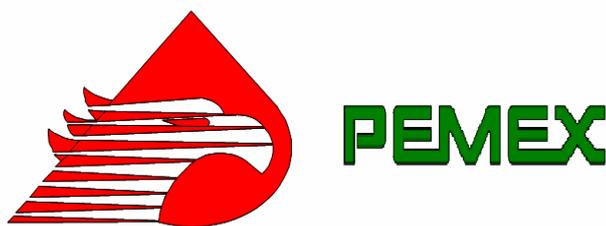


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS MÉDICOS
GERENCIA DE REGULACIÓN Y DESARROLLO MÉDICO
HOSPITAL CENTRAL NORTE



**“COMPARACION ENTRE ROPIVACAINA 0.75% VS
ROPIVACAINA 0.75% + DEXMEDETOMIDINA POR VIA
SUBARACNOIDEA EN CIRUGIA ORTOPEDICA DE
EXTREMIDADES INFERIORES”**

PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A:
DRA. YANET ESQUEDA DORANTES

MEXICO, D.F.

2006



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.

DR. ROBERTO LONDAIZ GÓMEZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. GUILLERMO CASTILLO BECERRIL

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. LEÓN OPALÍN GUZMÁN

ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA

ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
“LA RAZA”

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme la fuerza y capacidad para seguir adelante, brindándome los medios necesarios para la realización de mis propósitos siendo la fuente y razón de mi motivación.

A MIS PADRES

Por brindarme todo su amor, comprensión, paciencia y ayuda incondicional siendo un ejemplo maravilloso para lograr todos mis sueños y alcanzar la meta final de mi realización profesional.

HERMANOS

Por su entrega, fidelidad y apoyarme en cada momento para sostenerme sin dejarme caer.

A MIS MAESTROS

Que además de brindarme su amistad, confianza y conocimientos compartieron conmigo de manera tan generosa su experiencia y habilidades clínicas.

A MIS PACIENTES

Quienes son la fuente inagotable de conocimientos, experiencias y me ayudaron a aprender estas verdades aceptando el reto de atenderlos para contribuir en mi formación.

**En tus manos
me dejo caer para dormir,
y otorgo toda mi confianza a los que
quieren
aliviar mi dolor y mi miedo,
arreglar lo que se ha roto, sin que derrame lágrimas,
y cuando me despierte, espero estar
en el camino de mi
recuperación.**

Adrienne Coleman

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	7
II.	ANTECEDENTES	8
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV.	JUSTIFICACIÓN	11
V.	OBJETIVO GENERAL	12
VI.	OBJETIVOS PARTICULARES	12
VII.	HIPÓTESIS	12
VIII.	MATERIALES Y METODOS	13
	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:	
	DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN:	
	CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	
	CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	
	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	
	CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:	
	UBICACIÓN DEL ESPACIO TEMPORAL:	
IX.	RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	15
X.	RESULTADOS	18
XI.	DISCUSIÓN	22
XII.	CONCLUSIONES	27

	ANEXO 1	28
	ANEXO 2	29
	TABLA 1	30
	GRAFICA 1	31
	GRAFICA 2	32
	GRAFICA 3	33
	GRAFICA 4	34
	GRAFICA 5	35
	GRAFICA 6	36
	GRAFICA 7	37
	GRAFICA 8	38
	GRAFICA 9	39
	FIGURA 1	40
	GRAFICA 10	41
	GRAFICA 11	42

GRAFICA 12	43
GRAFICA 13	44
GRAFICA 14	45
GRAFICA 15	46
GRAFICA 16	47
GRAFICA 17	48
GRAFICA 18	49
GRAFICA 19	50
GRAFICA 20	51
GRAFICA 21	52
XIII. BIBLIOGRAFÍA	53

INTRODUCCIÓN

El medico Anestesiólogo se enfrenta a todo tipo de procedimientos quirúrgicos como lo es la cirugía ortopédica de miembros inferiores, patología frecuente en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, siendo casi siempre procedimientos con importante grado de dolor en el periodo transoperatorio así como en el periodo postoperatorio, por lo que se considera de especial interés el manejo anestésico en este tipo de pacientes.

Es por ello que se plantea en esta investigación la combinación de un anestésico local como es la Ropivacaina más Dexmedetomidina, un alfa 2 agonista, con la finalidad de investigar los efectos analgésicos de este medicamento administrado por vía espinal, se han publicado diversos artículos en animales de experimentación y poco en seres humanos, sin embargo la finalidad de administrarla por esta vía es para tratar el dolor postoperatorio y con el propósito de cumplir con la cirugía planteada y así mismo aminorar los efectos indeseables del procedimiento quirúrgico como es el dolor.

ANTECEDENTES

Los anestésicos locales se agrupan en dos tipos químicos: El grupo amino-éster y el grupo amino-amida ^(1,2,3,4). En términos generales, la toxicidad de los anestésicos locales sobre el SNC y el miocardio están en relación directa de su potencia analgésica ^(5,6). Esta toxicidad fue el motivo primordial que generó el desarrollo de nuevas moléculas entre las cuales se encuentra la propilropivacaína que con un perfil muy semejante a la Bupivacaína, pero con mejor efecto neuro y cardiotoxicológico, recientemente liberada al mercado anglosajón como: Ropivacaína ^(7,8,9,10).

La introducción de ropivacaína vino a satisfacer la necesidad de un anestésico local de rápido inicio de acción, duración prolongada y con un perfil de toxicidad mucho más aceptable que todos los anestésicos locales hasta ahora disponibles, excepto lidocaína, además de producir mayor bloqueo diferencial (bloqueo sensitivo más pronunciado, que el bloqueo motor) que otros anestésicos locales con un perfil semejante ^(11,12,13,14).

Ropivacaína es el anestésico local de la familia de la mepivacaína, miembro de la clase amino-amida, aprobado en algunos países anglosajones para su uso epidural, por infiltración local y en bloqueos de nervios periféricos ^(15,16,17). Ropivacaína es un enantiomero (isómero) de la sal clorhidrato de S-(-)-1-propil-2',6'-piperidilidido. Es intermedio en estructura a la Bupivacaína y mepivacaína ^(18,19,20). Ropivacaína es un enantiomero puro S-(-) que es menos tóxico y tiene una duración de acción más larga que su enantiomero de forma R ^(21,22). La ausencia de conservadores en la solución comercial de este medicamento o sus características fisicoquímicas hacen de esta droga un anestésico seguro cuando se inyecta en el espacio subaracnoideo ^(23,24,25).

Se ha investigado también su farmacocinética por vía epidural, intratecal y transdérmica. La administración sistémica de α_2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración

intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva ⁽²⁶⁾. Sin embargo la analgesia proporcionada por dexmedetomidina tiene un efecto espinal y se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el *locus ceruleus* produce antinocicepción.

G. E. Kanazi ⁽²⁷⁾ Realizo un estudio con 60 pacientes para resección transuretral y resección de tumoraciones vesicales en quienes administró Bupivacaína intratecal adicionando dexmedetomidina o clonidina, evaluó el bloqueo motor así como los cambios hemodinámicos y el nivel de sedación. Los pacientes presentaron significativamente un tiempo de inicio de bloqueo motor más corto y un importante bloqueo sensorial; a quienes se les administró clonidina un tuvieron un bloqueo sensitivo de 272 ± 38 min. Y a quienes se les administró dexmedetomidina presentaron un bloqueo sensitivo de hasta 303 ± 75 min.

La regresión del bloqueo motor (Bromague de 0) en los pacientes tratados con Bupivacaína + dexmedetomidina fue de 250 ± 76 min. En el grupo de Bupivacaína + clonidina fue de 216 ± 35 min. En el estudio el autor describe claramente el inicio de acción de Bupivacaína + $\alpha 2$ agonistas siendo de inicio más rápido que solo con Bupivacaína, así como la extensión metamérica (nivel sensorial) siendo más alto con Bupivacaína + dexmedetomidina. Los cambios hemodinámicos (presión arterial y Frecuencia cardiaca) así como el nivel de sedación fueron similares en los tres grupos. El autor determina que el uso de $\alpha 2$ agonistas administrados intratecalmente combinados con anestésicos locales potencializan sus efectos (AL) y disminuyen los requerimientos de lo mismos. La dexmedetomidina tiene un rango de selectividad mucho mayor que la clonidina, la utilización de 3 mcg de Dexmedetomidina y 30 mcg de clonidina administrados intratecalmente + Bupivacaína produjo una similar prolongación de la duración del bloqueo motor y sensorial con preservación de la estabilidad hemodinámica bajo efectos de sedación. Sin embargo en estudios de animales y no en humanos han evaluado los efectos de la dexmedetomidina intratecalmente como

adyuvante de la anestesia local. El autor describe el PRIMER REPORTE DE DEXMEDETOMIDINA INTRATECAL EN HUMANOS, tomando las bases de estudios previos en animales. Por lo tanto el objetivo es determinar la calidad del bloqueo sensitivo y motor al comparar Ropivacaina 0.75% + dexmedetomidina en comparación con Ropivacaina 0.75% por vía subaracnoidea en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores. Por lo comentado anteriormente, el objetivo es determinar la calidad del bloqueo sensitivo y motor al comparar Ropivacaina 0.75% + Dexmedetomidina en comparación con Ropivacaina 0.75% por vía subaracnoidea en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores.

ANTECEDENTES

Los anestésicos locales se agrupan en dos tipos químicos: El grupo amino-éster y el grupo amino-amida ^(1,2,3,4). En términos generales, la toxicidad de los anestésicos locales sobre el SNC y el miocardio están en relación directa de su potencia analgésica ^(5,6). Esta toxicidad fue el motivo primordial que generó el desarrollo de nuevas moléculas entre las cuales se encuentra la propilropivacaína que con un perfil muy semejante a la Bupivacaína, pero con mejor efecto neuro y cardiotoxicológico, recientemente liberada al mercado anglosajón como: Ropivacaína ^(7,8,9,10).

La introducción de ropivacaína vino a satisfacer la necesidad de un anestésico local de rápido inicio de acción, duración prolongada y con un perfil de toxicidad mucho más aceptable que todos los anestésicos locales hasta ahora disponibles, excepto lidocaína, además de producir mayor bloqueo diferencial (bloqueo sensitivo más pronunciado, que el bloqueo motor) que otros anestésicos locales con un perfil semejante ^(11,12,13,14).

Ropivacaína es el anestésico local de la familia de la mepivacaína, miembro de la clase amino-amida, aprobado en algunos países anglosajones para su uso epidural, por infiltración local y en bloqueos de nervios periféricos ^(15,16,17). Ropivacaína es un enantiomero (isómero) de la sal clorhidrato de S-(-)-1-propil-2',6'-piperidilidido. Es intermedio en estructura a la Bupivacaína y mepivacaína ^(18,19,20). Ropivacaína es un enantiomero puro S-(-) que es menos tóxico y tiene una duración de acción más larga que su enantiomero de forma R ^(21,22). La ausencia de conservadores en la solución comercial de este medicamento o sus características fisicoquímicas hacen de esta droga un anestésico seguro cuando se inyecta en el espacio subaracnoideo ^(23,24,25).

Se ha investigado también su farmacocinética por vía epidural, intratecal y transdérmica. La administración sistémica de α_2 agonistas como clonidina o dexmedetomidina produce efectos antinociceptivos y sedantes, mientras que la administración

intratecal de estos agentes solo determina una acción antinociceptiva ⁽²⁶⁾. Sin embargo la analgesia proporcionada por dexmedetomidina tiene un efecto espinal y se ha demostrado que la inyección de dexmedetomidina en el *locus ceruleus* produce antinocicepción.

G. E. Kanazi ⁽²⁷⁾ Realizo un estudio con 60 pacientes para resección transuretral y resección de tumoraciones vesicales en quienes administró Bupivacaína intratecal adicionando dexmedetomidina o clonidina, evaluó el bloqueo motor así como los cambios hemodinámicos y el nivel de sedación. Los pacientes presentaron significativamente un tiempo de inicio de bloqueo motor más corto y un importante bloqueo sensorial; a quienes se les administró clonidina un tuvieron un bloqueo sensitivo de 272 ± 38 min. Y a quienes se les administró dexmedetomidina presentaron un bloqueo sensitivo de hasta 303 ± 75 min.

La regresión del bloqueo motor (Bromague de 0) en los pacientes tratados con Bupivacaína + dexmedetomidina fue de 250 ± 76 min. En el grupo de Bupivacaína + clonidina fue de 216 ± 35 min. En el estudio el autor describe claramente el inicio de acción de Bupivacaína + $\alpha 2$ agonistas siendo de inicio mas rápido que solo con Bupivacaína, así como la extensión metamérica (nivel sensorial) siendo mas alto con Bupivacaína + dexmedetomidina. Los cambios hemodinámicos (presión arterial y Frecuencia cardiaca) así como el nivel de sedación fueron similares en los tres grupos. El autor determina que el uso de $\alpha 2$ agonistas administrados intratecalmente combinados con anestésicos locales potencializan sus efectos (AL) y disminuyen los requerimientos de lo mismos. La dexmedetomidina tiene un rango de selectividad mucho mayor que la clonidina, la utilización de 3 mcg de Dexmedetomidina y 30 mcg de clonidina administrados intratecalmente + Bupivacaína produjo una similar prolongación de la duración del bloqueo motor y sensorial con preservación de la estabilidad hemodinámica bajo efectos de sedación. Sin embargo en estudios de animales y no en humanos han evaluado los efectos de la dexmedetomidina intratecalmente como

adyuvante de la anestesia local. El autor describe el PRIMER REPORTE DE DEXMEDETOMIDINA INTRATECAL EN HUMANOS, tomando las bases de estudios previos en animales. Por lo tanto el objetivo es determinar la calidad del bloqueo sensitivo y motor al comparar Ropivacaina 0.75% + dexmedetomidina en comparación con Ropivacaina 0.75% por vía subaracnoidea en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores. Por lo comentado anteriormente, el objetivo es determinar la calidad del bloqueo sensitivo y motor al comparar Ropivacaina 0.75% + Dexmedetomidina en comparación con Ropivacaina 0.75% por vía subaracnoidea en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias en la calidad del bloqueo sensitivo y motor al comparar Ropivacaina 0.75% + Dexmedetomidina con Ropivacaina 0.75% administrada por vía subaracnoidea en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores?

JUSTIFICACIÓN

La cirugía ortopédica, de extremidades inferiores, es una cirugía común en nuestro medio así como en el Hospital central Norte de Pemex, consideramos importante brindar un manejo integral a nuestros pacientes con la finalidad de evitar el dolor agudo que se presenta en el periodo postoperatorio, así como una pronta recuperación de bloqueo motor y evitar el tiempo prolongado de estancia hospitalaria y los costos de atención a dichos pacientes.

Actualmente con las múltiples investigaciones realizadas a los anestésicos locales y la relevante necesidad de anestesia regional intratecal demostrada por los beneficios de la misma se ha demostrado que Ropivacaina es un anestésico local ideal, seguro y eficaz para la cirugía ortopédica de extremidades inferiores y adecuado para el control de dolor postoperatorio aunado a los alfa 2 agonistas como la dexmedetomidina el cual se pretende brindar un excelente control postoperatorio y brindar adecuadas condiciones a nuestros pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la calidad del Bloqueo sensitivo y motor al comparar Ropivacaina 0.75% + Dexmedetomidina en comparación con Ropivacaina 0.75% por vía subaracnoidea en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Comparar el tiempo de latencia para inicio de acción del anestésico local solo y aunado a $\alpha 2$ agonista.
2. Identificar si el anestésico local solo o en combinación con $\alpha 2$ agonista presenta mayor bloqueo sensitivo transoperatorio.
3. Identificar si el anestésico local solo o en combinación con $\alpha 2$ agonista presenta mayor bloqueo motor.
4. Identificar el tiempo de recuperación de ambos grupos.
5. Determinar cual de los dos grupos presenta menor bloqueo simpático.
6. Comparar índice de efectos secundarios de ambos grupos
7. Evaluar con cual de los dos grupos se requieren menor cantidad de analgésicos convencionales en el postoperatorio
8. Determinar cual de los dos grupos presenta mayor difusión y nivel sensorial en el espacio subaracnoideo.

HIPÓTESIS

La Ropivacaina al 0.75% + Dexmedetomidina por vía subaracnoidea en dosis única ofrecen mayor calidad al compararlo con Ropivacaina 0.75%, así como la disminución en los requerimientos de analgésicos convencionales en el periodo postoperatorio inmediato en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de miembros inferiores

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El tipo de estudio que se realizó fue prospectivo, causa-efecto, longitudinal y aleatorizado.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO:

Se estudio la población adulta, del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores y candidatos a anestesia regional intratecal.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN:

Pacientes adultos de ambos sexos, que fueron sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes en quienes se realice cualquier tipo de cirugía ortopédica de extremidades inferiores.

