



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

TESIS

**"RESPUESTA LEUCOCITARIA CON DEXMEDETOMIDINA EN EL
PACIENTE SOMETIDO A TIROIDECTOMIA TOTAL"**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. VERÓNICA PÉREZ SANDOVAL

ASESOR DE TESIS:

DR. EDGAR JIMÉNEZ SÁNCHEZ

MÉXICO D. F. 2012



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.

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO R-2012-3501-50

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE EDUCACION EN SALUD

DR. BENJAMÍN GUZMAN CHÁVEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA

DRA. VERÓNICA PÉREZ SANDOVAL

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGIA

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODO	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21

RESPUESTA LEUCOCITARIA CON DEXMEDETOMIDINA EN EL PACIENTE SOMETIDO A TIROIDECTOMIA TOTAL

RESUMEN

MATERIAL Y METODO: se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, en el periodo de marzo del 2007 a febrero del 2012, en pacientes, sometidos a tiroidectomía total por bocio multinodular. Dividiéndose en dos grupos, el grupo 1 incluyó pacientes medicados con dexmedetomidina y el grupo 2 como control. Se registró el recuento leucocitario y de neutrófilos prequirúrgicos y posquirúrgicos. Análisis estadístico: estadística descriptiva, T Student y X^2 .

RESULTADOS: Se revisaron 151 SUJETOS, el 91.4% (138 pacientes) fueron del sexo femenino. El recuento leucocitario y conteo de neutrófilos en el periodo posquirúrgico disminuyó de forma significativa ($p=0.05$ y $p=0.019$ respectivamente) en los pacientes medicados con dexmedetomidina.

CONCLUSION: El recuento leucocitario y de neutrófilos en el paciente quirúrgico disminuye por el efecto modulador de la respuesta inflamatoria con la medicación de dexmedetomidina.

PALABRAS CLAVE: Respuesta leucocitaria, Dexmedetomidina, Tiroidectomía total.

LEUKOCYTE RESPONSE WITH DEXMEDETOMIDINE IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL THYROIDECTOMY

SUMMARY

MATERIAL AND METHOD: we conducted a clinical study retrospective, cross-sectional, comparative, in 151 patients (138 female, 13 male), in the period of March of 2007 to February of 2012, in patients older than 18 years, subjected to elective total thyroidectomy for multinodular goiter. Divided into two groups, group 1 included patients medicated with dexmedetomidine and group 2 as a control. The Leukocyte and neutrophils count preoperative and postsurgical were recorded. The results analysis was under Student T and X², whereas $p \leq 0.05$ as statistically significant.

RESULTS: The 91.4% (138 patients) were female. Leukocyte count and the post-surgical period neutrophil count decreased significantly ($p = 0.05$ and $p = 0.019$ respectively) in patients medicated with dexmedetomidine.

CONCLUSION: The count leukocyte and neutrophil in the surgical patient is decremented by the modulating effect of the inflammatory response with medication dexmedetomidine.

KEYWORDS: Leukocyte response, Dexmedetomidina, total Thyroidectomy.

INTRODUCCION

El manejo anestésico actualmente involucra desde la valoración preanestésica hasta el seguimiento del paciente posterior al procedimiento quirúrgico. Es por esto que es necesario conocer el efecto de las decisiones anestésicas, sobre la evolución clínica de los pacientes.¹

La respuesta inflamatoria, es una entidad clínica secundaria a una patología subyacente, la cual debe ser identificada para instituir el tratamiento adecuado. El proceso inflamatorio se produce y mantiene por la actividad de células inflamatorias que sintetizan y secretan mediadores proinflamatorios.¹

Las citocinas, son polipéptidos sintetizados por macrófagos tisulares y circulantes en respuesta a la fagocitosis de microorganismos o componentes celulares como los lipopolisacáridos (LPS). Destacan el Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α), las Interleucinas 1 y 6, además del Interferón (IF- γ), que tienen efectos tanto locales como sistémicos importantes en el inicio, mantenimiento y perpetuación de la respuesta inflamatoria.^{1,2}

El dolor, los estímulos nocivos, los cambios estructurales en las zonas inicialmente afectadas activan las vías neurosensoriales, estimulando a su vez, la actividad del Sistema nervioso simpático y liberación de hormonas, como las catecolaminas.¹⁻²

De forma paralela se inicia la producción de enzimas inducibles, como la Oxido nítrico sintetasa y la Ciclooxygenasa, así también, la transcripción de genes proinflamatorios. El óxido nítrico (ON) es una especie reactiva del oxígeno sintetizado por la ON sintetasa inducible, en el endotelio vascular. Este radical es un vasodilatador que incrementa la permeabilidad capilar, reflejándose clínicamente en hipotensión y disminución del volumen circulante, así como, falta de respuesta al tratamiento. El ON impide la producción de ATP por inhibición de la cadena respiratoria, esto produce daño celular multisistémico e incremento en la mortalidad.¹⁻²

