5.4 Justificación..... 17

5.5 Material y métodos..... 19

5.6 Criterios de inclusión y exclusión..... 21

5.7 Resultados..... 22

5.8 Graficas..... 25

5.9 Conclusiones..... 34

5.10 Referencias..... 35

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1. RECEPTORES ADRENERGICOS.

1.1 CLASIFICACION DE RECEPTORES ADRENERGICOS.

Los receptores adrenergicos han sido diferenciados en alfa y beta basados en orden del rango de potencia de varios sintéticos y naturales catecolaminas con diferentes preparaciones fisiológicas.(41)

Los alfa adrenoceptores han sido separados en dos tipos alfa 2 y alfa 1, dependiendo de su sensibilidad a los antagonista alfa 2 yohimbina y los antagonistas alfa 1 prazosin.(9)

La activación de los alfa 1 adrenoceptores pueden funcionalmente antagonizar los alfa 2 mediada por respuesta del SNC, luego es critico utilizar componentes con alta selectividad de los alfa2 adrenoceptores.

1.2 CLASIFICACION DE LOS RECEPTORES ALFA2 ADRENERGICOS

Estudios genéticos moleculares han reconocido la existencia al menos de tres diferentes subtipos.(10)

Acorde a la clasificación biológica molecular, estos subtipos están definidos por la localización cromosomal es decir el alfa 2 C2 en cromosoma 2 el alfa 2 C4 en cromosoma 4 y alfa 2 C10 en cromosoma 10. Diferentes regiones del cerebro, como la mayoría de otros tejidos del cuerpo son conocidos por mas de un subtipo de receptor. Parece ser que los subtipos de receptor alfa 2 A y alfa 2 D median las propiedades analgésicas y anestésicas de los agonistas no selectivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. APLICACIONES CLINICAS DE LOS ALFA 2 AGONISTA.

2.1 Sistema Nervioso Central

La sedación es uno de los más consistentes efectos mediados por los receptores alfa 2 de tipo central. Ha sido utilizado como gran avance para premedicación en anestesia. Este efecto actúa como coadyuvante con las benzodiacepinas.(45)

El locus coeruleus ha demostrado ser la región principal del efecto sedativo.(12, 15, 30)

Los componentes moleculares que participan en la transducción de la señal a la respuesta hipnótica alfa 2 agonista incluyen un adrenoceptor alfa 2 postsináptico y una toxina pertussi sensible a la proteína G.(17)

Otro efecto de los alfa 2 agonistas en clínicas situaciones es la ansiolisis, la cual es comparable a la de las benzodiacepinas (11). Sin embargo, dosis elevadas pueden producir respuestas ansiogénicas a través de activación de los receptores alfa 1 no - selectivos.(11)

La potencia analgésica de los alfa 2 agonistas es sinergizada con el tratamiento concomitante con opiáceos (54). Combinando clonidina con narcóticos opiáceos disminuyen los requerimientos de dosis en ambos medicamentos, reduciendo la incidencia y severidad de efectos colaterales. Solamente cuando las drogas se administraron intratecal.

La dexmedetomidina en voluntarios humanos reportó supresión del dolor isquémico (36) y atenuar el componente afectivo del dolor isquemico. Sin embargo la dexmedetomidina intravenosa en dosis de 0.25 - 0.50 mcg/kg no afecta el umbral del dolor experimental.

Estudios de animales mostraron una reversión parcial por antagonistas opiáceos el efecto analgésico de los alfa 2 agonistas (51). La similitud en sus caminos de transducción puede ser el mecanismo que desarrolle la tolerancia cruzada entre estos dos agentes (51). Los agonistas suprimen los síntomas psicológicos y fisiológicos indeseables de los opiáceos (24, 26). El uso de los

alfa 2 agonistas se ha extendido en otros estados como alcohol, benzodiacepina, e incluso temblores por nicotina. (5, 28).

La acción más impresionante de los alfa 2 agonistas en el CNS es su habilidad de reducir los requerimientos anestésicos. Una administración de clonidina redujo la MAC 50% en un modelo dosis dependiente; este efecto de reducción de MAC fue antagonizado por los antagonistas alfa 2.(6, 7, 39).

La dexmedetomidina, el alfa 2 agonista más selectivo redujo la MAC del halotano en mas del 95% en ratas y perros (52, 46), indicando que éste en solitario puede producir un estado anestésico. (52, 46). Esta reducción en requerimientos anestésicos puede también ser demostrado en humanos y no está limitado a los anestésicos volátiles.

La presión intraocular se puede reducir con los agonistas alfa 2 y pueden atenuar la elevación de la PIO asociada con la laringoscopia e intubación endotraqueal (25, 40).

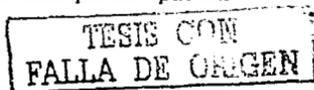
2.2 Sistema cardiovascular

Los alfa 2 agonistas inhiben la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas periféricas y esta propiedad en parte contribuye al efecto bradicárdico de estos. (37).

También se ha documentado una liberación del factor de relajación endotelial (óxido nítrico) en las arterias coronarias y realzar el flujo sanguíneo coronario inducido por adenosina endógena y exógena en modelos en vivo (38).

La clonidina perioperatoria reduce los episodios de isquemia cardiaca en paciente con riesgo de isquemia coronaria o que la poseen sin aumentar el riesgo de bradicardia (32).

La clonidina puede producir efectos de hipotensión y bradicardia a través de SNC. El mecanismo de esta acción puede deberse a una inhibición de flujo simpático y potenciación de la actividad nerviosa parasimpática.



Los alfa 2 agonistas tienen efecto antiarrítmico. La dexmedetomidina atenúa las arritmias inducidas por epinefrina durante anestesia con halotano y las que se originan como resultado de toxicidad por bupivacaina.(34).

La dexmedetomidina disminuye el flujo sanguíneo cerebral en pacientes voluntarios despiertos.

2.3 Sistema respiratorio.

Aunque los alfa 2 agonistas pueden causar una leve depresión respiratoria, el efecto de la clonidina es menor que el de los analgésicos opiodes.(27).

La clonidina nebulizada ha demostrado atenuar la broncoconstricción en pacientes asmáticos y también se ha prescrito a pacientes con el síndrome de apnea del sueño obstructivo.

Pueden inhibir la liberación de insulina de las células beta pancreáticas (4), aunque esto no resulta en una hiperglicemia clínica severa.

En cuanto al sistema gastrointestinal producen un gran efecto antisialogogo, modulan la liberación de ácido gástrico por un mecanismo presináptico.

Al sistema renal le producen una diuresis debido a una inhibición en la liberación de la hormona antidiurética (ADH), antagonismo de la acción tubular renal en la ADH (50), y aumento en la frecuencia de filtración glomerular.

4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. ADMINISTRACION PREANESTESICA

Los alfa 2 agonistas como premedicación tienen la habilidad de disminuir los requerimientos anestésicos y potenciar la acción anestésica de otros agentes.

Por ejemplo la premedicación con clonidina oral 5 mcg/kg, reduce los requerimientos de fentanilo para la inducción e intubación en un 45% en pacientes de cirugía de puente aortocoronario (31), el sufentanilo un 40%

Además con los requerimientos de propofol y tiopental (8, 42, 43) todo esto lleva a un despertar más rápido. Los investigadores demostraron que la premedicación oral con clonidina (3mcg/kg) prolonga el bloqueo sensitivo y motor de lidocaina en anestesia espinal.