Pacientes que otorguen consentimiento para participar en el estudio.

Pacientes programados

Mayores de 18 años

Sexo: ambos géneros

Derechohabientes

Pacientes con estado físico de la ASA I-IV.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes en quien sea necesario la utilización de narcóticos e hipnóticos para complementar anestesia en periodo transanestesico.

Cambio de técnica anestésica

Choque hipovolémico

Reacciones de hipersensibilidad al fármaco administrado

Fallecimiento durante el transanestesico

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

Paciente pediátrico

Cirugía de urgencia

Pacientes con alteraciones de las pruebas de coagulación

Pacientes que no acepten participar en el estudio

Pacientes sometidos Anestesia General.

UBICACIÓN DEL ESPACIO TEMPORAL:

Durante 8 meses se realizó nuestro estudio en el periodo comprendido durante el mes de Noviembre del 2005 a Junio del 2006.

RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Previa autorización por el Comité local de investigación y firma del consentimiento informado y escrito por los pacientes (anexo I), Se realizó un estudio prospectivo de causa-efecto, longitudinal, aleatorizado en el cual se incluyeron 128 pacientes divididos en dos grupos cuyos criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes en quienes se realice cualquier tipo de cirugía ortopédica de miembros inferiores, pacientes que otorguen consentimiento para participar en el estudio, para cirugía electiva, con estado físico de el asa I-IV, programados, mayores de 18 años, ambos géneros, derechohabientes. Los criterios de no inclusión fueron: Paciente pediátrico, cirugía de urgencia, aquellos con alteraciones en las pruebas de coagulación, que no acepten participar en el estudio, o bien sometidos Anestesia General. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes en quien sea necesario la utilización de narcóticos e hipnóticos para complementar anestesia en periodo transanestésico, cambio de técnica anestésica, choque hipovolémico, Reacciones de hipersensibilidad al fármaco administrado, fallecimiento durante el transanestésico. Se dividieron a los pacientes en dos grupos, el grupo I llamado Ropivacaina y al grupo II se le designó Ropivacaina + Dexmedetomidina. En la noche previa a cirugía se realizó la visita preanestésica en el cual se asignó al grupo Ropivacaina al 0.75% como grupo R, y al grupo Ropivacaina 0.75% + Dexmedetomidina se le asigno grupo RD. Se les explicó a los pacientes en que consistía el estudio, todos los pacientes fueron programados para cirugía ortopédica de miembros pélvicos. En ninguno de los dos grupos se realizó medicación preanestésica.

Una vez en la sala de operaciones se canuló vena periférica con catéter 18-16, se instaló carga hídrica con sol Hartmann (10 ml/kg). Se realizó monitoreo no invasivo con EKG en DII continuo, Frecuencia Cardíaca, presión arterial y Oximetría de pulso.

Los datos se anotaron en la hoja de recolección de datos (anexo II).

Con el paciente en posición decúbito lateral con la extremidad inferior que no será intervenida en contacto con la mesa quirúrgica, se realizó asepsia y antisepsia de región lumbar se infiltró localmente en el espacio interespinoso L2-L3 con lidocaina simple al 2% 60 mg. Se abordó con aguja de Touhy 18 el espacio peridural identificándolo con prueba de pérdida de la resistencia Pitkin y posteriormente con aguja espinal Whitacre N. 25 a través de la aguja de Touhy se abordó el espacio intratecal hasta obtener líquido cefalorraquídeo y se administró el anestésico local de acuerdo al protocolo: Al grupo R se administraron 3 ml de Ropivacaina al 0.75 intratecalmente y al grupo RD se administraron 3 ml de ropivacaina 0.75% + Dexmedetomidina 6 mcg por la misma vía, posteriormente se instaló el catéter peridural en dirección cefálica el cual permaneció inerte; como una medida de seguridad en caso de ser necesaria su utilización tanto en el periodo transoperatorio como en el periodo postoperatorio.

Posterior a la administración de anestésico local fueron evaluados los parámetros hemodinámicos como presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno cada 5 minutos, así mismo se evaluó la escala de Bromage a los 0,15, 30, 60, 120, 190, 250, 300 y 320 minutos así mismo fue evaluado el bloqueo sensitivo a los 0,15, 30, 60, 120, 190, 250, 300 y 320 minutos, también evaluamos la analgesia postoperatoria a través de la Escala Verbal Análoga en la sala de recuperación a los 0, 30, 60, 90, 120, 160, 180 minutos. Fueron evaluados los efectos indeseables de los medicamentos como Bradicardia, vómito, hipotensión y náusea.

Finalmente se comparó el tiempo de latencia y la calidad tanto del bloqueo sensitivo como del bloqueo motor así como el tiempo de la recuperación del bloqueo motor y el horario de requerimientos de analgésicos convencionales en el periodo postoperatorio, así como la presencia de efectos adversos, en cada grupo de pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico fue realizado a través de Medidas de tendencia central y dispersión así como T de Student la diferencia de medias y Chi ²

RESULTADOS

Se estudiaron 128 pacientes con estado físico de la asa I-IV que fueron sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores, se dividieron en forma aleatoria en 2 grupos, en el grupo I se incluyeron 64 pacientes a quienes se les administró 22.5 mg (3ml) de Ropivacaina intratecal al 0.75%, en el grupo II se incluyeron a 64 pacientes a los que se les administró 22.5 mg (3ml) de Ropivacaina intratecal al 0.75% + 6 mcg de Dexmedetomidina intratecal. Siendo el anestésico local isobárico, el análisis estadístico se realizó comparando promedios entre ambos grupos y realizando prueba de T de Student.

En relación con la edad como se menciona en la tabla 1 se encontraron promedio de 51.73 ± 21.93 años para el grupo I y 58.73 ± 17.62 años para el grupo II que fue estadísticamente significativa ($P < 0.049$), como se observa en la grafica 1.

En el peso se encontró diferencia estadísticamente significativa con resultados mostrados en la tabla 1 de 70.54 ± 10.55 Kg. para el grupo I y 74.54 ± 10.93 para el grupo II, lo que estableció una diferencia de 4.0 con una $P < 0.037$, como se observa en la grafica 2.

Con referencia a la talla se reportan los siguientes resultados 160.65 ± 6.32 cm. para el grupo I y 160.31 ± 7.02 para el grupo II, como se muestra en la grafica 3, encontrándose diferencia de 0.34 la cual no fue significativa; como se observa en la tabla 1.

Como se muestra en la grafica 4, de acuerdo a sexo se encontró un porcentaje de 60.90% (39) femenino y 39.10% (25) masculino en el grupo I y 48.40% (31) femenino y 51.60% (33) masculino en el grupo II.

Los tipos de cirugía se agruparon en regiones anatómicas las cuales reportan en la grafica 5, con la siguiente distribución:

REGION ANATOMICA	N. CASOS ROPIVACAINA	N. CASOS ROPI/DEXME
PIE	12	7
TOBILLO	10	8
PIERNA	8	3
RODILLA	16	23
MUSLO	10	6
CADERA	8	17
TOTAL	64	64

Medimos el tiempo quirúrgico encontrando como resultado 135.85 ± 28.27 minutos para el grupo I y 160.39 ± 52.72 minutos para el grupo II con una diferencia de 24.54, que resulto estadísticamente significativa ($P < 0.01$)

En la grafica 6 se muestra el tiempo anestésico que fue cuantificado en minutos encontrando los siguientes resultados 195.15 ± 30.27 minutos en el grupo I y 217.89 ± 57.32 minutos para el grupo II, con diferencia de 22.74 la cual resulta estadísticamente significativa ($P < 0.006$).

En cuanto al tiempo de latencia de ambos grupos encontramos una diferencia de 3.31 lo que resulto estadísticamente significativo ($P < 0.001$) en relación con el grupo I con 10.01 ± 1.04 minutos comparado al grupo II de 6.70 ± 1.43 minutos como se observa en la grafica 7.

Se evaluó el inicio de bloqueo motor que fue cuantificado en minutos encontrando 5.71 ± 0.84 minutos para el grupo I y 9.79 ± 1.31 para el grupo II, con una diferencia de 4.08 la cual resulta estadísticamente significativa ($P < 0.001$), como se observa en la grafica 8.

Se valoró la extensión metamérica (difusión del anestésico) dando valor numérico al dermatoma, que fue el nivel mas alto alcanzado en forma ascendente por el anestésico local, donde se encontró nivel metamérico de 7.06 ± 1.06 para el grupo I y 4.68 ± 0.95 para el grupo II, con una diferencia de 2.38 metámeras lo que mostró una significativa estadística con una $P < 0.000$, como lo muestra la grafica y figura 9.

En cuanto al bloqueo simpático, se valoró en porcentaje la disminución de la tensión arterial y se dividieron en bloqueo

simpático menor al 10%, bloqueo simpático entre 10 y 20% y bloqueo simpático mayor del 20% en relación con la disminución en la tensión arterial tomando como referencia la basal, encontramos en el grupo I < 10 fue 98.4% (63), de 10-20 con 1.6% (1) y > 20 fue de 0% (0) y para el grupo II < 10 fue 95.3% (61), de 10-20 con 3.1% (2), y > 20 fue de 1.6% (1) grafica 10.

Se evaluó la recuperación del bloqueo motor en porcentaje (grafica 11) considerando la escala de Bromage, con Grado I el que presento 100% de inmovilidad de miembros pélvicos, Grado II con el 66% de inmovilidad (imposibilidad para doblar las rodillas), Grado III con el 33% (imposibilidad de levantar la pierna desde su articulación en la cadera) y Grado IV en el que puede mover perfectamente sus extremidades, reportando una recuperación más rápida en el grupo I con $42.8 \pm 16.34\%$ en relación con $54.28 \pm 24.05\%$ del grupo II, estadísticamente significativo con $P < 0.002$, con una diferencia de 11.48%.

En la grafica 12 se muestra la recuperación de bloqueo motor cuantificado en minutos encontrando 119.37 ± 13.34 minutos en el grupo I y con 239.29 ± 23.17 minutos en el grupo II, con una diferencia de 119.92 que fue estadísticamente significativa ($P < 0.0001$).

Medimos la recuperación de bloqueo sensitivo, fue cuantificado en minutos encontrando como resultado 183.67 ± 18.41 minutos para el grupo I y 323.56 ± 24.22 minutos para el grupo II con una diferencia de 139.89, lo que estableció diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.0001$), como se observa en la grafica 13.

En relación con la analgesia postoperatoria que se cuantificó en horas, según el requerimiento de analgésicos intravenosos convencionales desde la aplicación de la dosis de anestésico local intratecal (dosis única) encontrando que en el grupo I fue de 9.29 ± 1.03 horas y de 13.09 ± 1.64 horas en el grupo II, con una diferencia de 3.8, estadísticamente significativa ($P < 0.0001$), como lo muestra en la grafica 14.

En la grafica 15 clasifica el estado físico de la ASA I-IV con los siguientes porcentajes ASA I 32.8% (21), ASA II 42.2% (27), ASA III 18.8% (12) Y ASA IV 6.3% (4) para el grupo I y para el grupo II ASA I 18.8% (12), ASA II 43.8% (28), ASA III 31.1% (20), ASA IV 4.7% (4).

Se buscaron y se monitorizaron reacciones adversas de los anestésicos locales administrados como son náusea, vómito y bradicardia. Como se muestra en la grafica 16, la nausea y el vómito no se presentaron en ninguno de los pacientes de ambos grupos, Solamente reportamos disminución en el 10% de la frecuencia cardiaca con relación a la el ingreso en 25 pacientes (promedio de 41%) del grupo II ($P < 0.001$) como se muestra en la grafica 17.

Evaluamos los parámetros hemodinámicos como frecuencia cardiaca encontrando los siguientes resultados (grafica 18).

GRUPO	FC INICIAL	FC INTERMEDIA	FC FINAL
ROPIVACAINA	69	65	68
ROPI/DEXME	75	68	66

Con referencia a la monitorización de presión arterial media, se reportan los resultados mostrados en la tabla (grafica 19).

GRUPO	TAM INICIAL	TAM INTERMEDIA	TAM FINAL
ROPIVACAINA	113	100	101
ROPI/DEXME	116	103	105

Se evaluó la escala de Bromage a los 0,15, 30, 60, 120, 190, 250, 300 y 320 minutos así mismo fue evaluado el bloqueo sensitivo a los 0,15, 30, 60, 120, 190, 250, 300 y 320 minutos (grafica 20 y 21).

DISCUSIÓN

Van Kleef y cols,⁽²⁸⁾ usaron 3 ml de ropivacaina al 0.5% y 0.75% (15 y 22-5 mg) en pacientes de cirugía de extremidades inferiores obteniendo analgesia operatoria hasta metámera T12 durante 100 y 145 minutos respectivamente. La duración total de la analgesia y del bloqueo motor fue significativamente mayor con ropivacaina 0.75% (358 vs. 268 min.).

La dexmedetomidina es un nuevo agente agonista alfa 2 súper selectivo (1600: 1 alfa 2: alfa 1 respectivamente), siete veces más potente que la clonidina (droga patrón de este grupo), y de cinco a diez veces mayor que la que presentan compuestos como detomidina oxylazina ⁽²⁹⁾. Tiene acción sobre receptores no adrenérgicos con afinidad por compuestos imidazólicos, a través de los cuales ejerce parte de sus acciones como protección ante la isquemia cerebral, modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral y algunas de sus acciones cardiovasculares ^(30,31,32).

En 1974, Paalzow fue el primero en demostrar el efecto analgésico de la clonidina, habiendo sido ampliamente estudiada desde entonces. Clonidina ha sido empleada por vía oral, rectal, im, iv y a diferencia de dexmedetomidina son numerosos los estudios en los que se ha estudiado su empleo por vía epidural e intratecal. Los efectos analgésicos de dexmedetomidina por vía intraespinal han sido estudiados en animales de experimentación y poco se ha publicado ⁽³³⁾.

En los animales de experimentación como anfibios, monos, perros o ratas la administración de dexmedetomidina tanto por vía sistémica como intratecal produce respuestas que pueden ser identificadas como un efecto analgésico.

Brent A. ⁽³⁴⁾ Determino que la administración intratecal de un α 2 agonista como la dexmedetomidina produce antinocicepción en ratas así como Yaksh y cols lo determinaron. La existencia de los diferentes adrenoreceptores α 2 en la medula espinal revela la diferencia de la eficacia de la dexmedetomidina, cuando se co-

administra dicho fármaco los efectos antinociceptivos se elevan por lo tanto estos resultados sugieren que la dexmedetomidina produce antinocicepción por acción de los diferentes subtipos de $\alpha 2$ adrenoceptores de la medula espinal. Se determinó que la dexmedetomidina actúa de manera supra-aditiva para producir antinocicepción y tiene alta afinidad para $\alpha 2 A$ y relativa afinidad para $\alpha 2 C$.

En un estudio en ratas (aprobado por la Universidad de Chicago), se administraron 0.3-3 mcg de dexmedetomidina intratecalmente, no incrementó la latencia, solo ocasionó postración y sedación, cuando se administraron 10 mcg de dexmedetomidina observaron profunda sedación y presencia de movimientos espontáneos en la cola, sin haber deficiencias motoras o alteraciones en las pruebas motoras, como efectos cardiovasculares se presentó mínima o ausencia de hipotensión.

Sin embargo con la combinación de alguna técnica de Anestesia Regional mas la adición de un $\alpha 2$ agonista puede aumentar la incidencia de bradicardia e hipotensión significativa, aunque puede reducir los eventos de isquemia y complicaciones cardiovasculares, la combinación de un β -bloqueador y un $\alpha 2$ agonista aumentaría el riesgo de complicaciones⁽³⁵⁾.