La activación de monocitos/macrófagos, leucocitos y endotelio es inducida por los lipopolisacáridos, TNF- α , IL-6, IL-8 y fracciones del complemento. EL TNF- α producido por macrófagos, actúa en el endotelio, estimulando la producción de factor tisular, moléculas de adhesión, óxido nítrico entre otros. La elevación de citocinas, estimula la proliferación de células inflamatorias, pero si es frenada a tiempo esta respuesta se controla evitándose el daño multiorgánico.²

Los leucocitos, en específico los neutrófilos, son células inmunológicas involucradas en la inmunidad mediada por células. Estos tienen funciones como la quimiotaxis, fagocitosis, producción de citocinas, participan, si su función no es controlada, en la patogénesis de la falla multiorgánica, por la producción exagerada del anión superóxido. Su desplazamiento hacia el sitio de inflamación, es modulado por el Factor inhibidor de migración (MIC), el cual es inhibido cuando hay incremento de hormonas tiroideas.³

Dentro del plan terapéutico en el paciente con una respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o choque séptico se encuentra la sedación y los procedimientos anestésicos- quirúrgicos, es en este momento donde se entra en contacto con múltiples fármacos, que pueden modificar esta respuesta.³

Dexmedetomidina y modulación de la respuesta leucocitaria

El manejo anestésico debe ser adecuado a cada paciente, seleccionando de forma oportuna los fármacos a utilizar. En los últimos años se han estudiado los procesos moleculares de la Respuesta inflamatoria y la interacción de fármacos anestésicos con esta.³

Los agonistas α_2 como la clonidina y la dexmedetomidina son frecuentemente utilizados durante el manejo de los procedimientos quirúrgicos, siendo esta última la más elegida por su mayor selectividad.³⁻⁴

Son conocidos los efectos sedantes y propiedades analgésicas, además disminuyen los requerimientos de inductores, opioides y anestésicos halogenados, así como, la concentración de catecolaminas, manteniendo la estabilidad

hemodinámica y adrenérgica perioperatoria. Solo algunos estudios han demostrado los efectos de la dexmedetomidina sobre las citocinas y la modulación de células inflamatorias. Taniguchi y cols. probaron que disminuye la producción de citocinas como IL-6, IL-1, FNTa durante la endotoxemia.⁴⁻⁶

Los receptores α_2 -adrenérgicos inhiben la enzima adenilato ciclasa. Al encontrarse estos receptores en los neutrófilos, se considera que la disminución del AMPc, permite la modulación de sus funciones por fármacos agonistas.⁵⁻⁶

El ion superóxido son producidos por la enzima Nicotinamida adenin dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), localizada en la membrana de los neutrófilos. La dexmedetomidina es altamente liposoluble y se acumula en las membranas lipídicas, dejando una alteración conformacional de la membrana, consecuentemente altera la funcionalidad de enzimas como la NADPH oxidasa, modulando así el daño a tejidos.⁶

Los agonistas α_2 estimulan la fagocitosis en los neutrófilos, traduciéndose en menor incidencia de infección, sin embargo, aún no se conoce el mecanismo exacto. En el estudio SEDCOM se encontró una incidencia de infecciones del 10.2% en pacientes manejados con dexmedetomidina en comparación con el 19.7% en quienes se utilizó otro sedante. La quimiotaxis, otra de las funciones de los neutrófilos, no ha sido estudiada a fondo, pero puede ser también modulada por estos fármacos al controlarse la producción de citocinas proinflamatorias.⁶⁻⁷

En los enfermos en estado crítico se ha estudiado a fondo el efecto de la dexmedetomidina, concluyéndose que este es el mejor sedante, por sus características inmunomoduladoras como la disminución de FNT- α , IL- 6, IL -1, IF- γ , óxido nítrico, ciclooxigenasa 2. Además se ha demostrado que disminuye la falla orgánica en pacientes críticos con diagnóstico de sepsis, por la modulación de la respuesta inflamatoria.⁶⁻⁹