Klimscha y colaboradores compararon la hemodinamia y efectos del bloqueo espinal vs epidural con clonidina solamente, y en combinación con bupivacaina. Intratecal, pero no epidural, la clonidina disminuyo la PAH significativamente comparada con la bupivacaina sola.

El uso de alfa 2 agonistas intratecal o epidural potencia los agentes anestésicos locales.

La clonidina intratecal (150mcg) prolonga la anestesia de bupivacaina y esta técnica es superior a la adición de epinefrina (200mcg) (14, 49).

Otro mérito de la clonidina epidural durante la cirugía, es la proporción de sedación y relativa estabilidad hemodinámica, comparada con la lidocaina simple o con epinefrina. La clonidina intravenosa ha mostrado disminuir los requerimientos de narcóticos postoperatorios



4. DEXMEDETOMIDINA

Introducción

El nuevo agente de la clase de los agonistas de los adrenoceptores alfa 2, Dexmedetomidina brinda sedación clínicamente efectiva con propiedades analgésicas para su empleo. Además Dexmedetomidina tiene demostrada capacidad de eliminar y/o reducir la necesidad de otros analgésicos. Demedetomidina no se acompaña de evidencias de depresión respiratoria.

Debido a su mecanismo de acción selectivo sobre los alfa 2. Dexmedetomidina se asocia con efectos hemodinámicos reducidos y predecibles.

Los agonistas alfa 2 poseen demostrada capacidad de reducir el requerimiento de anestesia y mejorar la estabilidad cardiovascular y adrenérgica durante las intervenciones quirúrgicas.(2) La clonidina, el prototipo de esta clase, se desarrollo originalmente como descongestivo nasal y actualmente esta indicada para el tratamiento de la hipertensión.

El clorhidrato de dexmedetomidina es un nuevo agente que ha demostrado mayor afinidad que la clonidina como agonista de los adrenoceptores alfa 2. (1) En los estudios clínicos, la dexmedetomidina ha demostrado significativa eficacia para la sedación de pacientes postquirurgicos.(35) Ofrece numerosos beneficios adicionales, que incluyen la estabilidad respiratoria y la eliminación y/o reducción de la necesidad de utilizar otros analgésicos, lo que permite reemplazar las terapias existentes (como midazolam, propofol y morfina) en terapia intensiva..(44)

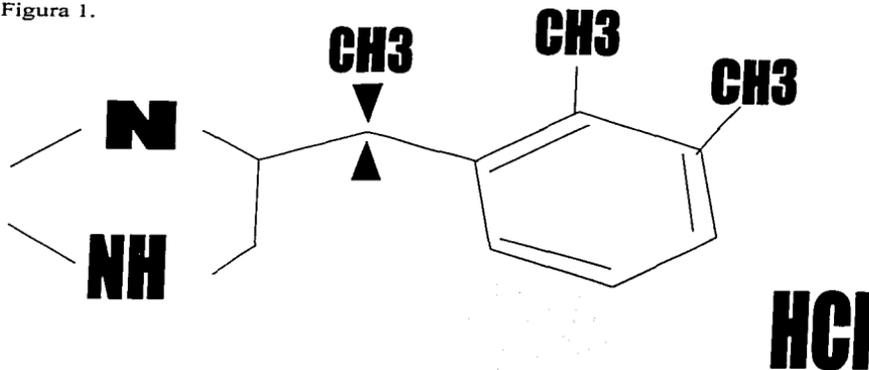
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.1 QUIMICA

Dexmedetomidina es una solución estéril, libre de pirogenos que se diluye para ser infundida por vía intravenosa. El nombre químico del clorhidrato de dexmedetomidina es (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monoclóhidrato. Su peso molecular es de 236.7 y su fórmula empírica es $C_{13}H_{16}N_2HCl$. (5)

La fórmula estructural aparece en la figura 1

Figura 1.



7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.2 Indicaciones y usos.

Dexmedetomidina es un sedante agonista de los adrenorreceptores alfa 2 con propiedades analgesicas para uso en pacientes posquirurgicos en terapia intensiva. Debe administrarse mediante infusion continua durante un maximo de 24 horas.(18).

4.3 Propiedades Farmacológicas

Especificidad y selectividad sobre los alfa 2

Los receptores adrenergicos controlan la actividad de la noradrenalina, de la adrenalina y de varios agonistas adrenergicos de sintesis.(2).

Los adrenorreceptores alfa 2 estan distribuidos en todo el organismo: sistema nervioso central, organos efectores como el musculo liso de los vasos y tejidos innervados por el simpatico.(20).

La activacion de los adrenorreceptores alfa 2 presinapticos en las terminaciones de los nervios simpaticos inhibe la liberacion de la noradrenalina, una de las catecolaminas.(3, 20) La activacion de los adrenorreceptores alfa 2 presinapticos en el sistema nervioso central inhibe la actividad simpatica y reduce la tension arterial y la frecuencia cardiaca.

Tambien produce efectos de sedacion y ansiolisis.(47) Ademias, hay un efecto analgesico que proviene de la ligadura de los agonistas a los adrenorreceptores alfa 2 en la medula espinal.(1, 20).

8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Adrenoreceptores alfa 2 vs alfa 1

En cambio, los adrenoreceptores alfa 1 estan distribuidos en el cerebro, corazon, musculo liso, higado y bazo.(20) La ligadura de los agonistas adrenergicos alfa 1 a nivel de la union neuroefectora puede producir vasoconstriccion, glucogenolisis y aumento de la frecuencia cardiaca.(20)

Dexmedetomidina actua en forma especifica y selectiva en los adrenorreceptores alfa 2 en mucho mayor proporcion que sobre los alfa 1, siendo la relacion 1600:1.(19) Esta relacion asegura que la potente accion de Dexmedetomidina resulte selectiva sobre el sistema nervioso central.

Comparacion con otros agentes.

Dexmedetomidina tiene elevada afinidad por los adrenorreceptores alfa 2, demostrada por el desplazamiento que produce de la H-clonidina en las membranas de cerebro de rata. Ademas, su bajo desplazamiento de la H-prazosina en comparacion con el que provoca la clonidina (692 vs 713 K1(nM)) indica su baja afinidad por los adrenoreceptores alfa 1. Por lo tanto, resulta un agonista debil y parcial sobre estos ultimos adrenorreceptores.(2).

Dexmedetomidina tambien exhibe alta especificidad por los adrenoreceptores alfa 2 debido a su falta de ligadura a otros receptores de neurotransmisores, como los de la dopamina y la serotonina.(2).

Efectos sobre el cerebro y el resto del SNC

Como otros agonistas de los adrenorreceptores alfa 2, Dexmedetomidina impacta sobre los adrenorreceptores alfa 2 cerebrales y del resto del sistema nervioso central, produciendo efectos sedantes y analgesicos.(1, 33, 34).

9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

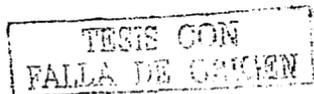
Específicamente, las acciones sedantes de Dexmedetomidina parecen estar mediadas por la activación de los adrenergoceptores alfa 2 presinápticos en el locus ceruleus (48), el núcleo cerebral predominantemente noradrenergico que es clave para la modulación del estado de alerta en el sistema nervioso central.(2).