Mark A.⁽³⁶⁾ Describe las técnicas intratecal y epidural en pacientes para cirugía cardíaca, mientras aumenta la popularidad es extremadamente controversial, sin embargo la clara idea entre “adecuado” y “alta calidad” de la analgesia postoperatoria provee una estabilidad a los pacientes posterior a la cirugía cardíaca, el beneficio potencial entre las técnicas intratecal y epidural incluye adecuada analgesia postoperatoria, atenuación del stress y una simpatectomía torácica-cardíaca. Sin embargo las claras deficiencias de la literatura son las que prohíben el análisis definitivo sobre riesgo-beneficio en las técnicas intratecal y peridural, siendo clara la analgesia postoperatoria aun con los riesgos asociados a la técnica. El autor describe a los $\alpha 2$

agonistas que se pueden administrar intratecalmente, sin embargo los anestésicos locales pudieran tener efectos electrofisiológicos y depresión miocárdica. La aplicación de la analgesia intratecal para cirugía cardíaca fue inicialmente reportada por Matheus y Abraham ⁽³⁷⁾ en 1980. Los anestesiólogos indican al menos el 8% de la práctica anestesiológica incorporar técnicas intratecales dentro de la cirugía cardíaca en adultos ⁽³⁸⁾. Lena et al ⁽³⁹⁾ examinaron el uso de $\alpha 2$ agonista (clonidina) intratecal más morfina, resultando proveer de una mayor analgesia postoperatoria que administrando únicamente morfina intratecal, para la extubación temprana posterior a cirugía cardíaca.

Otro estudio realizado por M. Xu ⁽⁴⁰⁾ quien administró 3 mcg de Dexmedetomidina en ratas observó que en el Locus Cereus provocaba una alta supresión de la actividad locomotora habiendo una prolongación de la latencia, así como una elevada antinocicepción y efectos hipnóticos importantes.

P Talke ⁽⁴¹⁾ administró dexmedetomidina intratecal en ratas con dosis de 0.5 mcg; 2.5 mcg y 12 mcg y colocó un electrodo para electromiografía encontrando que con 2.5 mcg había una sedación moderada y con 12 mcg estuvieron dormidas, la locomoción espontánea disminuyó a los 0-5 minutos posterior a la administración de dexmedetomidina. Los $\alpha 2$ agonistas intratecales inducen a un decremento de la actividad en la electromiografía, los estudios han mostrado que no se conoce el efecto directo sobre los $\alpha 2$ agonistas con la actividad neuromuscular o actividad motora. Duncan ⁽⁴²⁾ refiere en su reporte a los $\alpha 2$ agonistas como dexmedetomidina con propiedades antagónicas a la hipersensibilidad, utilizó dexmedetomidina de 0.1-10 mcg/kg intratecal obteniendo efectos de antinocicepción y un efecto pico entre 30 y 90 minutos posterior a la administración intratecal, la dexmedetomidina es más potente contra alodineas, siguiendo el daño agudo por efecto antinocicepción. Los $\alpha 2$ agonistas intratecales son responsables de los efectos anestésicos principalmente localizados en las terminales (sustancia p) contenidas en las neuronas aferentes en

la medula espinal de las ratas ⁽⁴³⁾. La dexmedetomidina es de 8 a 40 veces mas potente de los $\alpha 2$ agonistas y provee excelente analgesia cuando se administra intratecalmente ⁽⁴⁴⁾.

El objetivo primario de la investigación fue estudiar los efectos transanestésicos y postoperatorios de la Ropivacaina al 0.75% en comparación con Ropivacaina al 0.75% + Dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de extremidades inferiores, administrando 3ml de solución isobàrica (libre de glucosa) en el espacio intratecal con cada uno de los grupos y en uno de ellos se administro Dexmedetomidina intratecalmente, para comparar la farmacocinética y farmacodinamia de ambos así como costo beneficio dentro de la población del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, debido a que la Ropivacaina ha sido ampliamente utilizada por esta vía por su costo y por ser un fármaco con el que se cuenta actualmente.

Los resultados obtenidos en los dos grupos en relación con la edad se presentaron e acuerdo a la prevalencia de las patologías quirúrgicas en la población mexicana.

Aunque se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación con el peso y este hecho podría estar a favor de la mejor capacidad como anestésico local para la Ropivacaina, y esto no se considero como variable en el trabajo y probablemente podría ser motivo de otro análisis posterior ya que no ha sido reportada previamente. Se pudiera establecer en un futuro una dosis ponderal de acuerdo al peso y la talla; aunque habitualmente la dosis administrada al espacio intratecal de los anestésicos locales se calcula por volumen y numero de métameras a bloquear tomando en cuenta la baricidad del anestésico y la postura que guarda el paciente al momento de su administración.

Nosotros encontramos diferencia significativa en la difusión de Ropivacaina + Dexmedetomidina siendo menor con Ropivacaina. Un parámetro importante el cual no ha sido mencionado en estudios anteriores, (únicamente se ha comentado la analgesia

operatoria con ropivacaina), es que los requerimientos de analgésicos intravenosos convencionales los cuales presentaron una diferencia en horas significativa para el grupo de Ropivacaina + Dexmedetomidina, lo que representa utilidad relevante en nuestro hospital porque disminuye la aplicación de drogas intravenosas en el periodo postoperatorio y favorece la recuperación de la función al mantener sin dolor al paciente. Otra ventaja importante es la disminución de los costos por un menor consumo de analgésicos intravenosos así como de la estancia intrahospitalaria.

Se menciona que la analgesia residual se debe a la baja liposolubilidad de Ropivacaina y que quizá esta sea la causa de que la droga penetre más lentamente y permanezca un largo periodo de tiempo en las fibras mielinicas tipo A en comparación a la mayor liposolubilidad de otros anestésicos locales.

En nuestro trabajo a diferencia de otros realizados con Dexmedetomidina por esta misma vía, solo se presento disminución en la frecuencia cardiaca sin llegar a la bradicardia, la cual no presenta importancia clínica, sin presentarse nausea, vómito, cefalea y/0 síntomas neurológicos.

En nuestra serie encontramos que la recuperación del bloqueo motor fue mas pronta con Ropivacaina que con Ropivacaina + Dexmedetomidina presentando diferencia significativa.

De Kock et al ⁽⁴⁵⁾ y cols utilizaron 8 mg de ropivacaina intratecal sola adicionada con clonidina 15 y 75 mcg, reportando que ropivacaina sola produce bajo bloqueo sensitivo y motor (132±38 min. y 110±35 min.). Ropivacaina 8 mg y 75 mcg de clonidina producen significativamente mayor bloqueo sensitivo y motor (195±40 min. Y 164±38 min.) Sin embargo esto fue asociado a efectos sistémicos como sedación e hipotensión. Ropivacaina 8 mg con 15 mcg de clonidina no prolongan el bloqueo sensitivo ni motor, pero tiene buena calidad transoperatoria sin asociación con efectos sistémicos. Este mismo autor reporta también bloqueo sensitivo y motor significativamente menor con ropivacaina al 0.50% en comparación con Bupivacaina al 0.5% y significativamente mayor con la combinación de ropivacaina al

0.50% con clonidina intratecal y mencionando efectos secundarios tanto en la presión arterial como de sedación, probablemente por la asociación con clonidina.

Koinig et al ⁽⁴⁶⁾. Mencionan la utilización de ropivacaina al 0.25% y al 0.50% en comparación con Bupivacaina al 0.25% intratecal en pacientes pediátricos sometidos a reparación de hernia inguinal, reportando la utilización de dosis por kilo de peso; así también mencionan que ropivacaina al 0.50% fue mas efectiva en relación con la duración de la analgesia.

En conclusión se puede comentar que Ropivacaina con Dexmedetomidina fue mejor que únicamente Ropivacaina en el presente estudio.

CONCLUSIONES

La técnica de anestesia regional intratecal presenta como ventajas la rapidez en la instalación y menor bloqueo simpático, con excelente anestesia operatoria y analgesia postoperatoria.

La adición de dexmedetomidina a la Ropivacaina mostró mayor eficacia en nuestro grupo de pacientes en comparación al grupo que únicamente se les administró Ropivacaina, se encontró mayor duración de la analgesia y sin efectos hemodinámicos.

Es necesario continuar realizando trabajos con ropivacaina por esta vía en otro tipo de cirugía, ya que los resultados encontrados hasta el momento se reportan satisfactorios por lo que se debe considerar su utilización en cirugía de abdomen.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE ESTUDIO

Acepto participar en el protocolo de estudio, en donde se me informa y se explica de los procedimientos a realizar, así como los fármacos que serán utilizados y las probables complicaciones de los mismos.

Se anexa formato de consentimiento informado del servicio de anestesiología del Hospital Central Norte de Pemex.

ATENTAMENTE

FECHA: _____

NOMBRE Y FIRMA

ANEXO 2

REGISTRO ANESTESICO

FECHA: _____ NUMERO CONSECUTIVO: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ TALLA _____

ASA (1) (2) (3) (4)

DIAGNOSTICO: _____

CIRUGIA PROGRAMADA: _____

CIRUGIA REALIZADA: _____

TIEMPO QUIRURGICO: _____

MEDICAMENTO UTILIZADO: ROPIVACAINA (1)
ROPIVACAINA + DEXMEDETOMIDINA (2)

VOLUMEN: _____ HORA: _____

NIVEL DE ABORDAJE: PREFERENTEMENTE L2-L3: _____

TIEMPO DE LATENCIA (min.): _____

INICIO DE BLOQUEO SENSITIVO (min): _____

BLOQUEO SENSITIVO: SUFICIENTE () INSUFICIENTE ()

INICIO DE BLOQUEO MOTOR (min): _____

EXTENSION METAMERICA: _____

BLOQUEO SIMPATICO

MENOR DEL 10% ()

ENTRE 10-20 % ()

MAYOR DEL 20% ()

TIEMPO ANESTESICO (min): _____

BLOQUEO MOTOR (BROMAGE):

100% () 66% () 33% () 0% ()

RECUPERACION DE BLOQUEO MOTOR (min): _____

RECUPERACION DE BLOQUEO SENSITIVO (min): _____

EFFECTOS SECUNDARIOS:

NAUSEA ()

VOMITO ()

HIPOTENSION ()

BRADICARDIA (MENOR DEL 10% DE LA BASAL) ()

OTRO: _____

REQUIRIO ANALGESICOS CONVENCIONALES

SI () NO () TIEMPO EN HRS: _____

TIPO: _____

ANESTESIOLOGO: _____

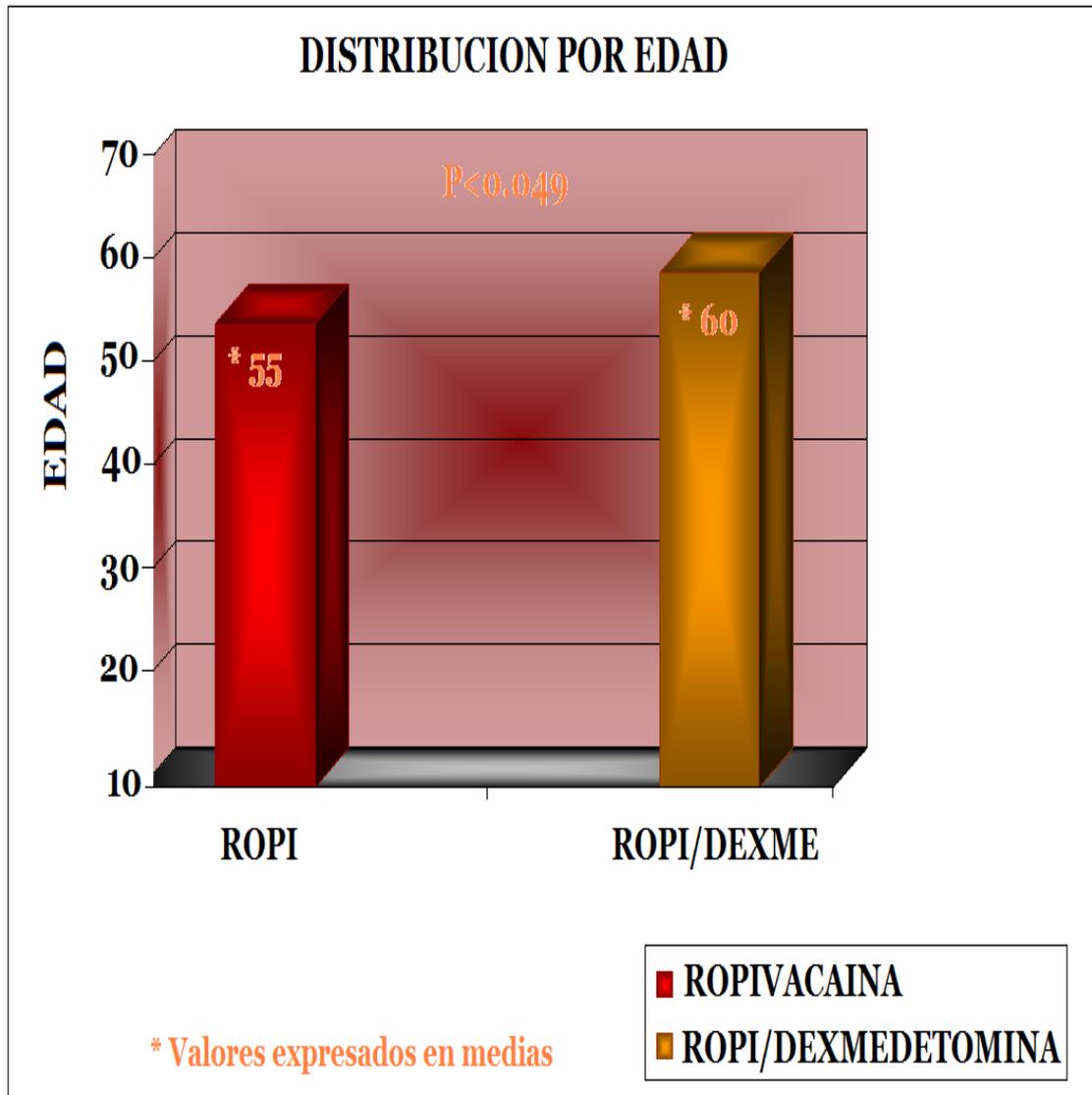
TABLA 1.

DATOS DEMOGRAFICOS

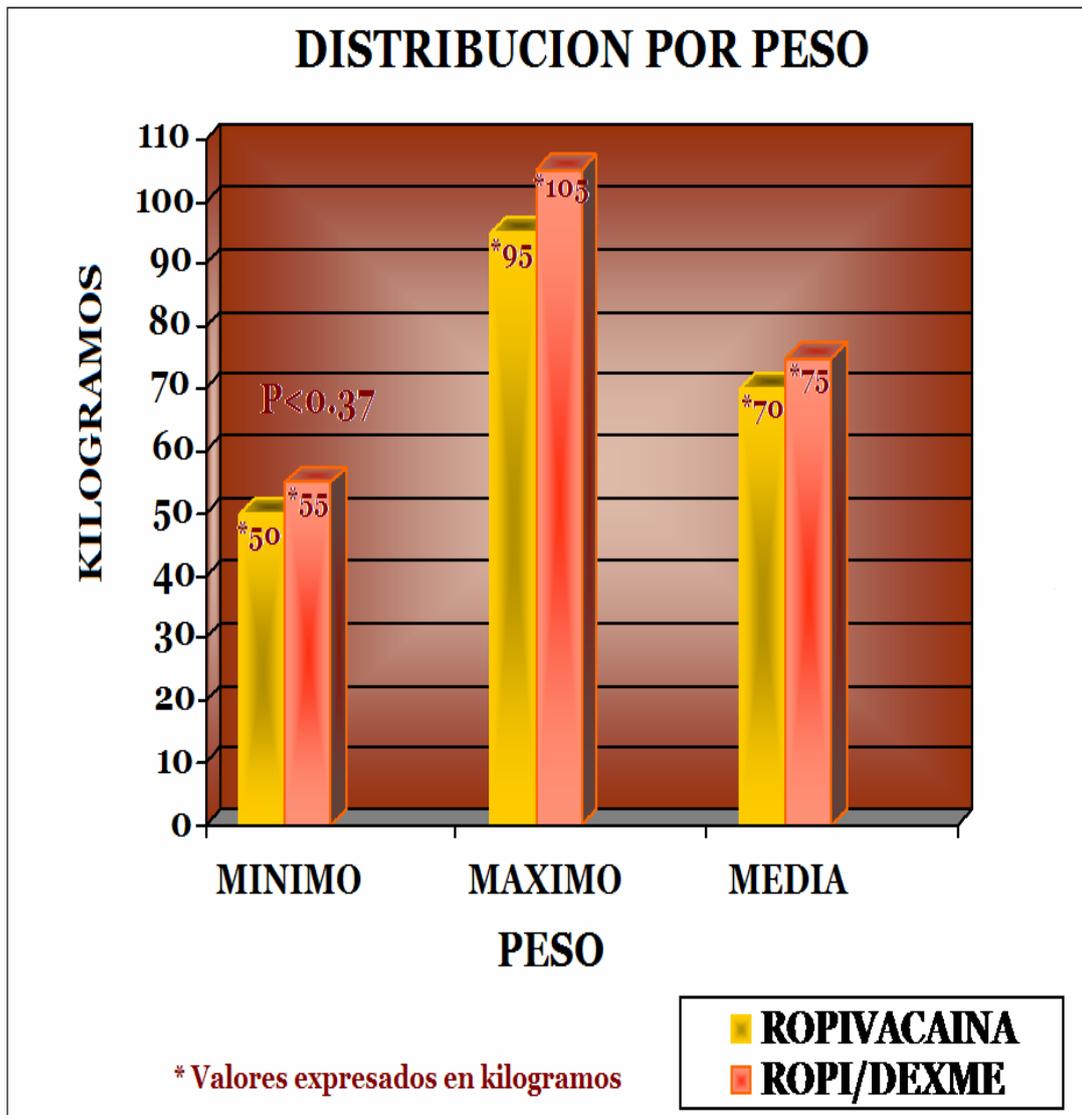
VARIANTE	ROIIVACAINA	ROI/DEXME	VALOR P
EDAD	51.73 ± 21.93	58.73 ± 17.62	* P<0.049
PESO	70.54 ± 10.55	74.54 ± 10.93	* P<0.037
TALLA	160.65 ± 6.32	160.31 ± 7.02	P<0.772