Sin embargo en pacientes quirúrgicos son otros los fármacos que se han estudiado a fondo, quedando aún por investigar los más actuales, como lo es la dexmedetomidina⁸⁻⁹.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico retrospectivo, transversal, comparativo en pacientes que cumplieran con los siguientes criterios ambos sexos, mayores de 18 años, sometidos de forma electiva a Tiroidectomía total bajo anestesia general por bocio multinodular, en el periodo de marzo del 2007 a febrero del 2012, sin medicación y con medicación previa con dexmedetomidina, con expediente clínico completo. Se eliminaron a aquellos pacientes que no tuvieran el expediente completo y que fallecieron en el quirófano. En el grupo 1 se incluyeron aquellos pacientes a quien bajo criterio del anesthesiólogo se medicó con dexmedetomidina, 15 minutos previos a la inducción, con la dosis establecida de 1mcg/kg de peso vía intravenosa y en el grupo 2 a los que no recibieron medicación. Se realizó una búsqueda en la base de datos del servicio de Cirugía General en el modulo de Cabeza y Cuello para incluir a todos aquellos pacientes sometidos a tiroidectomía total, se obtuvo el expediente clínico del archivo del hospital, analizando la medicación y evolución clínica por las notas del servicio de anestesiología, el registro anestésico (formato 4-30-60/72 IMSS). Se registraron nombre, sexo, peso, talla, clasificación ASA, estado eutiroideo, el recuento leucocitarios y conteo de neutrófilos de los estudios de laboratorio prequirúrgicos y estudios posquirúrgicos que se realizarón dentro las 72 horas en ambos grupos en la hoja diseñada para ese efecto.

Una vez recolectados los datos se capturaron en el sistema SPSS versión 18 realizándose pruebas de normalidad, encontrándose distribución libre por lo que se realiza mediana y amplitud de variación; la prueba estadística para análisis bivariado se realizo con T de Student, para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes además se realizó Chi cuadrada. El nivel de significancia estadísticas se tomó con un valor de $p \leq 0.05$ unidireccional.

RESULTADOS

El análisis realizado muestra que de los 151 pacientes incluidos en el estudio 138 pacientes (91.4%) fueron del sexo femenino, 13 pacientes (8.6%) del sexo masculino, con una edad media de 50.09 años (DS 13.16), un peso medio de 72.91kg (DS 10.49) y talla media de 157.67m (DS 4.71) (Tabla 1, Gráficas 1,2,3)

Tabla 1: Datos demográficos del total de la muestra

		Media	Desviación estándar
Edad (años)		50.09	13.16
Peso (Kg)		72.91	10.49
Talla (cm)		157.67	4.71
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	138	91.4
	Masculino	13	8.6
Edo. físico de el ASA:	1	17	11.3
	2	86	57.0
	3	48	31.8

- Prueba estadística: T de Student y Chi cuadrada
- Significancia estadística con $p \leq 0.05$