La sedación después de 60 minutos no se ha encontrado diferente con dosis menores (0.2mcg/kgmin), moderadas (0.7 mcg/kgmin) de dexmedetomidina. Incluso el BIS disminuyó poco 31%-36%, se correlaciona la sedación con el BIS. La sedación producida con 0.2 y 0.7 se resolvió en 2 horas después de cerrar la infusión.

Antagonistas de los alfa 2 agonistas se han descrito que revierten rápidamente la sedación de estas. (48).

La respuesta analgésica a la administración de Dexmedetomidina parece producirse a nivel de la neurona de la raíz dorsal, donde los agonistas alfa 2 bloquean la liberación de la sustancia P en la vía nociceptiva. Se considera que estos efectos sedantes y analgésicos aparecen gracias al mecanismo de acción de Dexmedetomidina sobre la proteína G inhibitoria sensible a la toxina del pertussis, que incrementa la conductancia a través de los canales del potasio.

La S (+) Ketamina y Dexmedetomidina actuando vía receptores diferentes, a nivel espinal, producen interacciones antinociceptiva sinérgica con la endomorfinas 1. Además, la triple combinación de un agonista opiáceo, un agonista alfa 2 y un antagonista NMDA demuestran una actividad potente antinociceptiva.(13, 31).



4.4 Farmacocinetica

Distribucion

Despues de su infusion, Dexmedetomidina tiene una fase rapida de distribucion, con una vida media de unos 5 minutos. El volumen de distribucion en estado estable de Dexmedetomidina es de aproximadamente 118 litros.

La ligadura promedio de Dexmedetomidina a las proteinas es del 93.7%. El sexo y la insuficiencia renal no inciden sobre la ligadura proteica. En cambio, los pacientes con insuficiencia hepatica pueden presentar alteraciones en la ligadura proteica que se traducen en valores de depuracion mas bajos.(16).

4.5 Eliminacion.

Dexmedetomidina sufre una amplia biotransformacion en el higado. Dexmedetomidin se excreta por orina (95%) y materia fecal (4%). Los principales metabolitos excretados son N-glucuronatos (G-DEX-1 y G DEX-2) y EL N-metil-O.glucuronato. La vida media de eliminacion terminal ($t_{1/2}$) de Dexmedetomidina es de aproximadamente 2 horas.

La depuracion total de Dexmedetomidina en el organismo se calcula en 39 l/h (0.54 l/h/kg). El peso corporal con el que se calculo esta depuracion es de 72 kg.

4.6 Otras propiedades clinicas

Estabilidad respiratoria

El potencial de depresion respiratoria constituye un problema cuando hay que administrar sedantes y analgesicos.

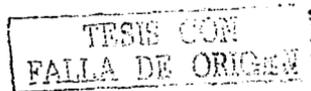
La frecuencia respiratoria y la saturacion de oxigeno se mantienen dentro de los limites normales, y no hay evidencias de depresion respiratoria al administrar. Dexmedetomidina por infusion IV en dosis dentro del rango recomendado (0.2-0.7 mcg/kg/h).(53)

De los estudios clinicos de Dexmedetomidina se observaron reacciones adversas especificas de depresion respiratoria en menor 1% de los pacientes que recibieron la droga.

Belleville reportó que la dexmedetomidina puede asociarse con episodios de apnea obstructiva y esto fue considerable en dosis mayores a 1-2 mcg/kg dadas para 2 minutos y presumiblemente con un aumento rapido en la sedacion .

Hemodinamia

Por su accion farmacologica especifica de agonista los adrenerreceptores alfa 2, reduce la actividad simpatica, dando lugar a una disminucion de la tension arteriall y la frecuencia cardiaca. Ademas, al igual que con otros agonistas adrenerreceptores alfa 2, la administracion de Dexmedetomidina se acompaña de menores fluctuaciones hemodinamicas, incluyendo limitacion de la taquicardia y la hipertension, en torno a un tension arterial de base mas baja, y de una menor frecuencia cardiaca de reposo en comparacion con lo sedantes que se utilizan en la induccion de la anestesia general.(22).



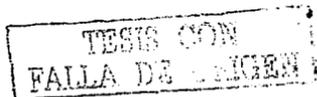
A grandes concentraciones (2mcgKg/hr) en 10 minutos, la dexmedetomidina aumenta la T/A y disminuye FC y GC. Estos efectos se han descrito debido a un efecto vascular directo de los alfa 2 adrenoceptores agonistas con inhibicion de la conduccion simpatica cardiaca. (46).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

5.1 INTRODUCCION

- * La dexmedetomidina es un potente alfa 2 agonista muy selectivo, el cual brinda una selección clínicamente efectiva.
- * Aparte de su aplicación en la rama de la terapia intensiva, para pacientes intubados conectados a ventilación mecánica, gracias a que proporciona buena ansiolisis, sedación, estabilidad hemodinámica, y respuesta a las ordenes verbales empieza a abrirse un hueco en la practica de la anestesia.
- * En la anestesia ya se están encontrado utilidades como seria en la reducción de requerimientos anestésicos tanto hipnóticos intravenosos, como el MAC de anestésicos volátiles.
- * Debido a su estabilidad hemodinámica, resultante a la reducción de la actividad md simpática, para evitar fluctuaciones bruscas de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, puede ser importante como medicación preanestésica para pacientes en los cuales no deseáramos dichas descargas adrenérgicas al momento de la laringoscopia, en la extubación y durante el procedimiento quirúrgico.
- * El aumento de la concentración de dexmedetomidina resulta en un aumento progresivo de la sedación y analgesia, disminución de FC, GC y memoria. Se observó una alteración bifásica, primero disminución y luego aumento de la presión arterial, la presión pulmonar, resistencias vasculares y una atenuación de la respuesta presora al frio (6, 21).
- * El dolor postoperatorio puede tener efectos adversos sobre la síntesis de proteínas, la división celular y su inmunidad, todo lo cual retarda la cicatrización la dexmedetomidina tiene efecto analgésico y disminuye dosis adicionales de morfina y AINES para mantener una buena analgesia postoperatoria. (29)



5.2 OBJETIVOS

* El presente protocolo de investigación conlleva diferentes objetivos, se busca dar prioridad en el estudio, a valorar la utilización de la dexmedetomidina usada en forma de infusión durante la cirugía nasal, para conseguir una mejor calidad de la anestesia, la cual se reflejaría en un mejor campo visual y operatorio para el otorrinolaringólogo. Esto sería posible utilizando una técnica de hipotensión controlada, complementando la dexmedetomidina con otros anestésicos, pero a menores dosis y disminuyendo significativamente el uso anestésicos que en la búsqueda de una buena hipotensión, por sus propiedades de vasodilatación a dosis moderadas, no pudiesen provocar un mayor sangrado el campo operatorio, tan vascularizado de la nariz. La disminución de los requerimientos anestésicos en este tipo de cirugía, sería un punto importante a tomar en cuenta, ya que esto llevaría a una disminución de costos, tanto al sector salud, como a los pacientes.

* Este tipo de cirugía suele presentar un constante escurrimiento de sangre de la rinofaringe por lo cual se suele extubar al paciente algo dormido, para evitar que tosa y debido al esfuerzo produzca un deterioro de la cirugía nasal o incluso vaya a aspirar contenido sanguíneo y obstruirse. Por lo cual se busca la sedación que produce la dexmedetomidina para realizar una buena aspiración de contenido sanguíneo y extuba gentilmente al paciente, sin que sea estimulado en forma brusca e incomoda para el paciente.