**Valores expresados en medias y Desviación Standard, Se considero
* P< 0.005 estadísticamente significativo.**

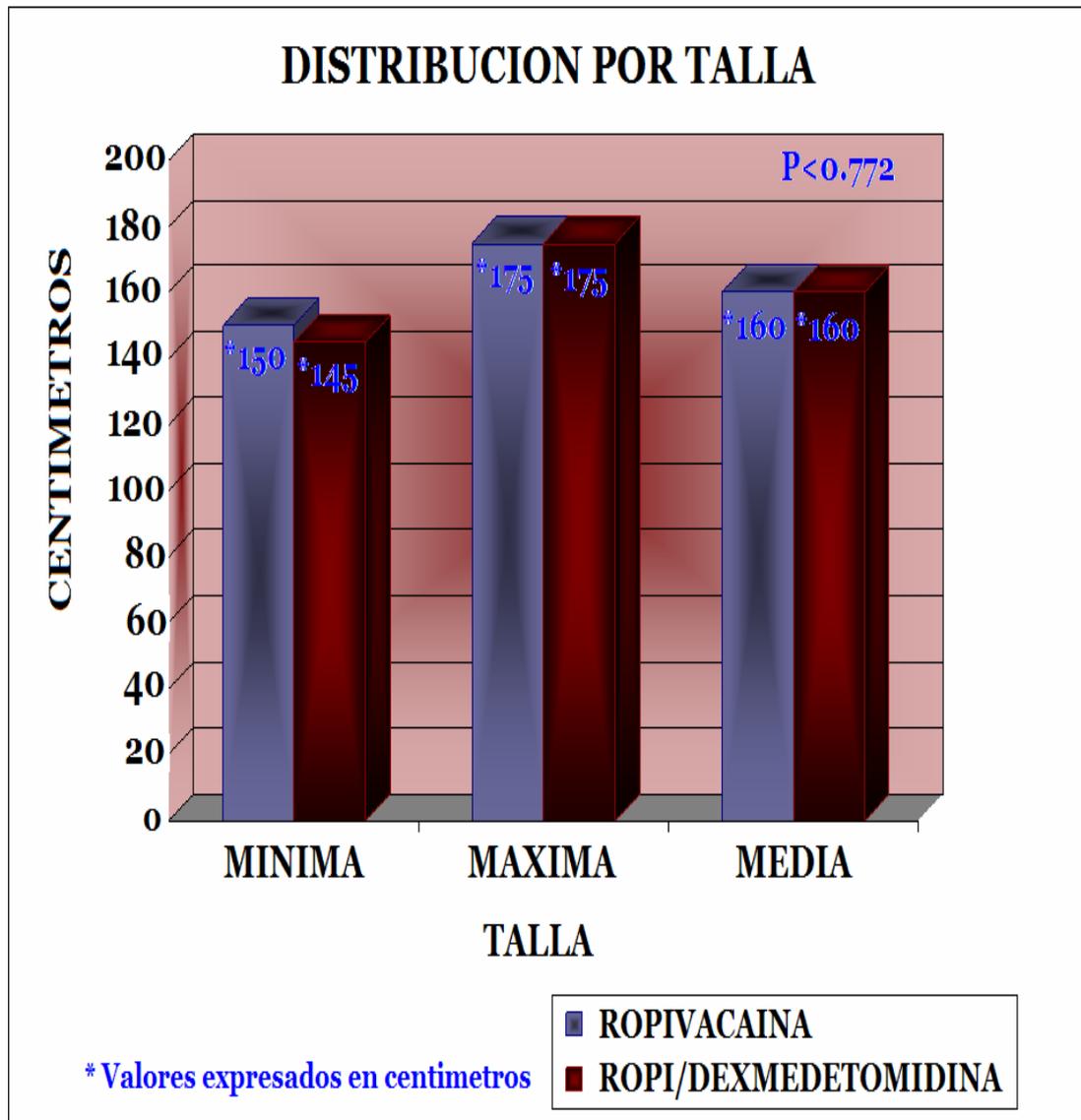
GRAFICA 1



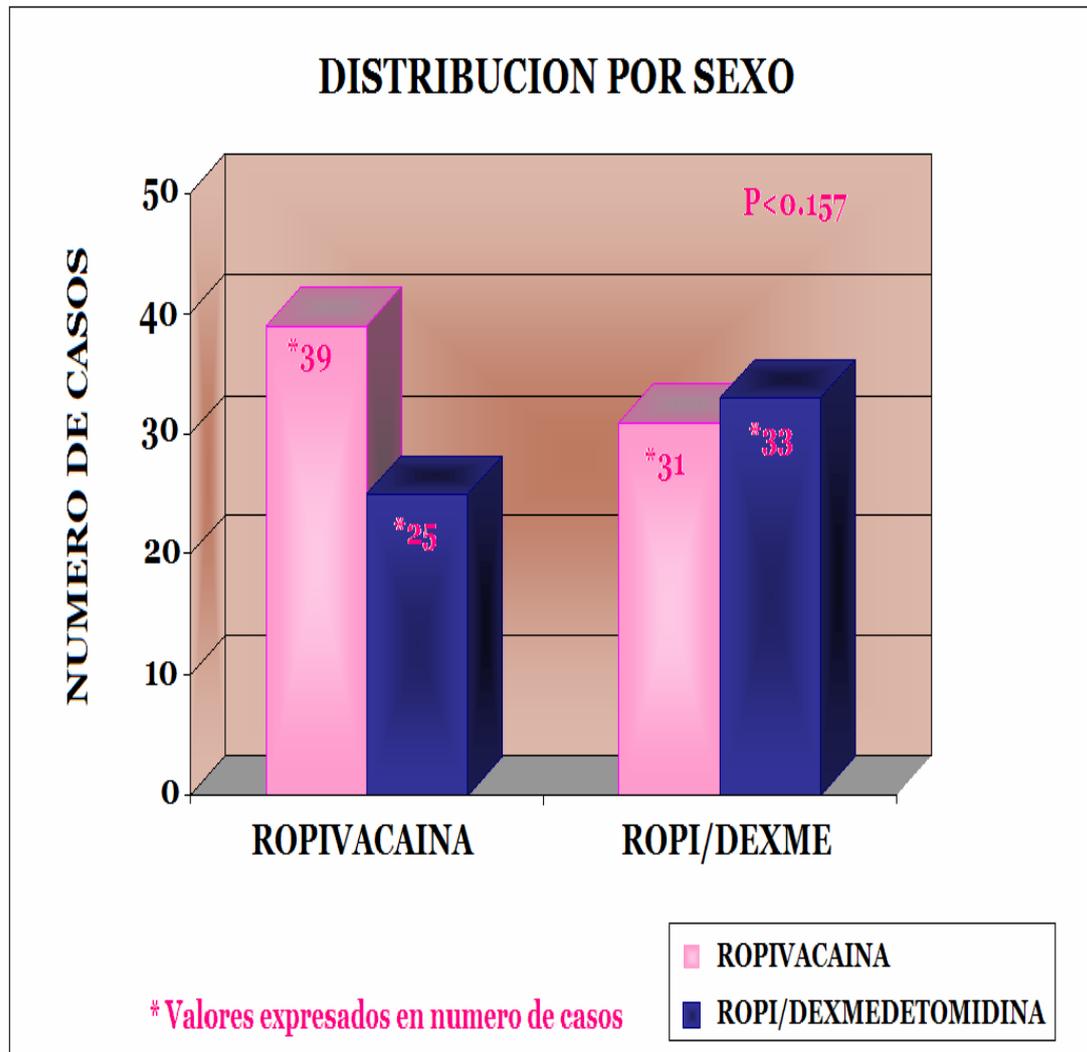
GRAFICA 2



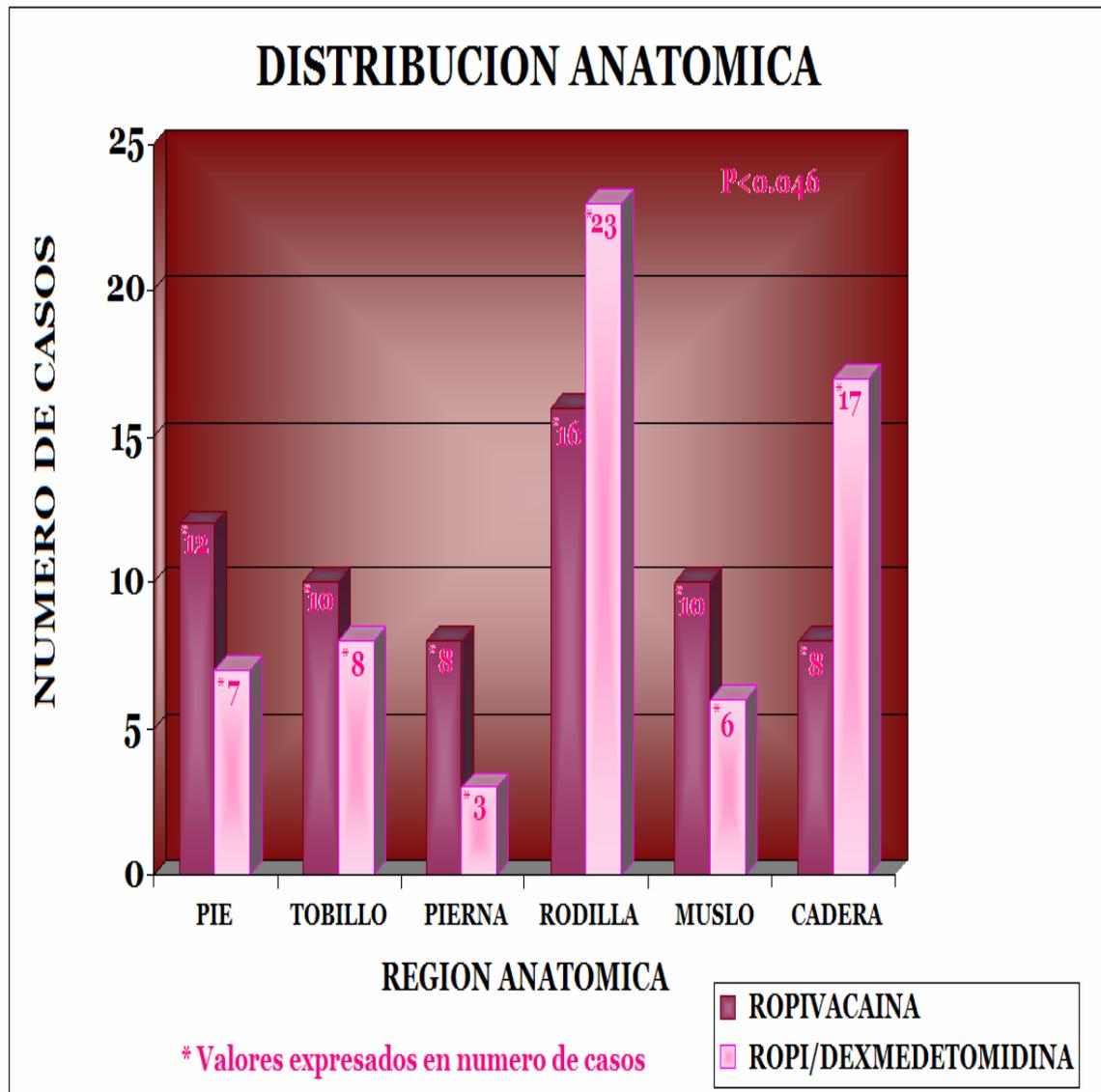
GRAFICA 3



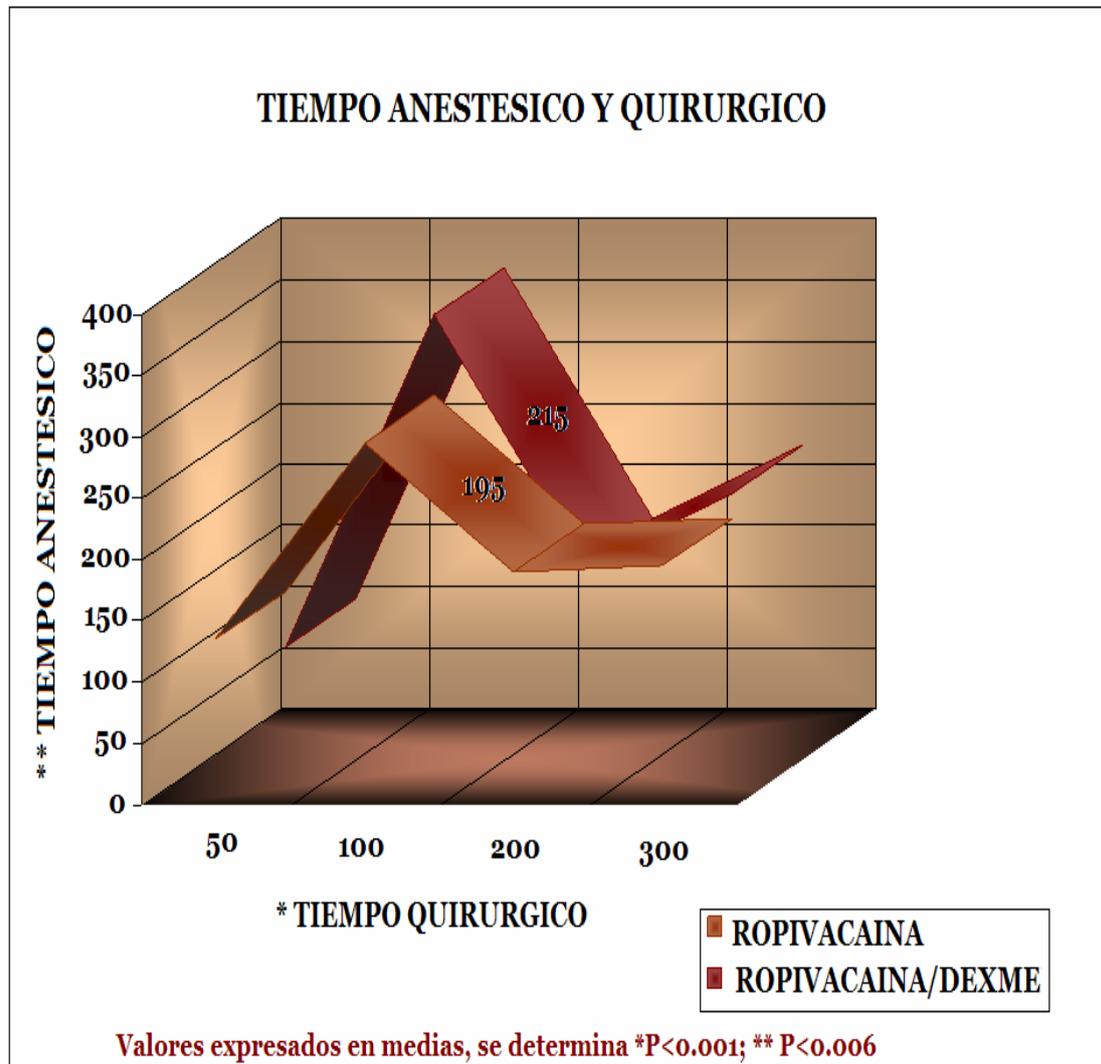
GRAFICA 4



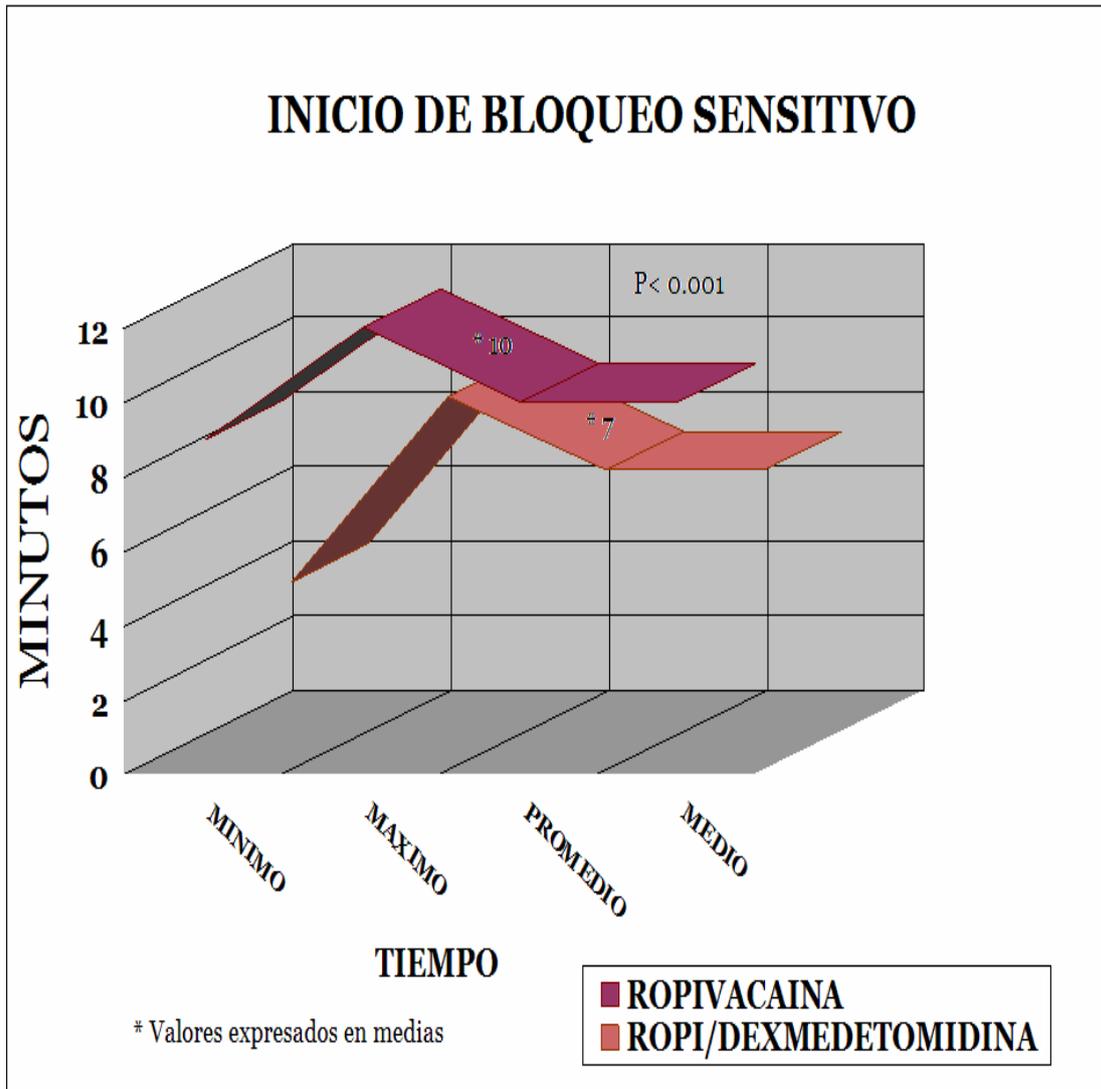
GRAFICA 5



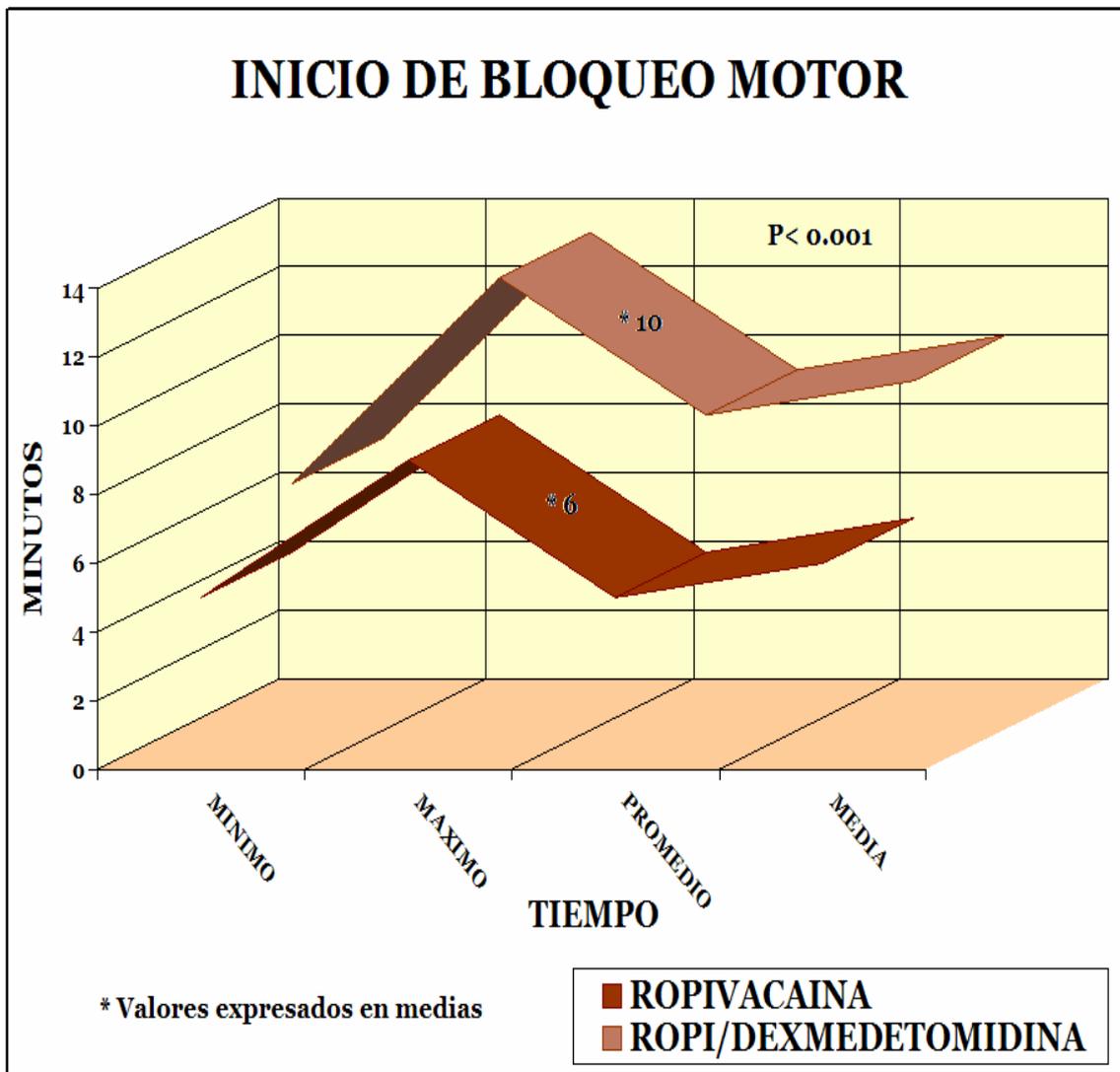
GRAFICA 6



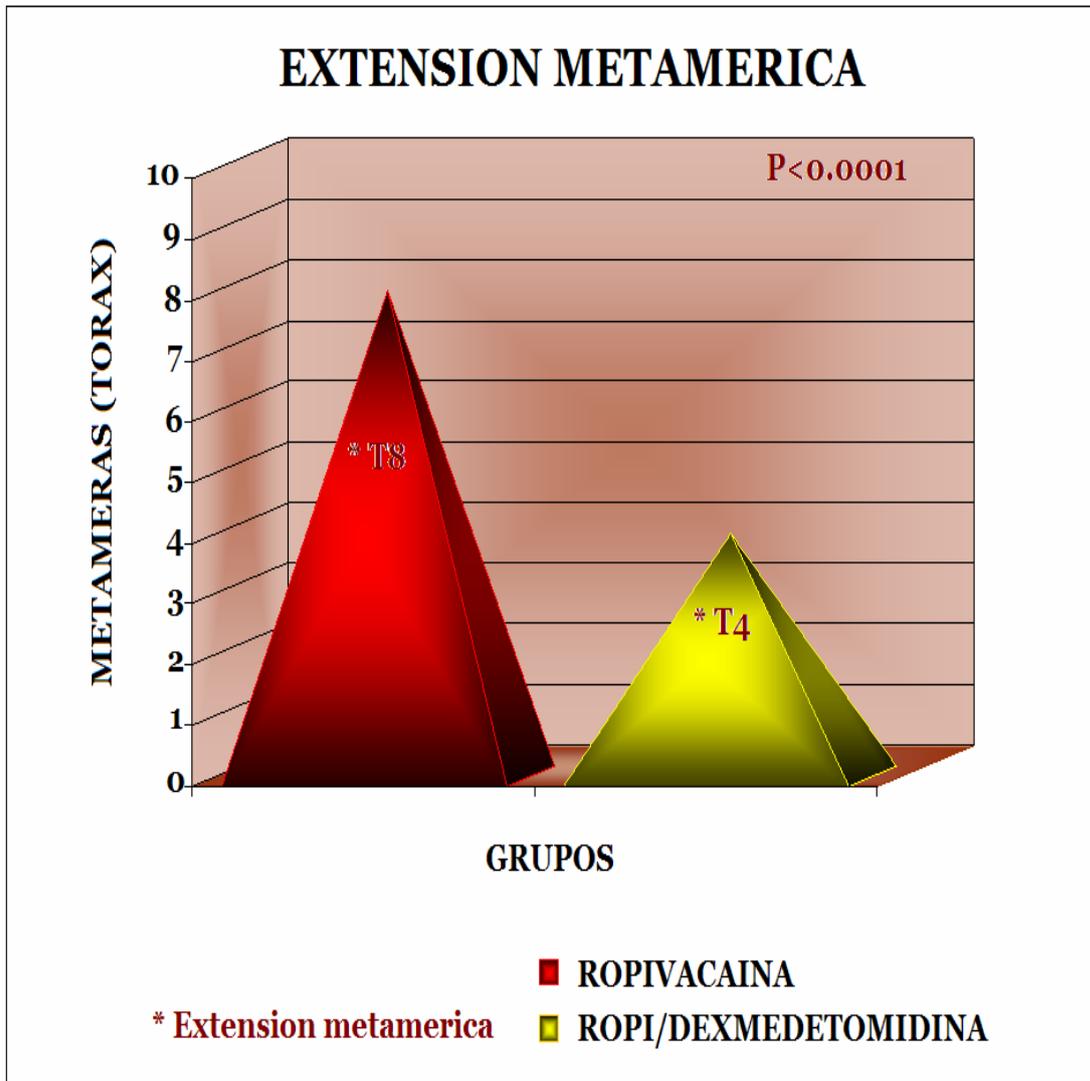
GRAFICA 7



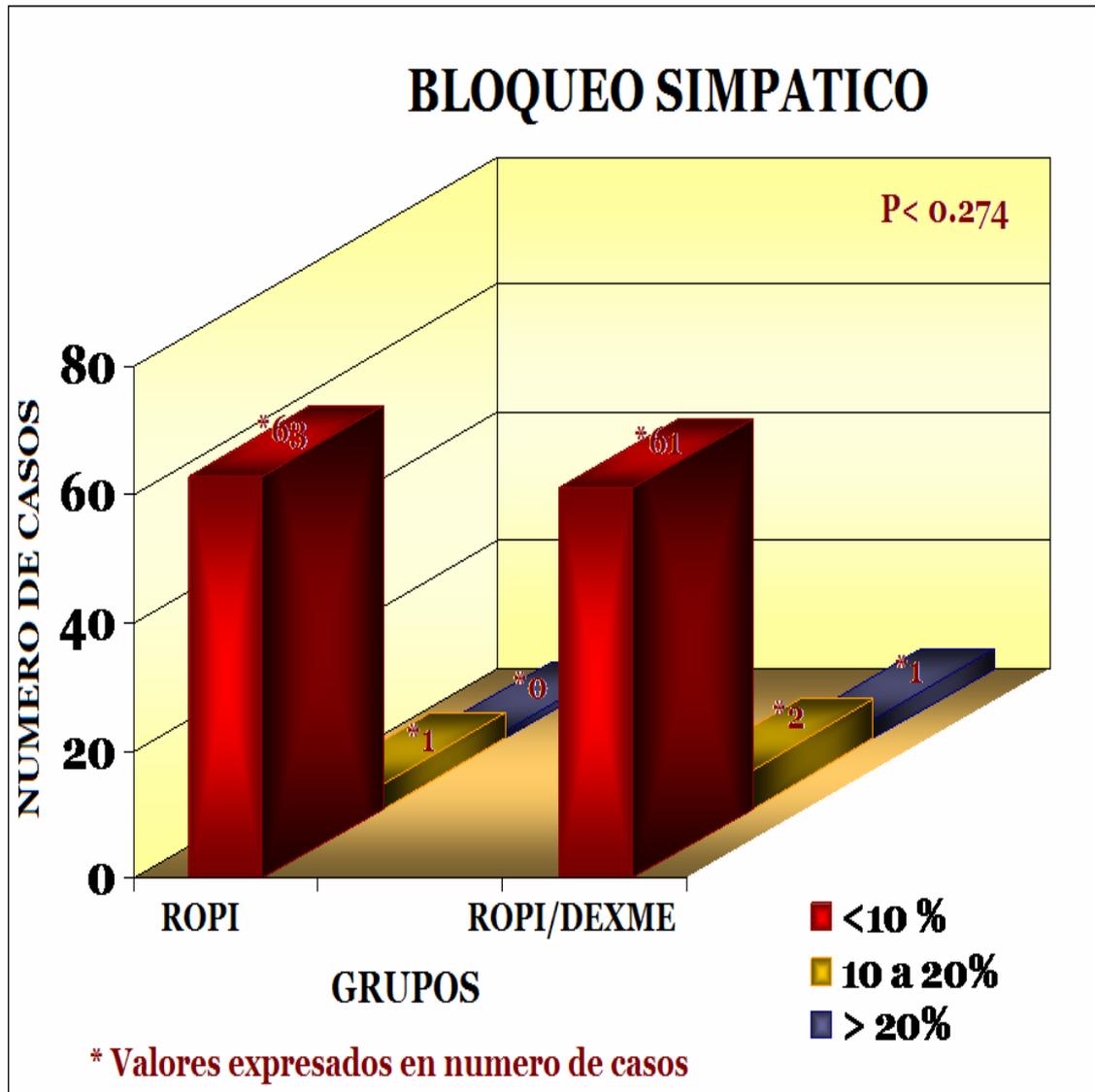
GRAFICA 8



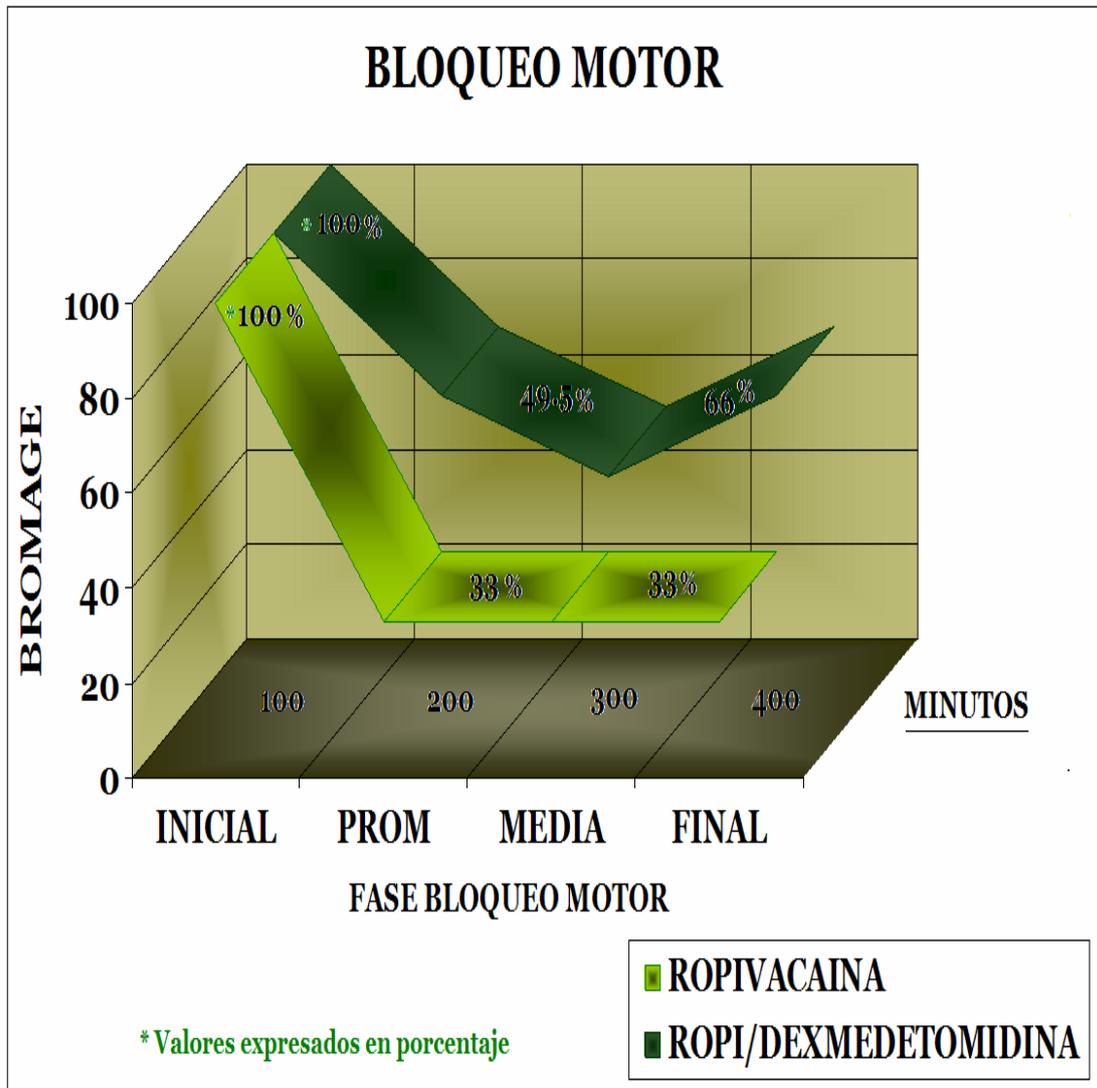
GRAFICA 9



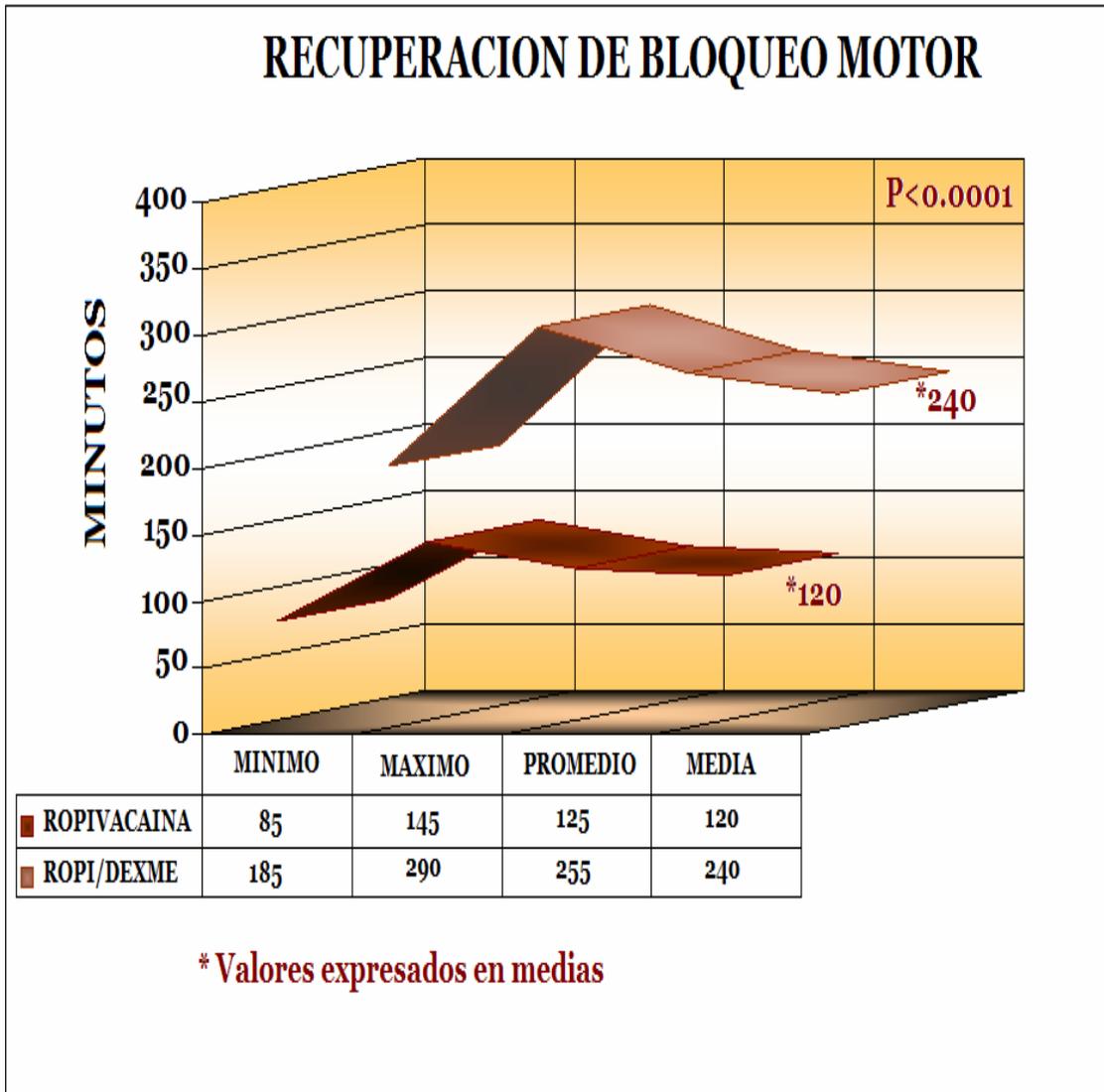
GRAFICA 10



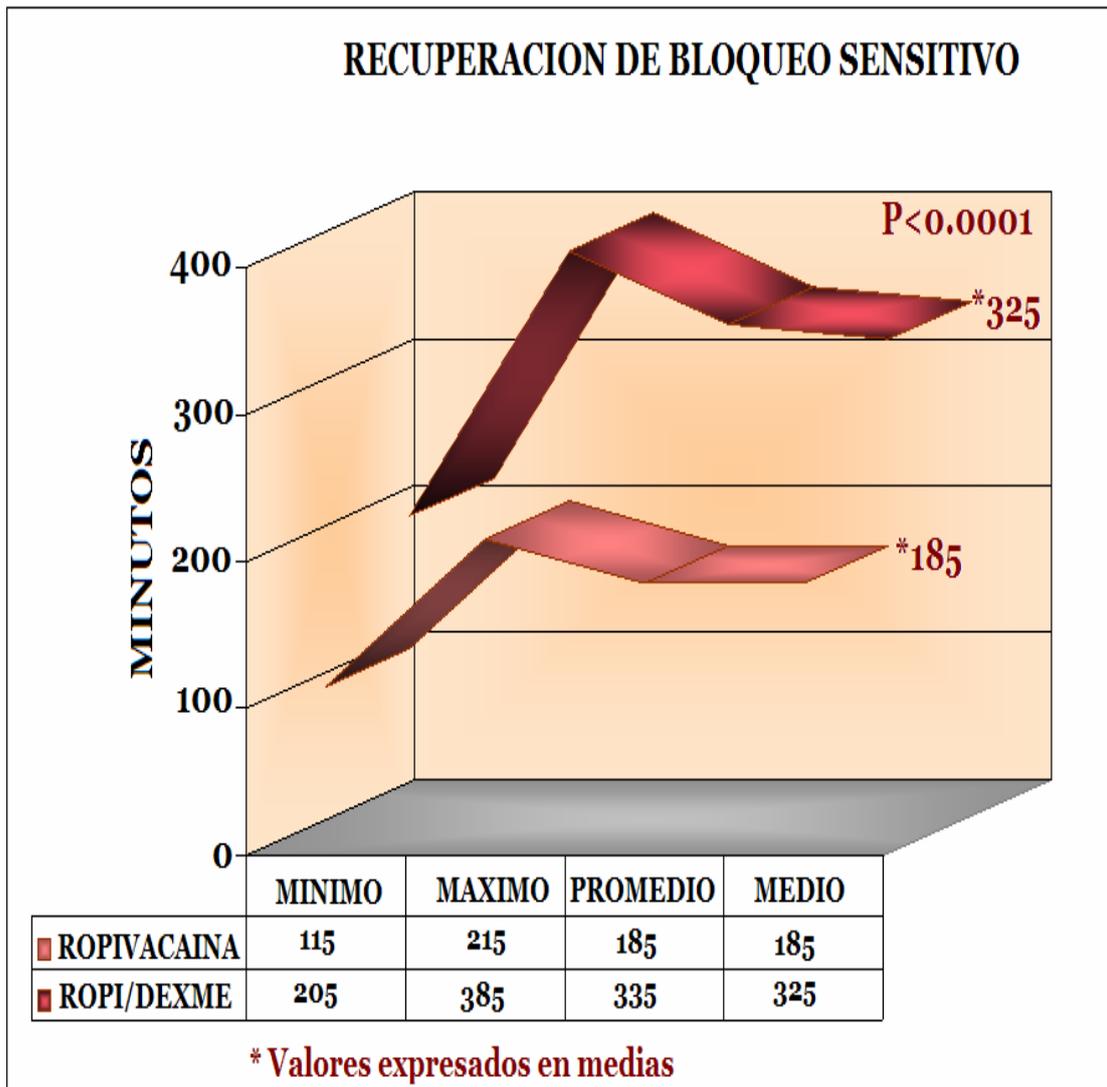
GRAFICA 11



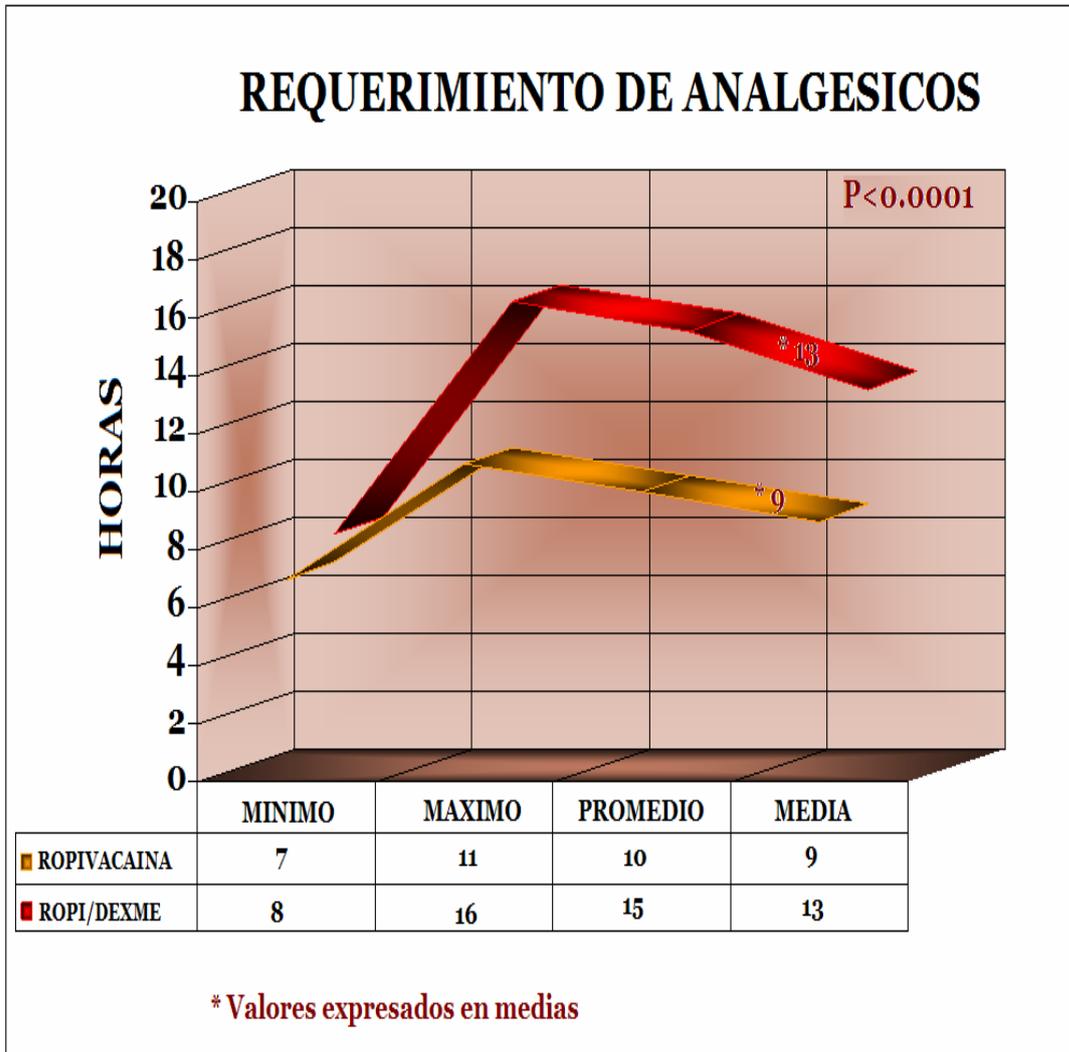
GRAFICA 12



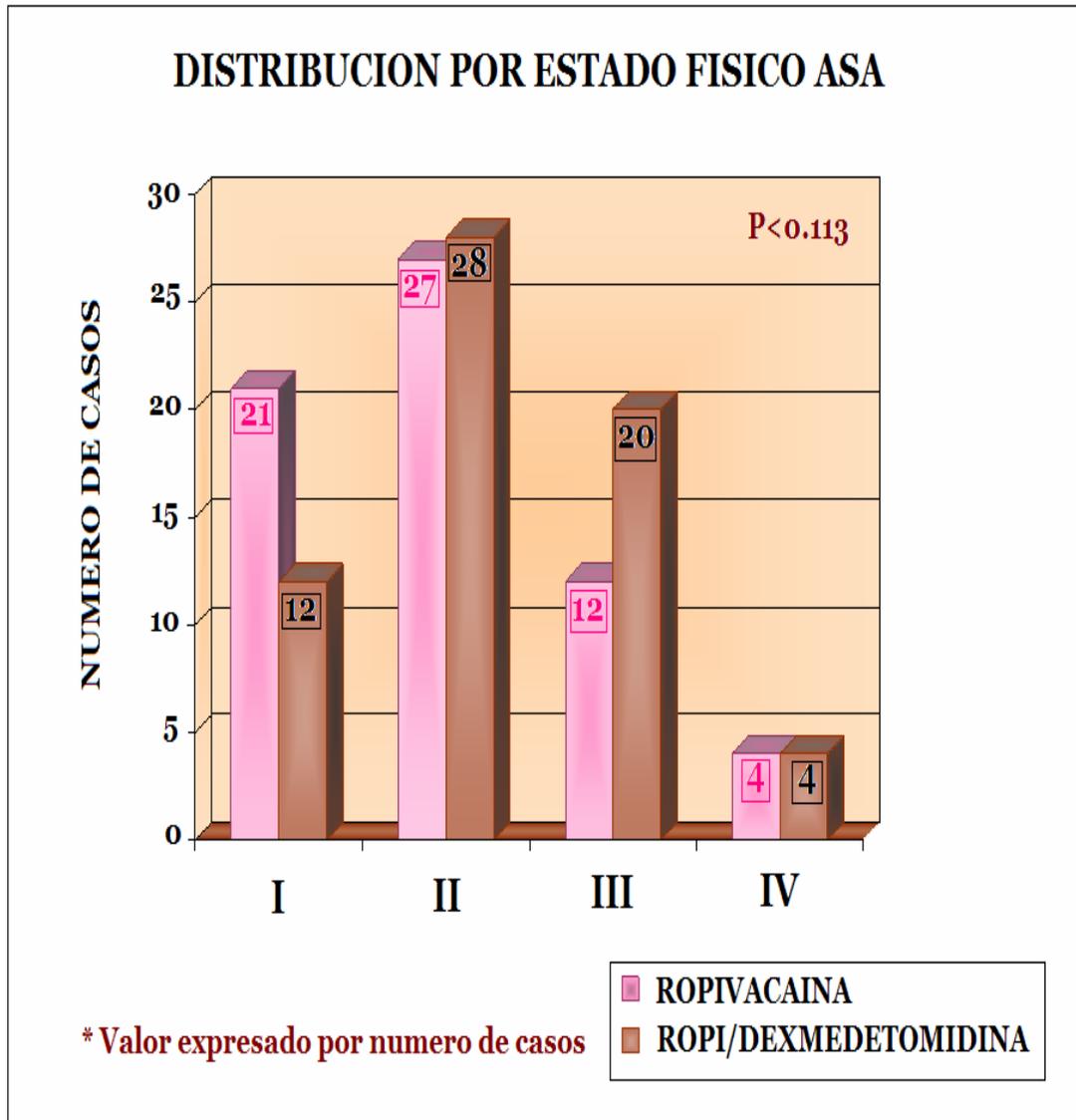
GRAFICA 13



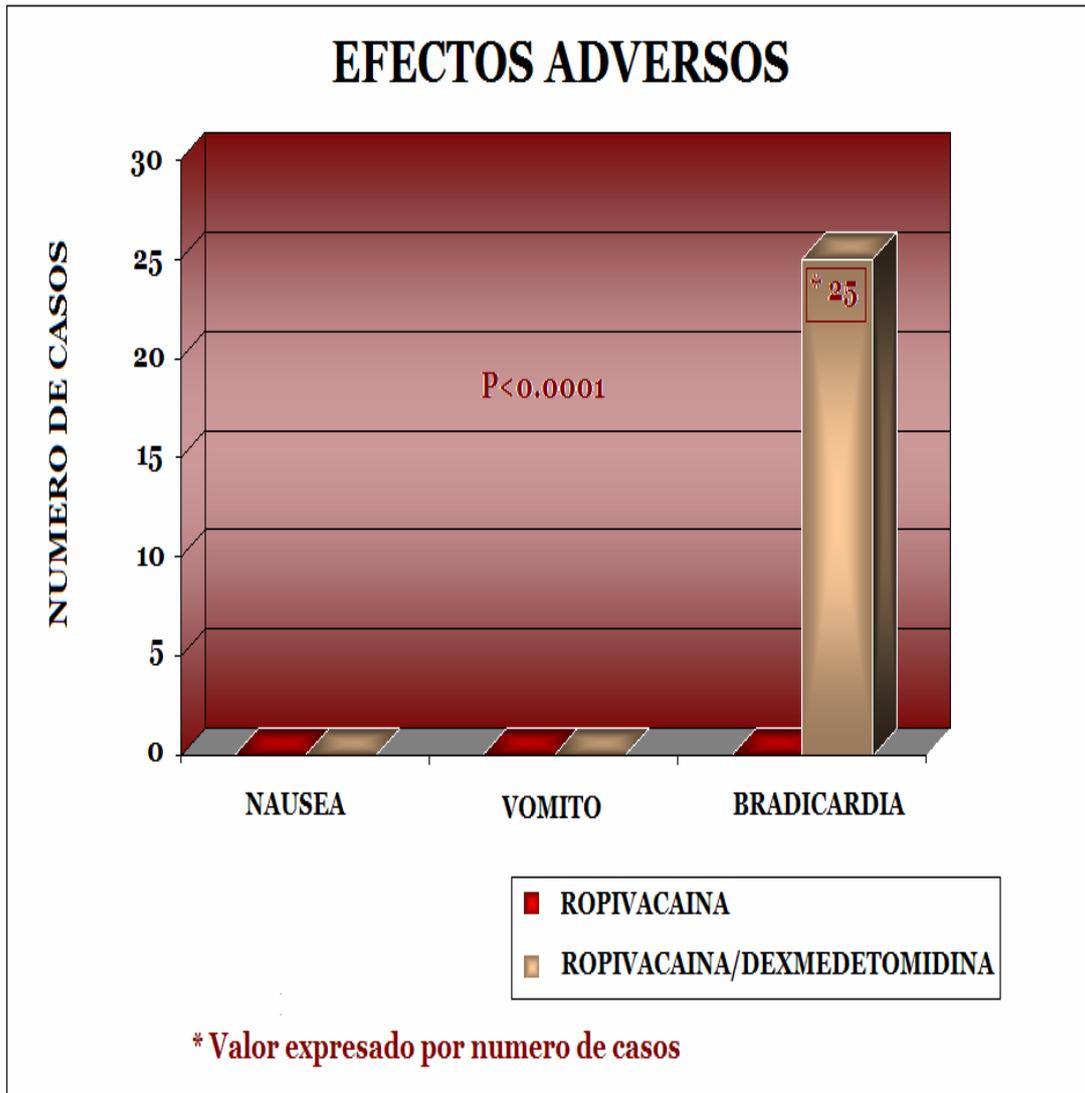
GRAFICA 14



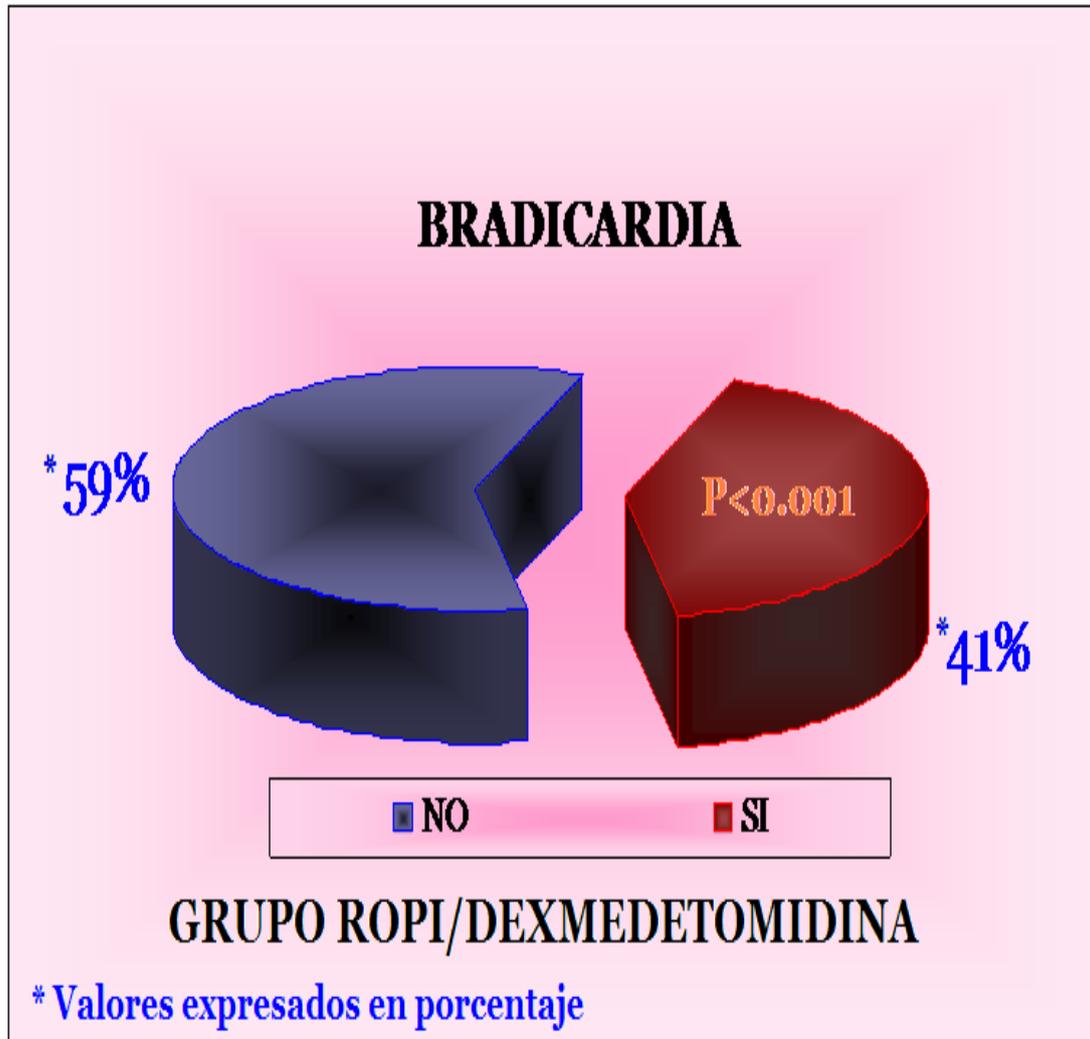
GRAFICA 15



GRAFICA 16



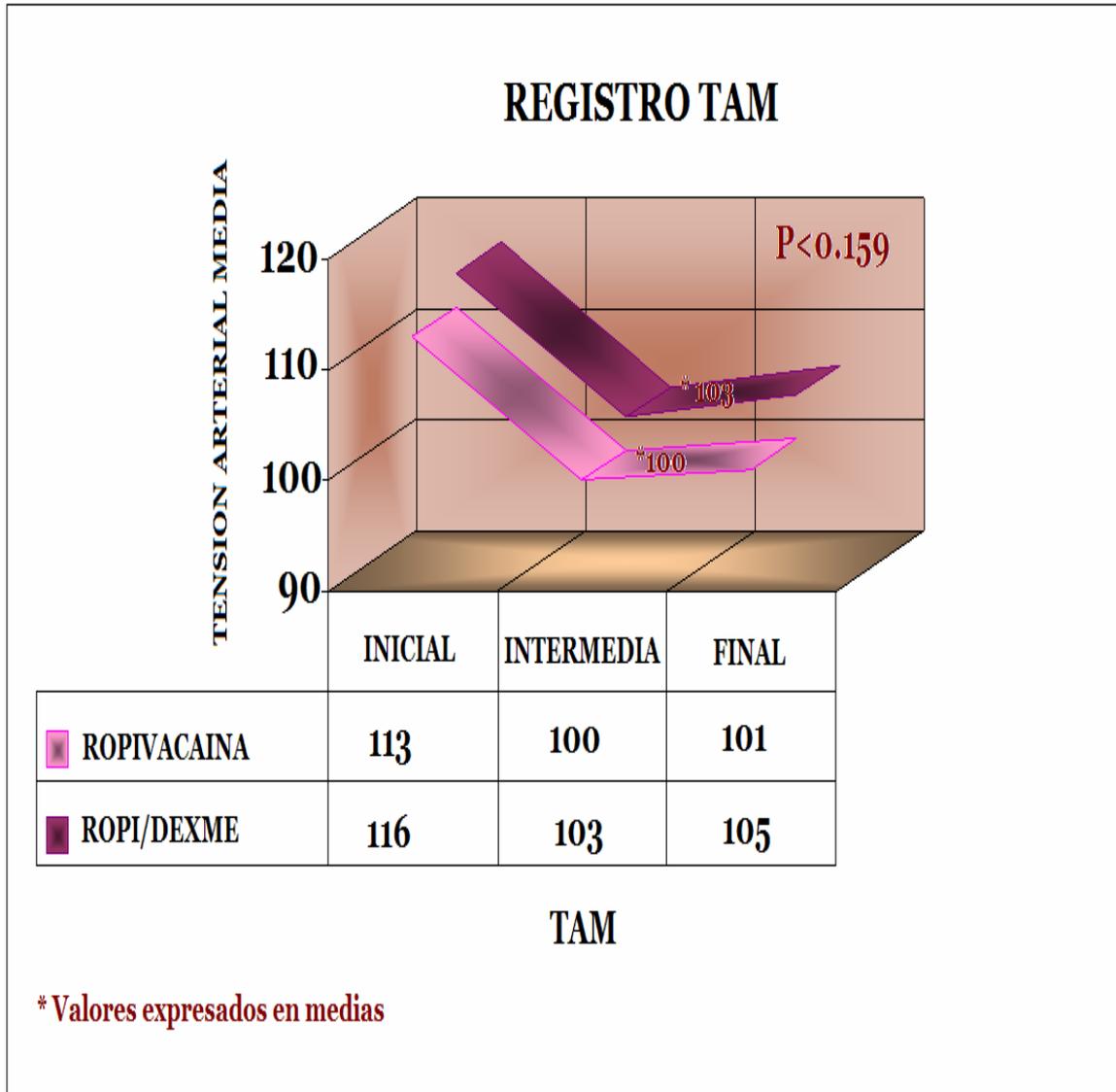
GRAFICA 17



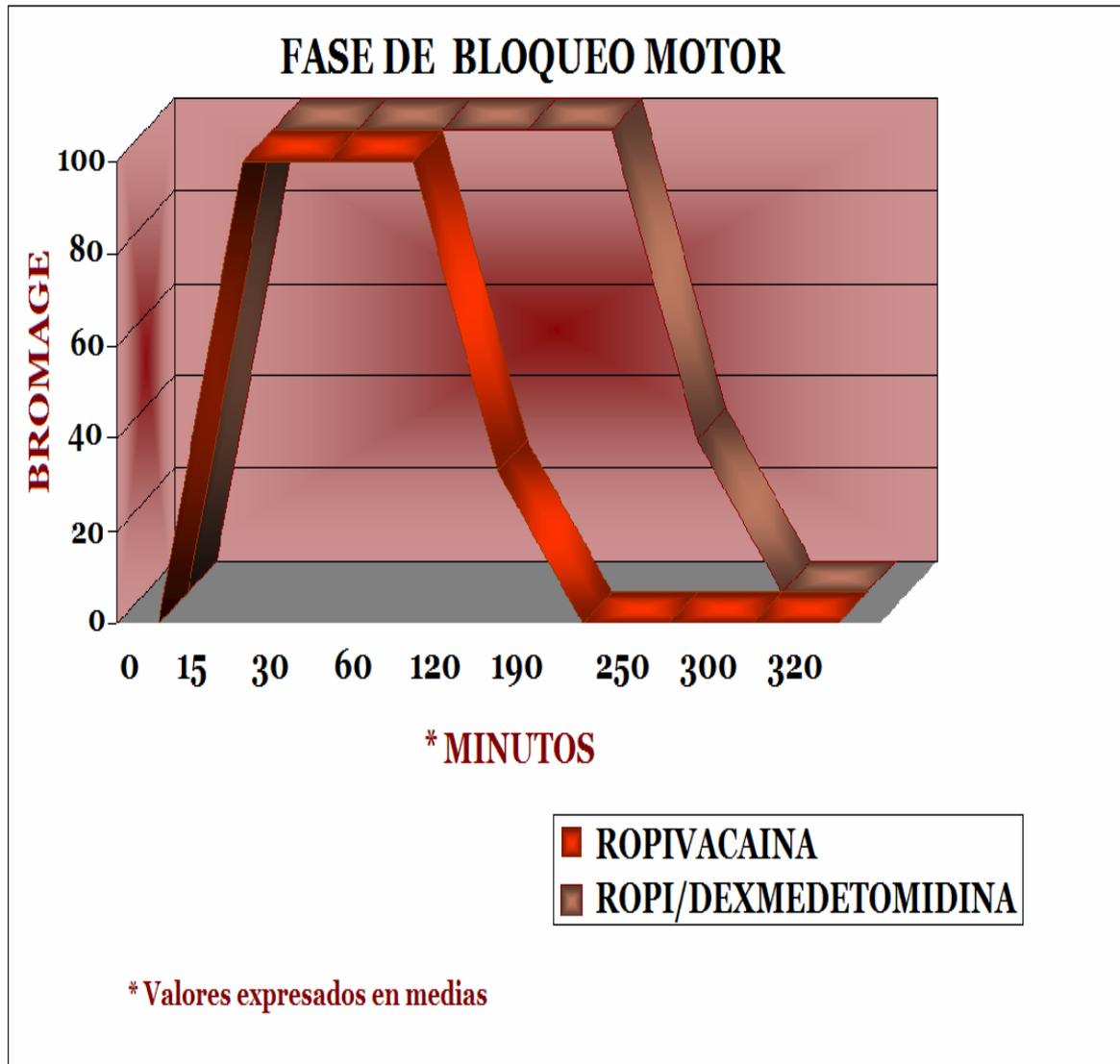
GRAFICA 18



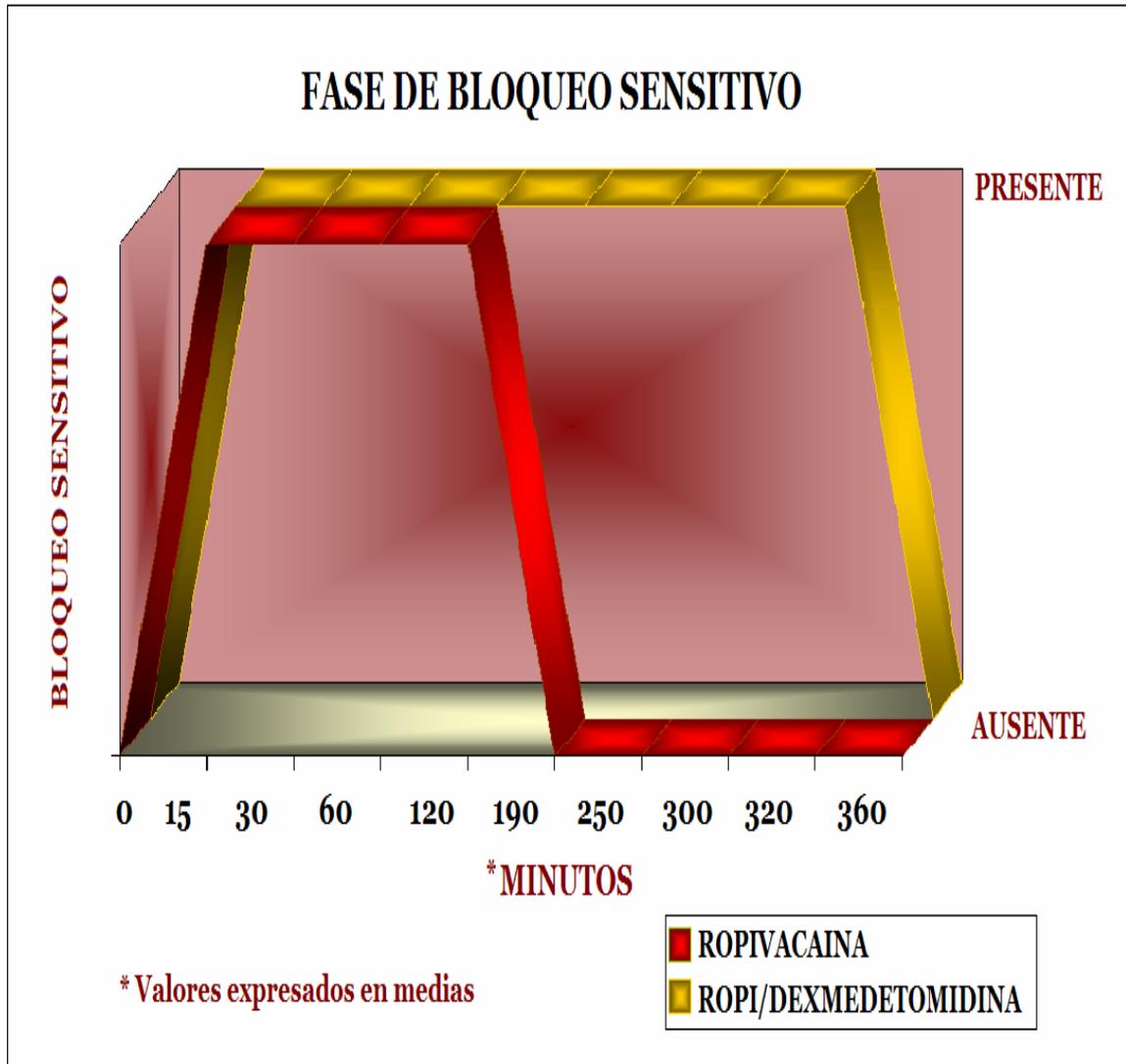
GRAFICA 19



GRAFICA 20



GRAFICA 21



BIBLOGRAFIA

1. Akeman B. Local anesthetic efficacy of LEA 13-an experimental xylylidide agent. *Anesthesiology* 1986;65:A2217
2. Federsel H. An Efficient synthesis of a new, chiral 2`6`-pipercoloxylidide local anaesthetic agent. *Acta Chemical Scand* 1987;B41:757-761.
3. Akeman B. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesth Scand* 1988;32:571-578
4. Feldam H. LEA-103 (ropivacaine) a new local anesthetic: experimental evaluation of spinal and epidural anaesthesia in the dog, and sciatic nerve block in the rat. *Anesthesiology* 1986;65:A181.
5. Kopacz DJ, Caroenter RL. Effects of ropivacaine on Cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:69-74.
6. Reis S, Haggmark G. Cardiotoxicity of ropivacaine-A new amide local anaesthetic. *Acta Anaesth Scand* 1989;33:93-98
7. Feldman HS, Covino BG. Comparative motor- Blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic in rat and dog. *Anesth Analg* 1988;67:1047-1052.
8. Scott DB, Lee A. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69:563-569-
9. Feldman HS, Arthur GR. Comparative Systemic toxicity of convulsing and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Br J Anaesth* 1983;55: 163-167.
10. De Jong RH. 1995 Gaston Labat lecture. Ropivacaine: White Knight or dark horse? *Reg Anesth* 1995;20:471-481.
11. Mather LE, Edwards SR. Chirality in anaesthesia-ropivacaine, ketamine and thiopentone. *Curr Opin Anaesth* 1998; 4:383-390

12. Reynolds F. Ropivacaine. *Anaesthesia* 1991, 46:339-340
13. McClure JH. Ropivacaine *Br J Anaesth* 1996;76:300-307
14. Emanuelsson BM, Persson J. Pharmacokinetics of ropivacaine in volunteers after three intravenous doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:123
15. Oda Y, Furuchi K. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 1995;82:214-220