Gráfico 1: Distribución etárea en el total de la muestra

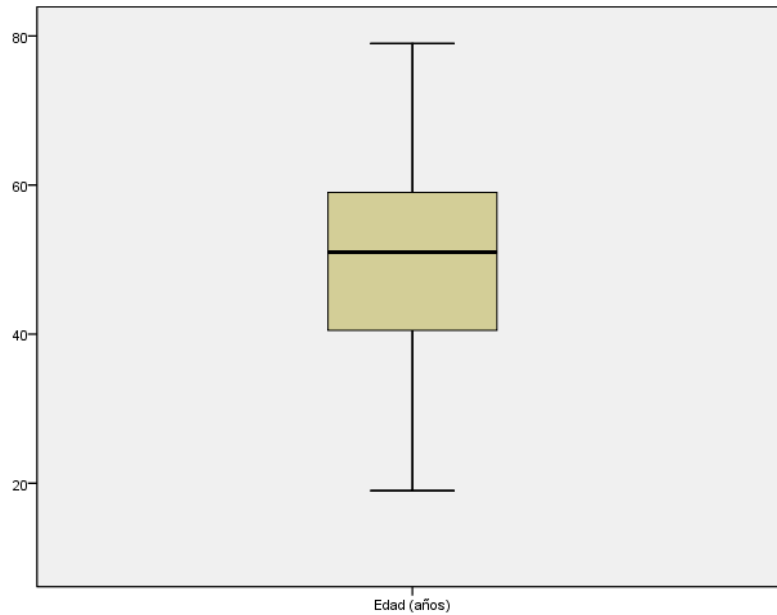


Gráfico 2: Distribución del peso corporal en el total de la muestra

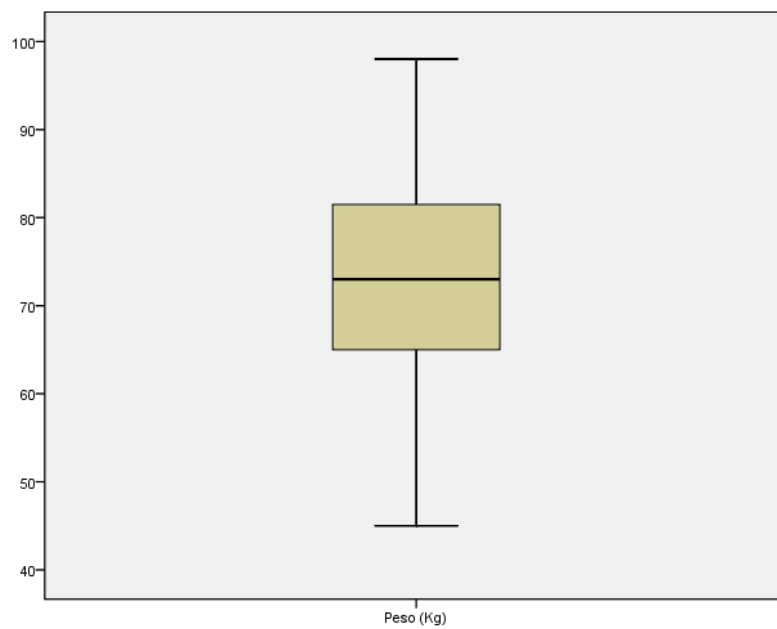
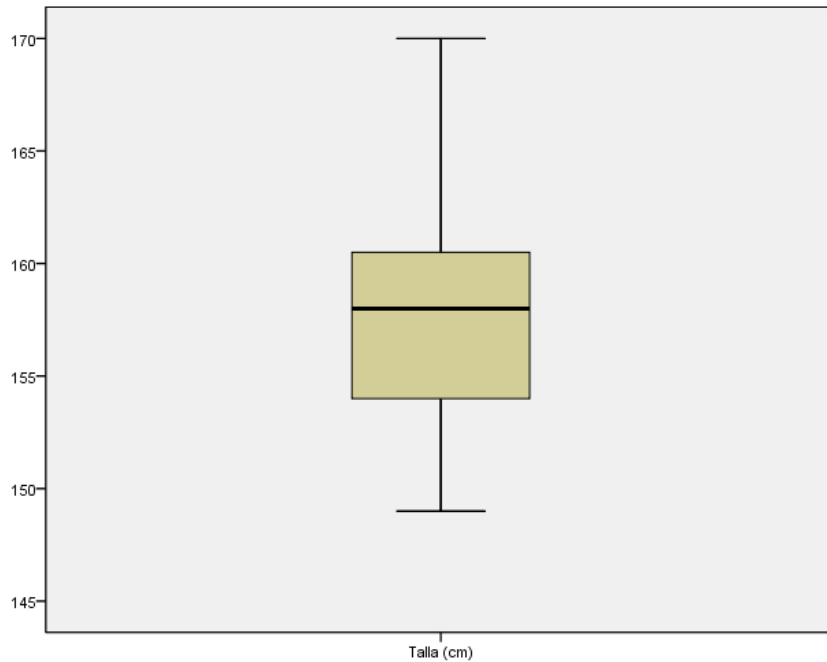


Gráfico 3: Distribución de la talla en el total de la muestra



Estadísticas descriptivas por Grupo

La muestra se dividió en dos grupos, el grupo 1 incluyó a los que se les medicó con dexmedetomidina y el grupo 2 el grupo control.

El grupo 1 fue de 76 pacientes y el grupo 2 de 75 pacientes, se comparó la distribución de sexo, clasificación ASA, edad, peso, talla, obteniendo significancia estadística ($p \leq 0.045$) solamente en la distribución por sexo por grupo de estudio. (Tabla 2-4, Gráfico 4,5)

Tabla 2: Comparativo de la distribución de Sexo por Grupo de estudio

		Grupo de Estudio		Total	Valor de P
		Dexmedetomidina	Control		
Sexo	Femenino	66	72	138	0.045
	Masculino	10	3	13	
	Total	76	75	151	