* Incluso siendo una cirugía que no engloba un gran uso de analgésicos, con la dexmedetomidina podemos utilizar su propiedad analgésica y que nos evitara dosis subsiguientes de analgésicos y una mayor ansiolisis del paciente en recuperación, con un buen estado de sedación y reposo postoperatorio.

5.3 HIPOTESIS

* Los agonistas alfa 2 poseen demostrada capacidad de reducir el requerimiento de anestesia y mejorar la estabilidad cardiovascular y adrenérgica durante las intervenciones quirúrgicas.

* La clonidina, el prototipo de est clase, se desarrollo originalmente como descongestivo nasal y actualmente esta indicada para el tratamiento de la hipertensión.

La dexmedetomidina, es un nuevo agente que ha demostrado mayor afinidad que la clonidina.

* Su afinidad respecto a receptores alfa 2 agonistas 1600:1 los cuales producen vasodilatación, respecto a los alfa 1 que producen vasoconstricción, por eso se puede utilizar para tratar hipertensión y en los pacientes mantiene una buena estabilidad cardiovascular y segura.

* Por lo cual mi hipótesis en este trabajo, es referente a que la infusión de Dexmedetomidina conectada 10 minutos antes de la inducción anestésica, mantiene al paciente pre y perioperatoriamente en un mejor plano anestésico y de hipotensión controlada que mejora la calidad del campo operatorio, disminuyendo el sangrado, menores dosis anestésicas, costos y bienestar a la emergencia y postoperatorio.

5.4 JUSTIFICACION

* Siempre ha existido la búsqueda del anestésico ideal y cuando se piensa que se ha encontrado aparece algún defecto.

* Es habitual que se administren diversos agentes farmacológicos combinados para calmar el dolor, buscar la sedación y ansiolisis. Los mas utilizados son propofol, ketamina, benzodiacepinas, opiáceos y barbitúricos.

* Lo ideal seria que estas drogas tuvieran acción corta para posibilitar una recuperación rápida y sin efectos secundarias.

* La ketamina una fenciclidina que produce aumento de catecolaminas, por lo cual hipertensión, taquicardia, aumento de presión intracerebral, intraocular y sus famosos sueños vívidos - perturbadores - pesadillas que complican el reposo y sedación.

Las benzodiacepinas presentan alteraciones significativas de la orientación y la memoria incluso acumulación con los de corta acción y prolonga el tiempo de recuperación.

* La dexmedetomidina podría ser un importante sedante, ya que no produce depresión respiratoria y no tendría que ser interrumpida antes de la extubación, manteniendo así una emergencia suave. Brinda una sedación eficaz conservando a la vez la capacidad de respuesta y orientación del paciente en una escala de Ramsay de 3.5 (20). Su uso también como su disminución de los requerimientos anestésicos hace que también disminuya los costos.

- Gracias a su vasodilatación puede contribuir a una hipotensión controlada, con estabilidad hemodinámica.



* Se desconoce la eficacia de la dexmedetomidina como hipotensión controlada de cirugías nasales las cuales siempre presentan mucho sangrado si no se mantiene una presión arterial disminuida. Esto lleva a mejorar el campo visual quirúrgico y el buen hacer de los otorrinolaringólogos para disminuir también el tiempo de cirugía, la recuperación anestésica del paciente y aunado a la estabilidad que le dexmedetomidina presenta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.5 MATERIAL Y METODOS

El estudio es de tipo prospectivo, no longitudinal, descriptivo, experimental de 30 pacientes realizado en el Hospital Español de México. Todos los casos fueron sometidos a cirugía nasal electiva que incluían rinoplastia, septoplastia, cirugía nasal endoscópica. En todos los casos el paciente firmó una hoja de consentimiento informado detallada del tipo de cirugía y anestesia a realizar.

El procedimiento anestésico fue realizado por un medico anesthesiologo adscrito al servicio y un residente de 3er año. A los pacientes se les evaluó con valoración preanestésica por el método de ASA.

El análisis de los datos obtenidos se realizó con el metodo estadístico KWISTAT con una media alfa de 0.05

* Los variables que se consideran para fines de análisis son: edad, sexo, peso, ASA, FC, TA sistólica y diastólica, PA media, SpO2, tiempo de inicio, duración y termino de efecto hipotensor controlado, sedación y analgesia.

* Descripción del Método: Treinta pacientes adultos, ASA clase I-II, de edades comprendidas entre 18-70 años, programados para cirugía electiva nasal (rinoplastia, septoplastia, endoscopica nasal). Se preparo una infusión de Dexmedetomidina 100mcg en 100ml de solución NaCl 0.9 % en una bomba Abott 5000 con una infusión de 1mcg/kgmin por veinte minutos antes de la inducción como dosis de impregnación (de ataque).

Se monitoriza al paciente su FC, ECG, T/A, SpO2, ETCO2 y la inducción anestésica es con Propofol 2.5 mg/kg., Atropina 100mcg/kg, Xilocaina 60 mg, Fentanilo 4mg/kg. Cisatracurio150 mcg/kg. Después de 3 minutos de acción del relajante muscular. realizamos la laringoscopia directa y se conecta a circuito circular semicerrado con Oxigeno FGF 3 l/min y anestésico halogenado Sevofluorano 1MAC como mantenimiento constante. Después de los primeros 20 minutos de Dexmedetomidina a 1mcg/kg, se fue reduciendo la dosis progresivamente a partir de 0.7mcg/kg/h según dosis-respuesta, como dosis de mantenimiento durante toda la cirugía y finalmente se disminuye a 0.2 mcg/kg/hr al cierre del halogenado. Este se cierra 10-15 minutos antes de



extubar al paciente y el cierre de la dexmedetomidina se realiza 5 minutos antes de extubar al paciente.

Las mediciones de la presión arterial son cada 5 minutos en el transoperatorio.

La dosis de infiltración de xilocaina con adrenalina utilizada por el otorrinolaringólogo previa a la cirugía es de 10ml al 2% con una concentración de 1:200000

Durante la cirugía buscamos mantener la PAS 90mmHg para disminuir la hemorragia transquirúrgica y proporcionar una mejor calidad de anestesia.

El dial de sevofluorano no se moverá de 2 vol. % para no provocar vasodilatación por aumento de un mayor flujo de halogenado. Por lo que si la T/A tiende a elevarse, se aumentara la dosis de mantenimiento de la Dexmedetomidina 0.6-0.7 mcg/kg o será necesario de rescates de Propofol 50mg en bolo.

Intentaremos a la hora de la aspiración de la sangre en orofaringe, cerrar el dial del gas halogenado y permanecer con la infusión de dexmedetomidina 0.2mcg/kg ya antes mencionada para proveer una sedación y emergencia suave, gradual al paciente ya una vez despierto y sin que le produzca tos al momento de la extubación y se encuentre despierto a este momento, tolerando el tubo endotraqueal. Se valorara posteriormente la ansiolisis y bienestar del paciente en recuperación postanestésica todos los signos vitales, analgesia y sedación por lo menos hasta 12 horas después. El grado de analgesia y disminución de dosis analgésicas subsecuentes a la dosis única de Ketoprofeno 100mg administrada transoperatoriamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.6 CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Cirugía electiva nasal.
- 2.- Clasificación ASA I,II.
- 3.- Edad comprendida entre 18 - 70 años, ambos sexos.
- 4.- Consentimiento informado del procedimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Procedimiento quirúrgico nasal de urgencia.
- 2.- Pacientes con ASA III o mayor.
3. No otorgamiento del consentimiento informado.
- 4.- Historia de reacción alérgica a alguna droga.
- 5.- Uso de alfa 2 agonista o antagonista.
- 6.- Tratamiento asmático en activo.
- 7.- Anormalidades electrocardiográficas.