16. Hallidin MM, Bredberg E. Metabolism and excretion of ropivacaine in humans. *Drugs Metabolic disposition* 1996;24:962-968.
17. Feldman HS, Dvoskin S. Anticonceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg Anesth* 1996;21:318-326.
18. Lida H, Watanabe Y. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessel in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology* 1997;87:75-81
19. Moller RA, Covino BG. Effect of progesterone on cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1992;77:735-741
20. Bruelle P, Lefrant JY. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996;82:648-656
21. Arthur RG, Covino BG. What's new in local anaesthetics? *Anesth Clin North Amer* 1988;6:357-370
22. Brown DL, Ransom DM. Regional anaesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth analg* 1995;81:3122-328.
23. Brown DL, Hall JA. Local anesthetic-induced seizures and regional anaesthesia: Incidence and absence of bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Reg Anesth Suppl* 2. 1994;19:13

24. Simonetti M, Fernandes L. S(-) bupivacaine and RS (+-) bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat. *Reg Anesth* 1997;22:S58
25. Sztark F, Malgat M. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998;88:1340-1349
26. Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic system which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22:845-858. *Pharmacol* 1988; 154: 191-196.
27. Graham BA, Hammond DL, Proudfit HK. Synergistic interactions between two alpha (2)- adrenoceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of Sprague-Dawley rats. *Pain* 2000; 85: 135-143. 1975; 213: 307-321.
28. Van Kleef JW, Veering B. Spinal anaesthesia with ropivacaine: a double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth analg* 1994;78:1125-1130
29. Hokfelt B, Hedeland H, Hansson BG. The effect of clonidine and pen-butolol, respectively on catecholamines in blood and urine, plasma and urinary aldosterone in hypertensive patients. *Arch Int Pharmacodynamics* 1975; 213: 307-321.
30. M. A. Paladino. Fundamentos para la elección de fármacos anestésicos en el niño. *Clin. Lat.* 2004;vol II; 11-68
31. Reeder J. Anaesthesiology into the new millennium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:3-8
32. Buttermann JM, Maze M. Alfa 2 Adrenergic agonist in anaesthesiology, seminars in Anaesthesia, 1996;15:27-40
33. Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, Takeda J. Central effect of Epidurally administered dexmedetomidine on sympathetic activity and postoperative pain in man. *Anesth Analg* 1996;82:5121.

34. Brent A. Graham , Donna L. Hammond, Herbert K. Proudfit Synergistic interactions between two α_2 - adrenoceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of Sprague±Dawley rats, *Pain* 85(2000) 135±143
35. M. Zaugg, C. Shulz, J. Wacker Sympatho-modulatory therapies in perioperative medicine *British Journal of Anaesthesia*2004, 93(1): 53-62