- Prueba estadística: Chi cuadrada
- Significancia estadística con $p \leq 0.05$

Gráfico 4: Distribución del Sexo por Grupo de estudio

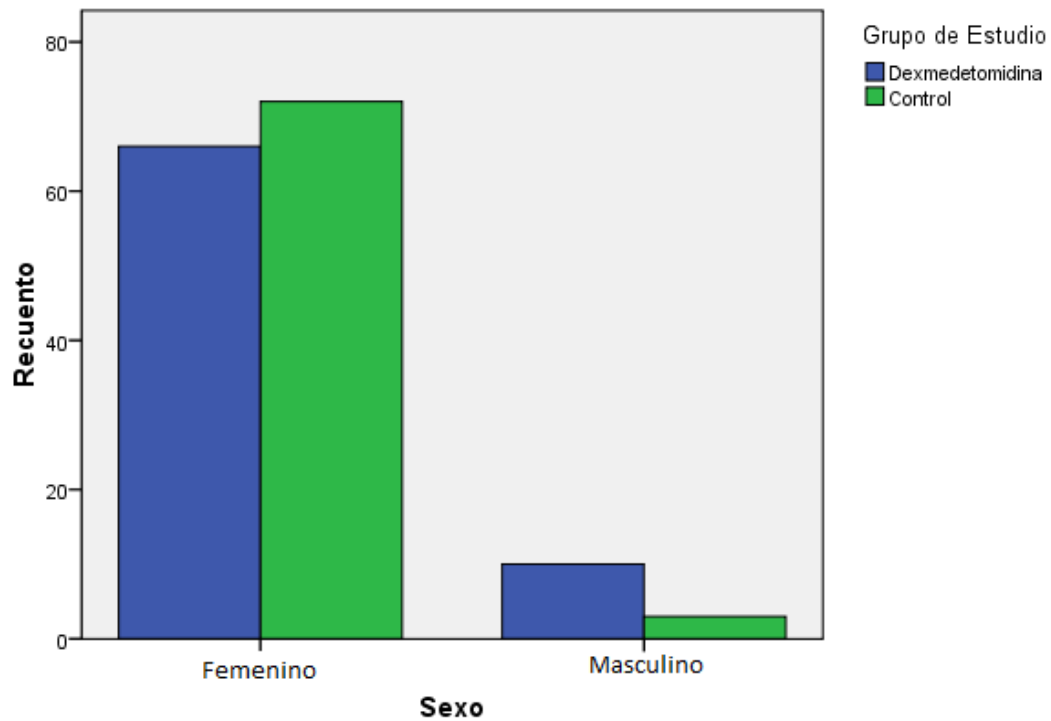


Tabla 3: Comparativo de la distribución del Estado Físico según la ASA por Grupo de Estudio

	Grupo de Estudio		Total	Valor de p
	Dexmedetomidina	Control		
Estado Físico de la ASA 1	11	6	17	0.438
2	41	45	86	
3	24	24	48	
Total	76	75	151	

- Prueba estadística: Chi cuadrada
- Significancia estadística con $p \leq 0.05$

Gráfico 5: Distribución del Sexo por Grupo de estudio

Gráfico de barras

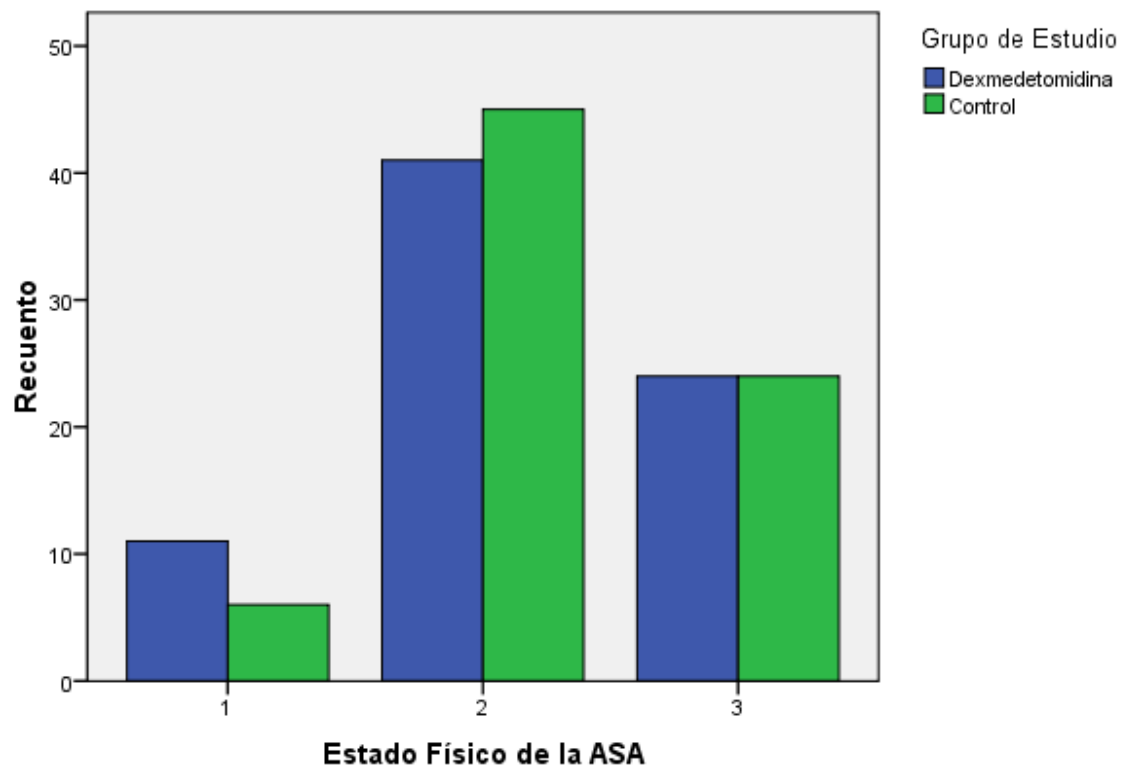


Tabla 4: Comparativo de la distribución de Edad, Peso y Talla por Grupo de estudio

Grupo de Estudio		Media	Desviación estándar	Valor de P
Edad (años)	Dexmedetomidina	50.11	14.538	0.068
	Control	50.08	11.699	
Peso (Kg)	Dexmedetomidina	72.83	10.197	0.687
	Control	72.99	10.853	
Talla (cm)	Dexmedetomidina	157.37	4.893	0.603
	Control	157.97	4.541	

- Prueba estadística: T de Student
- Significancia estadística con $p \leq 0.05$

Comportamiento de la cuenta leucocitaria

El recuento leucocitario y conteo de neutrófilos en el periodo prequirúrgico no tuvieron diferencias, al compararlos entre los dos grupos.