5.7 RESULTADOS.

El estudio consto de un total de 30 pacientes en los cuales fueron 14 mujeres y 16 hombres y las edades estaban comprendidas entre los 18 y 70 años de edad.

De 20- 30 años fueron 16 pacientes, 30- 40 años con 9 pacientes, 40- 50 años con 4 pacientes, 50 70 años, 1 paciente. La media de edad fue 33- 10.5 los cuales NS (no significativo), la mediana de 31 años, rango 52, con una varianza de 111.47.

Los pacientes evaluados fueron 24 pacientes ASA I, 6 pacientes ASA II.

El peso de los pacientes estaba comprendido entre 52 -90 Kg, de los cuales habia 12 pacientes menor de 60 Kg, 6 pacientes entre 61-70 Kg, 6 pacientes de 71-80 Kg, 6 pacientes de 81-90 Kg.

Con una media de peso 68.53 +- 12.09 DS (NS) , mediana 66.5 Kg, rango 38 Kg, varianza 146.20

Se realizaron 10 endoscopias nasales (33.3%), 10 endoscopias nasales con septoplastia (33.3%), 8 rinoseptoplastias (26.67%), una resección de tumor nasal y septoplastia (3.3%) y una rinoseptoplastia mas quiste de cuello (3.3%).

La duración de la cirugía fue variable siendo la media de 111.6 +- 27.5 minutos. El tiempo que tardo el paciente en hipotensarse fue variable dependiendo de sus valores basales , su edad y sexo. La media que tardaron los pacientes en hipotensarse fue de 23.6 minutos ($p < 0.05$), mujeres 27.8 +- 6.10 DS y hombres 20 +- 4.46 DS. Los pacientes tenian unos signos basales de TAS 121 +- 15.01 DS; TAD 68.2 +- 9.61 DS; FC 76 +- 14.98 DS; PAM 85.55 +- 5.56 DS.

Los resultados a los 20 minutos de la infusión fueron TAS 105.25 +- 15.03 DS(%); TAD 59.85 +- 12.92 DS; FC 81.2 +- 13.70 DS; PAM 76 +- 12.56,DS

($p < .006$). A los 40 minutos fue de TAS 98.67 \pm 13.12 DS ($p < .05$); TAD 55.09 \pm 10.76 DS; FC 74.94 \pm 10.5 DS; PAM 73.11 \pm 10.60 DS. Los resultados a los 60 minutos fue de TAS 96.22 \pm 11.70 DS; TAD 53.09 \pm 10.70 DS; FC 73.11 \pm 8.09 DS; PAM 68.53 \pm 9.31 DS ($p < .04$). Los resultados postquirúrgicos al minuto de la extubación TAS 105.16 \pm 17.4 DS; TAD 55.69 \pm 11.65 DS; FC 67.58 \pm 11.67 DS; PAM 72.20 \pm 9.96 DS ($p < .05$) grafica 2. Con estos resultados del protocolo se estableció que las mujeres fueron más difícil de entrar en plano de hipotensión a misma dosis de infusión y tiempo.

La frecuencia cardiaca fue disminuyendo gradualmente y solamente se necesito cerrar la infusión por 5 minutos en el paciente del tumor nasal ya que hubo una marcada hipotensión y esta cirugía duro 4 horas 20 minutos.

En las osteotomías, que es la fase que más puede alterar la estabilidad hemodinámica, por ser esta una etapa de intensa descarga adrenérgica e hiperalgesia, no se encontraron alteraciones de la FC o TA ni necesidad de rescates de Propofol.

Otro de los objetivos del estudio fue la reducción en las necesidades anestésicas y por tanto una disminución en gastos para el paciente. La dosis de relajante muscular (Cisatracurio 150mcgkg) inicial de inducción, fue suficiente para todas las cirugías sin necesitarse dosis subsecuentes, incluso la cirugía de tumor nasal con una duración de 4 horas 20 min. En la mayoría de los procedimientos solamente se utilizo la mitad del frasco de Dexmedetomidina y la otra mitad se podía utilizar ese mismo día si había una siguiente cirugía nasal, con esto disminuíamos además hasta la mitad, el gasto para el paciente.

El sevoflurano que fue el gas halogenado utilizado para todo el estudio, no se necesito modificar de su dosis de 2% (1 MAC) utilizada desde el inicio hasta 15 min antes de la extubación.

Se necesito dosis de rescate con Propofol 50 mg, en 4 pacientes en la fase de infusión de ataque, para inducir una mayor rapidez de la hipotensión en los cuales siempre se trato de mujeres y las 4 veces coincidió con la infiltración de Xilocaina con epinefrina 1:200000 10 ml. Ya entrado en plano anestésico e hipotensor, los pacientes nunca requirieron dosis de rescate o suplementarias para disminución de presión arterial en todo el estudio, independientemente de la duración de este.

La infiltración de la Xilocaina con epinefrina, que se administro mas o menos a los 30 minutos de haberse iniciado la infusión con Dexmedetomidina, aumento la FC: 15-20 % durante 10 minutos en la mayoría de los pacientes y esto provoco que las mediciones de la frecuencia cardiaca a los 40 minutos no estuvieran tan bajas respecto a las basales, como lo estaban a la hora de infusion.

El sangrado transquirúrgico fue escaso en 28 procedimientos y solo en 2 estuvo de leve a moderado. De mismo modo el campo visual fue excelente en 28 procedimientos y solo en 2 estuvo algo disminuido.

La analgesia utilizada transquirúrgica a base de Ketoprofeno 100 mg fue suficiente y ningún paciente necesito dosis extra en recuperación o en su cuarto, hasta terminado su efecto a las 8 horas.

Al realizarse la aspiración y laringoscopia, con el Sevofluorano ya 10 min antes cerrado y la Dexmedetomidina a dosis mínima de 0.2 mcg Kgmin, el paciente tolero bien, sin moverse o toser, ya incluso con reflejo de la deglución y con ventilación espontanea.

Terminada la laringoscopia y aspiración de sangre, se cierra la infusión de Dexmedetomidina, observamos que las pupilas ya están bien dilatadas, tiene reflejo de la deglución, tolera bien el tubo y se extuba suavemente sin molestias para el paciente y sin agitarse. Despierta tranquilo y sedado ligeramente, con una escala de Ramsay 3, EVA 0, signos vitales postquirúrgicos TAS: 105.16 +- 17.4 DS, TAD: 55.69 +- 11.65 DS, FC: 71.58 +- 11.67 DS; PAM: 72.20 +- 9.96 DS ($P < 0.05$) al minuto de la extubación.

La analgesia residual permanece durante las 6-8 horas postquirúrgicas.

La sedación residual es de 45 minutos en UCPA y se va con escala Ramsay 2 a su cuarto. La hipotensión ligera permanece por 30 minutos en UCPA y a su cuarto con presiones arteriales similares a sus basales. También la frecuencia cardiaca permanece con valores cercanos al de la cirugía y poco a poco va recuperando sus cifras basales a partir de los 45 minutos.

TESIS CON
FALLA DE BIEN!

5.8 GRAFICAS

TABLA 1

Resumen de medidas estadísticas para las variables de edad y peso.