36. Mark A. Chaney, MD Intrathecal and Epidural Anaesthesia and Analgesia for Cardiac Surgery *Anesth Analg*2006; 102: 45-64.
37. Matheus ET, Abrams LD Intrathecal Morphine in open heart surgery. *Lancet*1980;2:543
38. Goldstein S, Dean D, Kim SJ, et al. A Survey of spinal and epidural techniques in adult cardiac surgery *J cardiothoracic VasaAnesth*2001;15:158-68
39. Hall R, Adderley N, Maclaren C, et al Does intrathecal morphine alter the stress response following coronary artery bypass grfting surgery? *Can. J. Anaesth*200; 47: 463-6
40. M. Xu , H. Wei , V. K. Continent , e. Kalso and A. Pertovaara The dissociation of sedative from spinal antinociceptive effects following administration of a novel alpha-2- adrenoceptor agonist, MPV-2426, in the locus ceruleus in the rat *Acta Anaesthesiol Scand*2000; 44: 648–655.
41. Talke, M. Xu, M. Paloheimo and G. Kalso Effects of intrathecally administered dexmedetomidine MPV-2426 and Tizanidine on EMG in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:347-354.
42. Duncan W. Blake, David A. Scott, James A. Angus, .- Christine E. Wright Synergy between intrathecal N-conotoxin CVID and dexmedetomidine to attenuate mechanical hypersensitivity in the rat. *European Journal of Pharmacology*506 (2005) 221–227.
43. Z. P. Khan, 1 C. N. Ferguson² and R. M. Jones³ Alpha-2 and imidazoline receptor agonists *Anaesthesia*, 1999, 54, pages146–165.

44. C. Wang, M. G. Sholas, C. B. Berde, J. Dicanzio, D. Zurakowski and R. T. Wilder Evidence that spinal segmental nitric oxide mediates tachyphylaxis to peripheral local anesthetic nerve block *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 945-953.
45. Kock M , Gautier Ph. Intrathecal ropivacaina and clonidina for ambulatory Knee arthroscopy *Anesthesiology* 2001;94:574-578
46. Koining H: Krenn CG, Glaser C et al: The dose-responds of caudal ropivacaine in children. *Anesthesiology* 1999;90:1339-1344
47. G. E. Kanazi, M.T. Aouad, S.I.Jabbour Khoury, M.D.Al Jazzar, M.M.Alameddine-,R.Al-Yaman M.Bulbul and A. S. Baraka Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 222-227.
48. Ishiyama T, Dohi S. The effects of topical and intravenous ropivacaina on canine pila microcirculation. *Anesth Analg* 1997;85:75-81
49. Lida H: Watanabe Y. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessel in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology* 1997;87:75-81
50. Kristenses JD, Kristen R. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaina and bupivacaina with or without epinephrine in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:685-690
51. Wahedi W. NolteH. Ropivacaine for spinal anaesthesia. *Reg Anesth* 1993;18:suppl 2-S62
52. Enneking K. Local anaesthetics: New drugs uses. *Ann Refresh Course Lectures* 1997;213
53. Gautier Ph, Koick M. Van steenberge A: A comparison between intrathecal bupivacaina and inthatecal ropivacaina for Knee arthroscopy. *Anaesthesiology* 1999;91:5