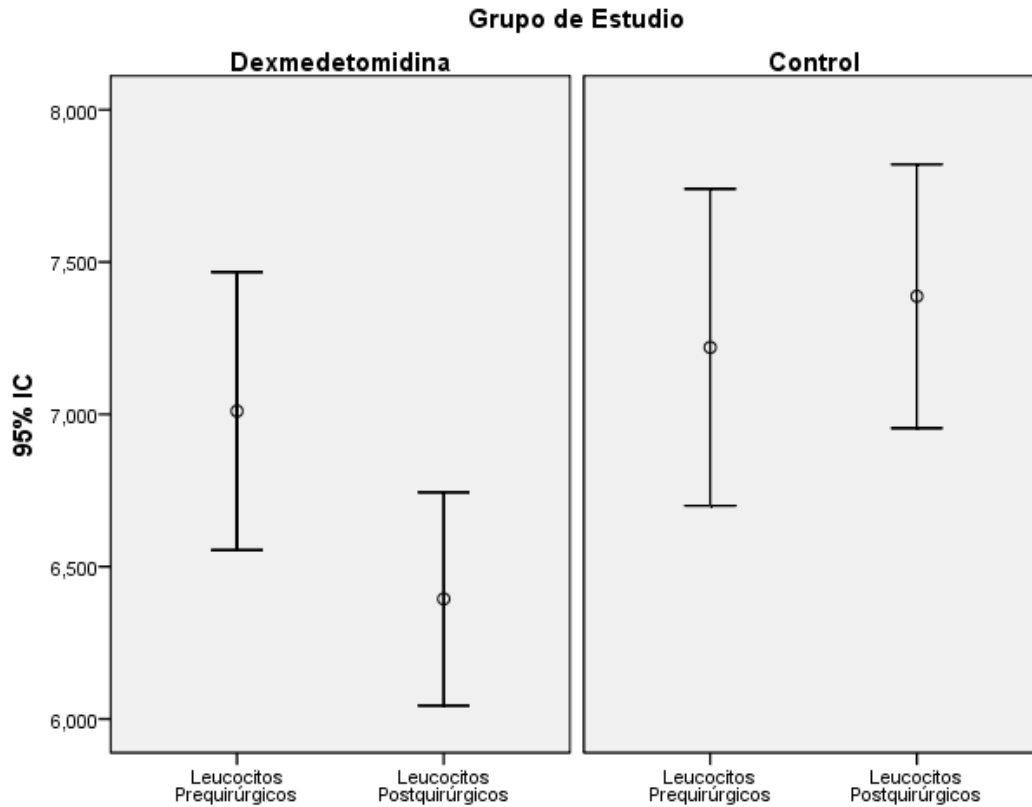
El recuento leucocitario posquirúrgico fue $p=0.05$, es decir al grupo que se administró dexmedetomidina como medicación, disminuyó este recuento posterior a la cirugía, no así en el grupo 2. (Tabla 5, Gráfico 6)

Tabla 5: Prueba T comparativa de Leucocitos Pre y Postquirúrgicos por Grupo

Grupo de Estudio		Media	Desviación estándar	Valor de P
Leucocitos Prequirúrgicos	Dexmedetomidina	7010.66	1997.470	0.409
	Control	7219.73	2260.545	
Leucocitos Postquirúrgicos	Dexmedetomidina	6393.82	1531.543	0.050
	Control	7387.73	1882.562	