Variable	Parámetro
Edad	33 +- 10.5
Peso	53 +- 12.09

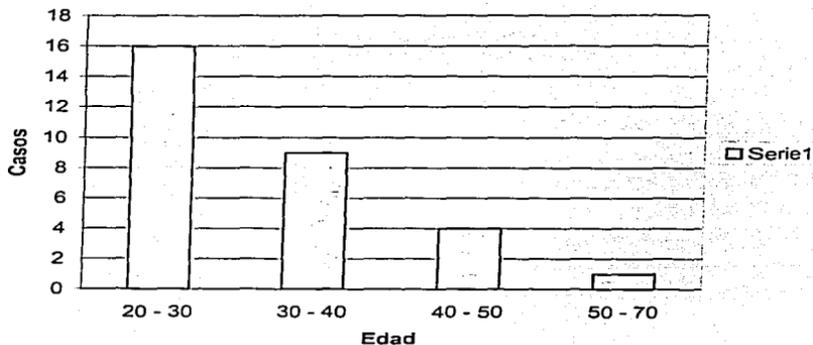
TABLA 2

Resumen de medidas estadísticas para variables hemodinámicas

Variabes	Basal	20 min	40 min	60 min	Postquirurgico
TAS	121 15.01	-- 105.25 15.03	+- 98.67 13.12	+- 96.22 11.70	+- 105.16 17.4
TAD	68.2 9.61	-- 59.8 12.92	+- 55.09 10.76	+- 53.09 10.70	+- 55.69 11.65
PAM	85.55 5.56	-- 76 12.56	+- 73.11 10.60	+- 68.53 9.31	+- 72.20 +- 9.96
FC	7.6 14.98	-- 81.2 13.70	+- 74 +- 10.5	73.11 +- 8.09	71.58 +- 11.67