54. Levin A, Natale M. Intrathecal ropivacaine plus sufentanil compared with intrathecal bupivacaine plus sufentanil for labour analgesia. *Anesthesiology* 1998;88:SA2
55. Soni AK, Sama MC, Miller CG, Ascanio RS, Pratt SD, Oriol EN. Low dose intrathecal ropivacaine and sufentanil is safe in labor and does not impair motor strength. *Anesthesiology* 1997, 87:A909
56. Veering BT, Bumagl, van Kleef JW, et al: Spinal Anaesthesia with glucose-free bupivacaine-effect of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1987;66:965-70
57. Rosenberg PH, Kytta J, Alila A: Absorption of bupivacaine, etomidate, lignocaine and ropivacaine into N-heptane, rat sciatic nerve human epidural and subcutaneous fat. *Br J Anaesth* 1986; 58:310-4.
58. Spiegel AM, Shenker A, Wienstein LS. Receptor effector coupling by G proteins: implications for normal and abnormal signal transduction. *Endocr Rev* 1992;13:536-565.
59. Saunders C & Limbird L. Localization and trafficking of alpha-2-adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther* 1999;84:193-205
60. Doze VA, Chen B-X, Tinklenberg JA et al. Pertussis toxin and 4-aminopyridine differentially affect the hypnotic-anesthetic action of dexmedetomidine and pentobarbital. *Anesthesiology* 1990;73:304-7
61. Dausse JP. Receptors Adrenergic. *Pharmacology Cardiovascular Paris: Herman* 1992:13-21
62. Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak 2J et al. Direct Coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. Significance of endogenous nitric oxide synthesis. *Anesthesiology* 1992;77:998-1006
63. Dick JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthetic Pharmacology Review* 1993;1:238-245

64. Scheinin H, Karhurvaara S, Olkkola KT, Kallio A, Anttila M, Vuori-lehto L et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-546.
65. Dyck JB, Maze M, Haak C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmaco-kinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:813-820.
66. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs today* 1999; 35: 151-157.
67. Rodriguez AD, Roberts EM. The in vitro interaction of dexmedetomidine with human liver microtonal cytochrome P4502D6 (CYP2D6). *Drug Metab Dispos*1997; 25: 651-655.
68. Pelkonen O, Puurunen J, Arvela P, Lammintausta R. Comparative effects of medetomidine enantiomers on in vitro and in vivo microsomal drug metabolism. *Pharmacol Toxicol*1991; 69: 189-194.
69. Cunningham FE, Baughman VL, Tonkovich L. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in patients with hepatic failure. *Clin Pharmacol Ther*1999; 65: 128
70. De Wolf AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*2001; 93: 1205-1209.
71. Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C, Kallio A. Pharmaco- kinetics and pharmacodynamics of intraspinal dexmedetomidine in sheep. *Anesthesiology*1994; 80: 1349-1359.
72. Guo TZ, Jiang JY, Buthermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881