- Prueba estadística: T de Student
- Significancia estadística con $p \leq 0.05$

Gráfico 6: Comportamiento de los Leucocitos por Grupo de estudio



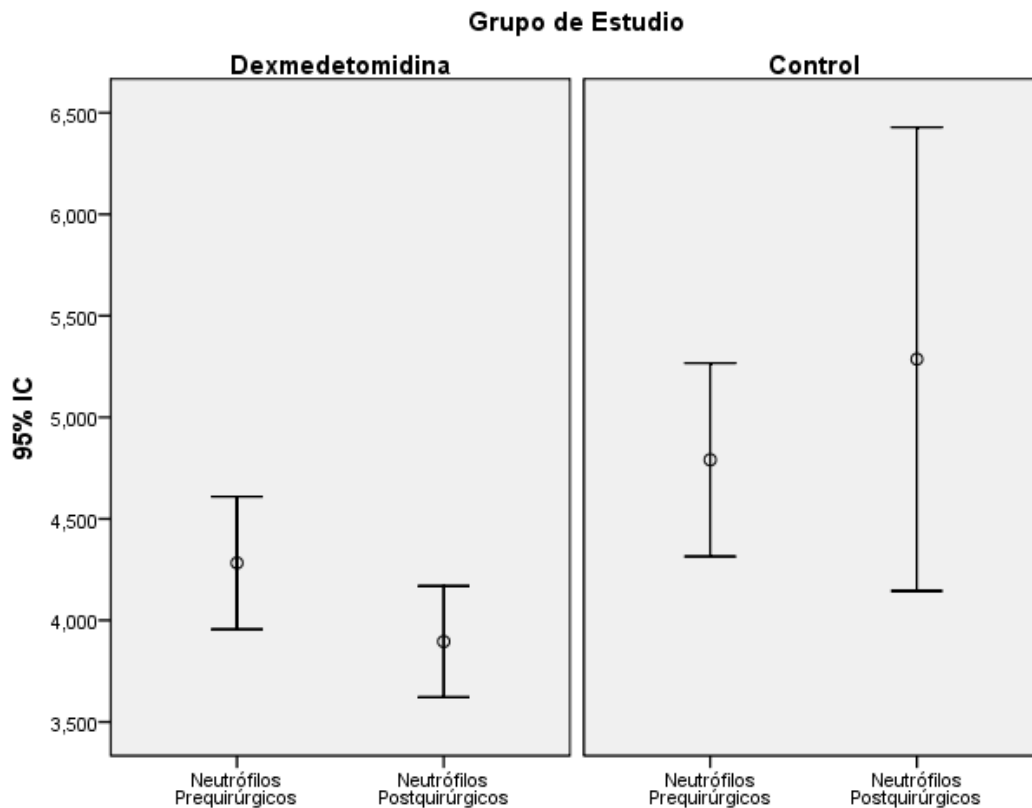
En cuanto el conteo de neutrófilos también tienden a disminuir en el posquirúrgico de forma significativa ($p < 0.019$) en los pacientes medicados con dexmedetomidina. (Tabla 6, Gráfico 7)

Tabla 6: Prueba T comparativa de Neutrófilos Pre y Postquirúrgicos por Grupo

Grupo de Estudio		Media	Desviación estándar	Valor de p
Neutrófilos Prequirúrgicos	Dexmedetomidina	4282.89	1428.872	0.081
	Control	4790.80	2070.797	
Neutrófilos Postquirúrgicos	Dexmedetomidina	3895.79	1197.267	0.019
	Control	5286.53	4960.619	

- Prueba estadística: T de Student
- Significancia estadística con $p \leq 0.05$

Gráfico 7: Comportamiento de los Neutrófilos por Grupo de estudio



DISCUSION

Los pacientes quirúrgicos están bajo altos niveles de estrés por la ansiedad, el dolor, la respuesta orgánica a la cirugía y las patologías de base, lo cual puede incrementar o perpetuar la respuesta inflamatoria. Es por ello que se considera primordial durante el manejo anestésico iniciar y mantener niveles adecuados de sedación y analgesia, sin embargo se debe seleccionar los fármacos correctos, ya que pueden modificar la reacción propia del organismo, repercutiendo en la evolución clínica del paciente.¹⁻⁷

Los leucocitos en especial los neutrófilos son importantes componentes del sistema inmunológico porque brindan protección al cuerpo contra los microorganismos, sin embargo recordaremos que la respuesta exagerada de estos puede contribuir en gran manera en el daño tisular hasta la falla multiorgánica.¹⁻³

Las funciones primordiales de los neutrófilos como la quimiotaxis, fagocitosis y la producción de especies reactivas de oxígeno, pueden ser influenciadas por múltiples fármacos, de los cuales, la mayoría, no fueron diseñados para este fin, ejemplo de esto son los anestésicos.²⁻³

Los agonistas α -adrenérgicos tienen efectos sedantes y analgésicos, así mismo, disminuyen los requerimientos de anestésicos intravenosos, opiodes y halogenados utilizados para la inducción y mantenimiento de la anestesia. Este grupo de fármacos se administran en la premedicación o como un adjunto en la anestesia general y epidural, siendo la dexmedetomidina el de mayor selectividad. Son fármacos altamente recomendados por la disminución de catecolaminas y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante el periodo perioperatorio.³⁻⁵

En el presente estudio se evidencio otra característica importante de la dexmedetomidina como lo fue la disminución en el recuento de leucocitos que impacta positivamente en los pacientes quirúrgicos, quienes desarrollarán una respuesta inflamatoria propia del acto quirúrgico, influenciada por diversos

factores como la ansiedad, el dolor, el tiempo quirúrgico, entre otros. El decremento de los leucocitos se puede explicar por los estudios de Taniguchi quien encontró que la dexmedetomidina disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como FNTa, IL- 1 e IL-6, responsables de la activación, proliferación, diferenciación y quimiotaxis de células inflamatorias, así como el incremento de otras citocinas.³⁻⁵