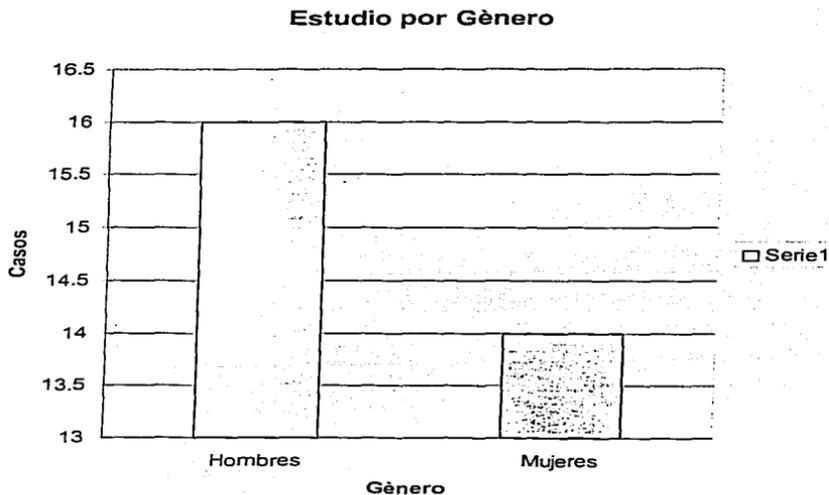
Análisis Gráfico de Resultados

Grupos etarios

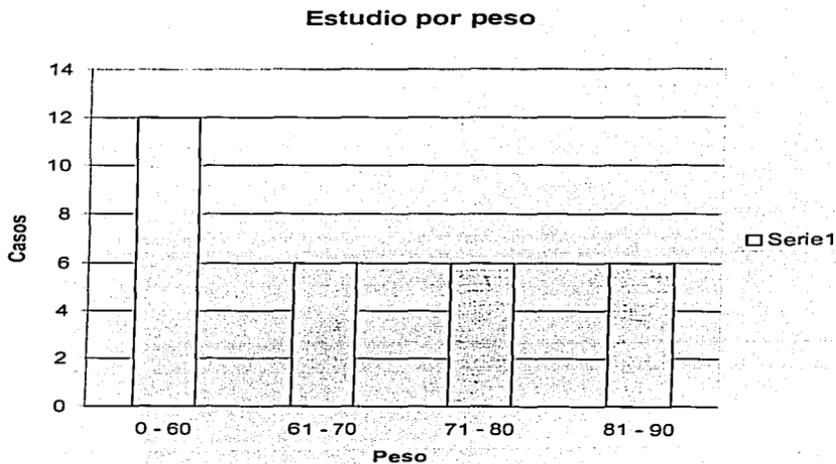


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

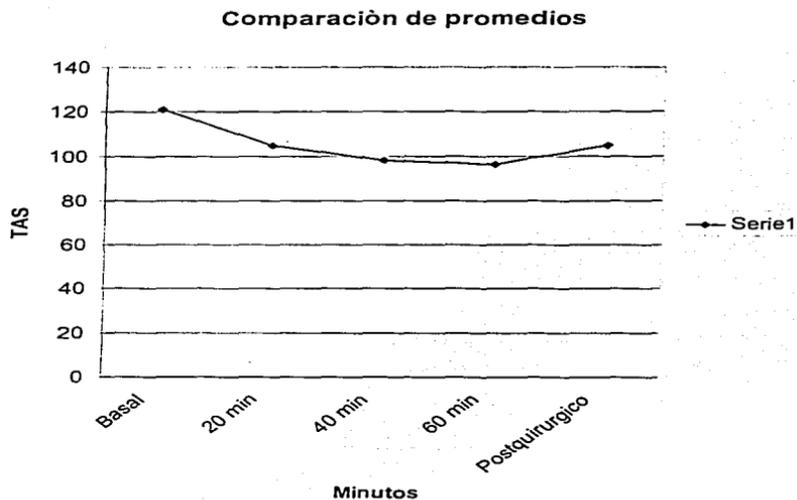
Histograma: Grupo de estudio por genero



Histograma: Grupo de estudio por peso

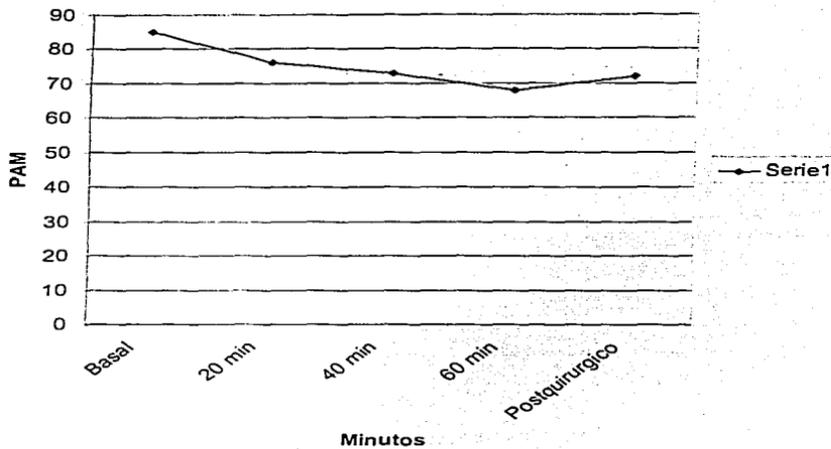


Análisis de varianza: Comparación de promedios



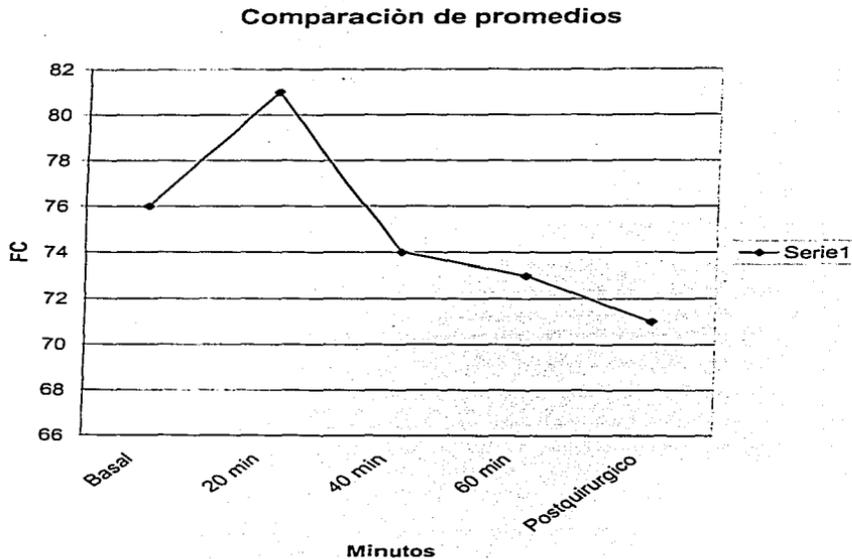
Variable PAM

Comparación de promedios



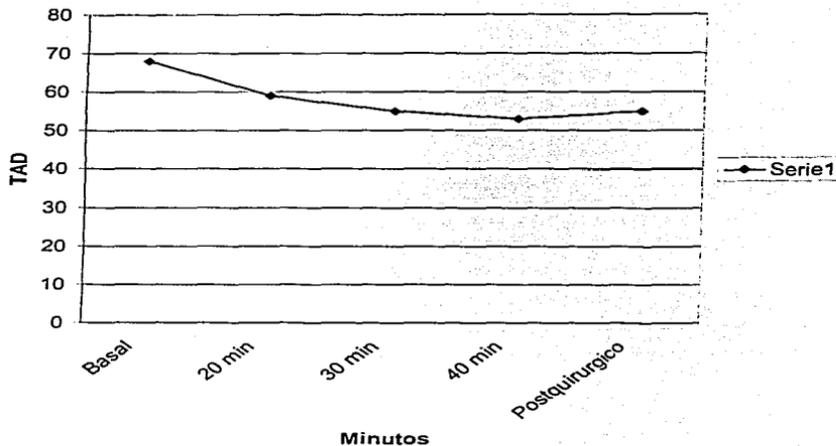
TESIS CON
FALLA DE REGISTRO

Variable FC

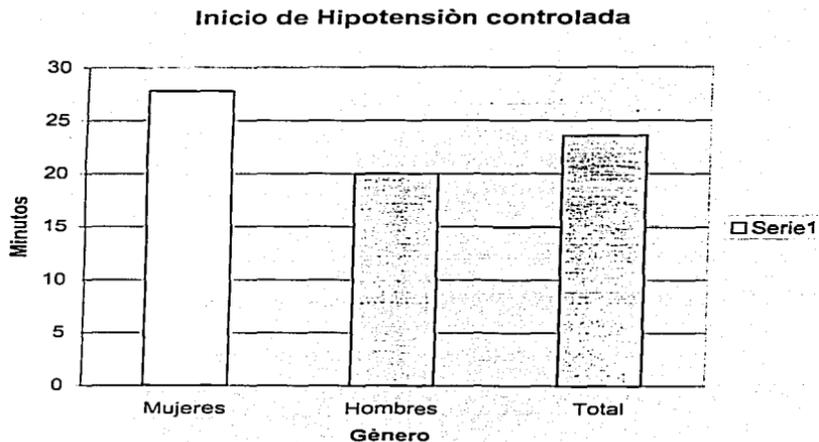


Variable TAD

Comparación de promedios



Inicio de Hipotensión Controlada



5.9 CONCLUSIONES

1) Los pacientes presentan un buen grado de hipotensión respecto a sus signos básales, esta es un poco tardada en algunos pacientes debido a su grado de ansiedad y stress, ya que al no ingresar lo suficientemente temprano antes de su cirugía (1 hora antes), estos no pueden ser llevados antes a la sala y empezarles la infusión 20 min de antelación e incluso incluirles una premedicación de midazolam.

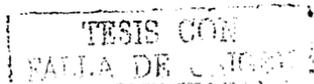
2) La infusión de Dexmedetomidina se inicia 20-30 min antes del comienzo de la cirugía, pero esta, por retraso de ingreso del paciente a sala, coincide a los 10 min con intubación traqueal, lo cual aumenta aun más el tiempo de inicio a plano hipotensivo.

En los pacientes influye sus medicamentos previos que toman, ya que un paciente con medicación para epilepsia, debido a su inducción enzimática costo mas de la media en iniciar en plano hipotensivo.

3) La sedación y analgesia que nos da en recuperación, ayuda a evitar la producción de catecolaminas endógenas, eventos hipertensivos, aumento PVC y sangrado, menor movilización, mejor cicatrización y evitar reintervenciones.

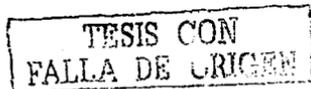
4) La utilización de Dexmedetomidina en estas cirugías de nariz reemplaza el uso de otros medicamentos que como el Nitropusiato son de difícil control sus valores ya que oscila mucho la dosis necesaria a utilizar, al revés que con la Dexmedetomidina el rango de dosis esta mas reducido. También es mucho más barata que usar Propofol o Esmolol en infusión por kilogramo de peso.

5) Al usar el Sevoflurano a 1 MAC, evitamos poner mas fracción de este y evitar la gran vasodilatación que producen los halogenados. Se pueden utilizar otros halogenados que incluso disminuyen mas la MAC con la infusión de Dexmedetomidina, pero decidimos usar este debido a su bajo coeficiente de partición sangre-gas, estabilidad hemodinámica, rápida eliminación y emergencia.

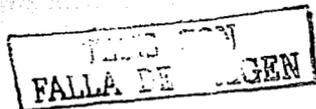


5.10 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

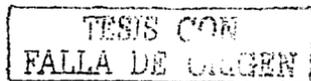
- 1) Aantaa R. Assessment of the sedatives effectsof dexmedetpmidine.an a2-adrenoceptor agonist,of analisis of sacadic eye movements.Pharmacol toxicol.1991;68:394-8.
- 2) Aanta R. Kallio A, Virtanen R. Dexmedetomidine a novel alpha 2-adrenergic agonist. A review of pharmacodinamic characteristic. Drugs of the future.1993;18(1):49-8.
- 3) Aanta R, Kanto J,Scheinin M et al. Dexmedetomine, an a2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecological surgery. Anesthesiology 1990, 73;239-5.
- 4) Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycemia in anaesthetized rats:involvement of peripheral alfa 2 adrenoceptors. Eur J Pharmacol. 1988; 194 191-6.
- 5) Ashton H. Benzodiacepine withdrawal: outcome in 50 patients.Lancet 1987; 82, 665-671.
- 6) Bloor BC,Ward,Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans, Iihemodinamic changes. Anesthesiology 1992; 77:1134 -42.
- 7) Bloor BC,Flack WE.Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine,an alfa adrenergic agonist.Anesth Analg 1982;61:741-745.
- 8) Bührer M. Mappes A.Lauber R. et al. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. Anesthesiology 1994; 80:1216-1227.
- 9) Bylund DB, U. Pritchard DC.Characterization of alpha 1 and alfa 2 adrenergic receptor.Int Rev Neurobiol 1983; 24;343-431.