73. T. ONTTONEN , J. KALMARI and A. PERTOVAARA Selective and segmentally restricted antinociception induced by MPV-2426, a novel alpha-2-adrenoceptor agonist, following intrathecal administration in the rat *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1077–1082
74. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine containing locus ceruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleepwalking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-886.
75. Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, Kamibayashi T, Mashimo T, Yos-hiya I. The effect of imidazoline receptor and alpha 2- adrenoceptors on the anesthetic requirement(MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology* 1997; 87: 963-967.
76. Pelkonen O, Puurunen J, Arvela P, Lammintausta R. Comparative Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimoraka H, Iida H. Antinociception by epidural and systemic alpha (2)-adrenoceptor agonists and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000; 90: 400-47
77. Xu H, Aibiki M, Seki K, Ogura S, Ogli K. Effects of dexmedetomidine, and alpha 2-adrenoceptor agonist, on renal sympathetic nerve activity, blood pressure, heart rate and central venous pressure in urethane anesthetized rabbits. *J Auton New Syst* 1998; 30: 48-54.
78. Tibirica E, Feldman J, Mermet C, Gonon F, Bousquet P. An imidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 606-613.
79. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-1133.
80. Smyth DD, Umemura S, Pettinger WA. Alpha 2-adrenoceptor antagonism of vasopressin-induced changes in sodium excretion. *Am J Physiol* 1985; 248: 67-72.

81. Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycaemia in anesthetized rats: involvements of peripheral (alpha) 2-adrenoceptors. *Euro J Pharmacol*1988; 154: 191-196.
82. Karhuvaara S, Kallio AM, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha 2 - adrenoceptors agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*1991; 31: 160-165.
83. Lee DA, Topper JE, Brubaker RF. Effect of clonidine on aqueous humor flow in normal human eyes. *Exp Eyes Research*1984; 38: 239-246.
84. Jaakola ML, Ali-Melkkila J, Kanto J, Kallio A, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine reduces intraocular pressure intubations responses and anesthetic requirements in patients undergoing ophthalmic surgery. *Br J Anesth*1992; 68: 570-575.
85. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993; 13: 350-353.
86. Ganjoo,P.,Farber,N.,Hudetz,A.,Smith,J.J., Samsó, E.,Kampine,J.et al.:In Vivo Effects of Dexmedetomidine on Laser-Doppler Flow and Pial Arteriolar Diameter. *Anesthesiology.*1998;88:429-439.
87. Iida, H, Iida, M., Ohata, H., Nagase, K., Dohi, S. Hypothermia attenuates the vasodilatador effects of Dexmedetomidine on pial vessels in rabbits in vico. *Anesth Analg* 2004;98:477-582.
88. P. Grille; A. Biestro; G. Fariña y R. Miraballes. Efectos de la Dexmedetomidina sobre la hemodinámica intracraneal en pacientes con lesión encefálica traumática grave. *Neurocirugía* 2005;16:411-418.