Se considera que el efecto de la dexmedetomidina sobre los leucocitos es más evidente sobre los neutrófilos, ya que se han encontrado receptores adrenérgicos, sobre su membrana, capaces de ser controlados por fármacos a-agonistas. El decremento en el conteo de neutrófilos demostrado en este estudio, por efecto de la dexmedetomidina, se traduce en menor producción de iones superóxido y óxido nítrico, compuestos responsables en gran medida de la perpetuación de la respuesta inflamatoria, el daño tisular, así como, la falta de respuesta a las medidas terapéuticas.³⁻⁵

Se pensaría que con la disminución de neutrófilos, sus funciones estarían mermadas y el paciente ser más propenso a las infecciones, sin embargo, se ha encontrado que la dexmedetomidina estimula la fagocitosis en estas células, aunque el mecanismo exacto de este efecto no se conoce aún.³⁻⁵

Estas acciones han sido validadas por estudios realizados en los pacientes en estado crítico con sepsis, donde la sedación con dexmedetomidina disminuye el tiempo de ventilación mecánica, así como la incidencia de infecciones asociadas al uso del ventilador, también es menor la presencia de delirium y coma que son entidades propias de la disfunción cerebral aguda, por consiguiente mejora el pronóstico y evolución clínica, disminuyendo la estancia en la Unidad de Cuidado Intensivos.⁵⁻⁷

No así, Pandharipande y colaboradores al estudiar otros fármacos como las benzodiazepinas, en el mismo tipo de pacientes, donde el pronóstico del paciente no mejoró, atribuido a la inhibición en menor intensidad de enzimas como la ciclooxigenasa, óxido nítrico sintetasa y mediadores proinflamatorios, además de

tener una mínima modulación leucocitaria. En estos pacientes fue mayor la incidencia de infecciones, disfunción cerebral aguda y el tiempo de ventilación asistida, asociándose finalmente a una estancia prolongada en la Unidad de cuidados intensivos. ⁷⁻⁹

Los estudios MENDS y SEDCOM han reafirmado la seguridad y eficacia de la sedación con dexmedetomidina sobre las benzodiazepinas, considerándola como agente antiinflamatorio, órgano protector y neuroprotector, útil en todo tipo de pacientes. ⁷⁻⁹

Por todas las características mencionadas anteriormente, en la actualidad la dexmedetomidina se ha convertido en un fármaco de primera elección, sin embargo, el costo, ha sido la principal desventaja al compararla con otros sedantes. ⁸⁻⁹

CONCLUSION

La aplicación de Dexmedetomidina produce una disminución en el conteo de leucocitos y neutrofilos en el paciente sometido a tiroidectomía total por bocio multinodular (que es un padecimiento no inflamatorio y no oncológico), con lo que se comprueba el efecto de este medicamento sobre la respuesta inflamatoria de tipo celular.

Queda pendiente medir la respuesta humoral a este medicamento en específico con Proteína C reactiva, Factor de Necrosis Tumoral, Interleucinas 1 y 6 (como las mas especificas). Y a partir de estos resultados integrar este medicamento, en el caso de demostrar su beneficio, a los protocolos anestésicos en pacientes con otras patologías agregadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Younghoon, J. Jae, J. Dexmedetomidine for the treatment of acute pain for complex regional pain syndrome. *Korean J Anes* 2011;61(6): 537-538.
2. Casanova, E. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Méd Chile* 2006;134:1200 – 1202.
3. Kahoru N, Hirohiko A, Katsuya M, Makoto S, Nobuhiro M, hidefumi O, Yukie N. The effect of Clonidine and Desmedetomidine on Human Neutrophil Functions. *Anesth Analg* 1999;88:452- 458.
4. Al-Abed Y, Metz C, Cheng K, Alijabari B, VanPatten S, Ochani M, Pavlov A. Tyroxine is a potential endogenous antagonist of macrophage migration inhibitory factor (MIF) activity. *PNAS* 2011;108:824-8227.
5. Sajith S, Ranjith B, Mahesh V, Ayya S, Harish R, Ravikumar G. The effects of dexmdetomididine on attenuation of stress response to endotracheal intubation in patients undergoing elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2012;15:39-43.
6. Memis D. Hekimoglu S, Vatan I, Yandim T, Yüksel M, Süt N. Effects of midazolam and dexmdetomidine on inflammatory responses and gastric intrmucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2007;98:550-552.
7. Panharipande P, Sanders R. Girard T, McGrane S, Thompson J, Shintani A, Herr D, Maze M, Ely W. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori- designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Critical Care* 2010;14:R38-50.
8. McLaren R. Immunosedation: a consideration for sepsis. *Critical Care* 2009;13:191-193.
9. McGrane S, Girard T, Thompson J, Shintani A, Woodworth A, Ely W, Pandharipande P. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Critical Care* 2011;15: R78-86.