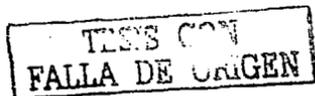
- 10) Bylund DB. Subtypes of alfa 2 adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. Trends Pharmacol Sci 1988;9, 356-361.
- 11) Corabine UA, Milligan K, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of tenazepam, clonidine and timolol. Anaesth Analg 1991 73: 633-637.
- 12) Correa-Sales C, Rabin B C, Maze M.A. Inotropic response of dexmedetomidine, an alfa 2 agonist, is mediated on the locus coeruleus in rats. Anesthesiology 1992,76 :948-952.
- 13) Davies MF, Reid K, Guo TZ, Agahes GS, Amin YK, Maze M. Sedative but not analgesic alfa2 agonist tolerance is blocked by NMDA receptor and nitric oxide synthase inhibitors.
- 14) DeKock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL. Intravenous of epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. Anesthesiology. 1993, 79: 525-311.
- 15) De Sarro GB, Ascoti C, Froio F. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1, and alpha 2 adrenoceptor affect arousal mechanisms. Br J Pharmacol 1987;90, 675-685.
- 16) De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald, PC. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. Anaesth Analg 2001 Nov 93 (5):1205-9.
- 17) Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic anaesthetic action in rats via activation of central alpha 2 adrenoceptors. Anesthesiology 1989: 71:75-79.
- 18) Drummond G. Dexmedetomidine may be effective, but is safe. BR J Anaesth 2002 Mar 88(3):454-5.
- 19) Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anaesth Pharm review. 1993, 1:238-45.



- 20) Duke P, Maze M, Morrison P. Dexmedetomidine: a general overview. International Congress and Symposium series redefining sedation. 1998; 221: 11-21-
- 21) Ebert TJ. Is gaining control of the autonomic nervous system important to our specialty. *Anesthesiology* 1999; 90:651-53.
- 22) Ebert TJ, JE Hall, JA Barney. Efectos de los incrementos de la concentración de dexmedetomidina plasmática en humanos. *Anesthesiology* 2000,93 :382-94.
- 23) Frangoudilou E, Kuhlen R, Marengi C. Edative agents and respiratory depression: a unique profile of dexmedetomidine. International congress and symposium series- redefining sedation. 1998;221:41-50.
- 24) Gerra G, Marcato A, Cacavari R. Clonidine and opiate receptor antagonist on treatment of heroin addiction. *J Subst Abuse treat* 1995; 12:35-41.
- 25) Ghignone m, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia for ophthalmic surgery on elderly: effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthesia requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-716.
- 26) Gold MS, Redmont DE, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet* 1978;2:599-602.
- 27) Garty M, Ben-Zvi Z, Harvity A. Interaction of clonidine and morfine with lidocaine in mice on rats. 1989;101:255-260.
- 28) Gourlay S, Forbes A, Marriner. A placebo controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clin pharmacol Ther* 1994;55:64-69.
- 29) Grounds RM, Martin E, and Dexmedetomidine study group. A novel approach to managing postsurgical patients in intensive care: use of a highly specific alpha 2 adrenergic agonist. *Br Med J*. 1993 1:238-45.
- 30) Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1997; 84:873-81.



- 31) Gyongyi Howarth, Gabriella Joo, Ildiko Dobas. The synergistic antinociceptive interactions of endomorphin-1 with Dexmedetomidine and S(+)-Ketamine in rats. *Anesth Analg* 2001;93:1018-1024. Department of physical therapy university Szeged, Hungary.
- 32) Hori M, Kitakase M, Tamai J. Alpha adrenoceptor stimulation can augment coronary vasodilatation maximally induced by adenosine in dogs. *Am J Physiol* 1989;257:H132-H140.
- 33) Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993 71:108-18
- 34) Hayashi, Sumikawa. K. Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central alpha 2 adrenoceptors in halothane in anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1991,75:113-117.
- 35) Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002 Sep 97, (3) 592-8
- 36) Jaakola ML, Salonen M, Lehinen R, Schein. The analgesic action of dexmedetomidine, a novel alpha 2 agonist. *Pain* 1991;46:281-5.
- 37) Jongue A De, Timmermann. Participation of cardiac presynaptic alpha 2 adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedeberg. Arch Pharmacol* 1981; 317:8-12.
- 38) Kahoru Nushinar, Katsuya, Mikawa, Takanobu Versugy. Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2002,96:323-329.
- 39) Kaukinen S, Pykko K. The potentiation of halothane anaesthesia by clonidine. *Acta anesthesiol Scand.* 1979;23:107-111.
- 40) Kumar A, Bose S, Phattacharya. Oral clonidine premedication for elderly patients undergoing intraocular surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1992;32:159-164.
- 41) Lands AM, Arnold A, Mc Auliff J. A study of the adrenotropic receptor. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.



- 42) Lonnqvist PA, Bergendahl HT, Eksborg S. Pharmacokinetics of clonidine after rectal Administration in children. *Anesthesiology* 1994;81:1097-1101.
- 43) Richard MJ, Skues MA, Jarvis AP, Pris Roberts C. Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil: dose requirements for propranolol and the effect of premedicacion with clonidine. *Br J Anaesth* 1990;65:157-163.
- 44) Ritz R. Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intensive care Med.* 1991;17s,11-4.
- 45) Salonen M, Reid K, Maze. Synergistic interaccion between alpha 2 adrenergic agonist and benzodiacenes in rats. *Anesthesiology* 1992;76:1004-1011.
- 46) Segal IS, Vickery RG, Walton JK. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requeriments in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988;69:816-23.
- 47) Shelly MP. Dexmedetomidine: A real innovation or more of the same. *Br J Anaesth.* 2001 nov;87(5): 677-8.
- 48) Scheinin H, Aanta R, Anttila m. Reversal of the sedative and sympaticolitic effects of dexmedetomidine with a specific alpha 2 adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodinamic and kinetic study in heathy volunteers. *Anesthesiology* 1998.89.574-84.
- 49) Stevens SW, Monasky MS, Yaksh TL. Spinal infusion of opiate and alpha 2 agonist in rats: tolerance and cross tolerance studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:63-70.
- 50) Stanton B, Puglisi E, gellai M. Localization of alpha 2 adrenoceptor-mediated increase in renal Na, K, and water excreccion. *Am J Physiol* 1987; 252:F1016-F1021.
- 51) Sullivan AF, Kalso EA, Mc Quay HJ, Dickenson AH. The antinociception actions of dexmedetomidinaon dorsal horn neuronal responses in the anaesthetized rat. *Eur J Pharmacol* 1992 215:127-133.

52) Vickery RG, Sherindan BC, Segal. Anesthetic and hemodynamics effects of the stereoisomers of medetomidina, an alpha 2 adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs.. Anesth Analg 1988 67:611-5.

53) Vinik HR, Kissin I. Sedation in the ICU. Intensive Care Med. 1991;17 S20-3.

54) Wilcox GL, Carlsson KH, Jochim A, Jurna I. Mutual potentiation of antinociceptive effects of morphine and clonidine on motor and sensory response in rat spinal cord. Brain Res 1987;405:84-93.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN