

Dexmedetomidina como Premedicación para Disminuir el Consumo de Opioides Durante la Anestesia General Balanceada en Colecistectomía Laparoscópica

CEBREROS-DELGADO B¹, VILLARREAL-CAREAGA J², HERNÁNDEZ-LAZCANO MRO³

RESUMEN

Objetivo: Valorar la eficacia de dexmedetomidina como premedicación anestésica para disminuir el consumo de opioides durante la anestesia general balanceada en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. **Material y métodos:** Fueron incluidos 40 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica en estado físico ASA I y II previa aceptación y firma del consentimiento informado; fueron excluidos pacientes que estuvieran bajo tratamiento antihipertensivo con beta bloqueadores, con cardiopatías o nefropatías, o aquellos con hipotensión arterial sistémica, embarazadas que estuvieran lactando, ASA III o más y se eliminaron los pacientes para cirugía laparoscópica convertida a cirugía abierta. Se formaron 2 grupos, grupo 1 o experimental que bajo anestesia general balanceada, se premedicaron con dexmedetomidina a dosis de 2 microgramos por kilogramo de peso en infusión con solución fisiológica 100ml por vía intravenosa 30 minutos antes del procedimiento anestésico-quirúrgico. El grupo 2 o control se premedicaron con placebo. **Resultados:** Se observó una disminución significativa en la presión arterial sistólica y diastólica así como en la frecuencia cardíaca ($p=.0001$) en el grupo experimental. De igual forma los pacientes del grupo control requirieron en promedio 1.92 veces más fentanil que en el grupo experimental ($p<0.05$). **Conclusiones:** Dexmedetomidina como premedicación a dosis de 2 mcg/kg mostró seguridad por su estabilidad hemodinámica y disminuyó el consumo de fentanil durante el procedimiento anestésico-quirúrgico.

Palabras clave: Dexmedetomidina, opioide (fentanilo), cambios hemodinámicas, colecistectomía laparoscópica, anestesia general balanceada.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of dexmedetomidine as anesthetic premedication to reduce the consumption of opioids during general anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Material and methods:** We included 40 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy in ASA physical status I and II upon acceptance and signing of informed consent, were excluded patients who were on antihypertensive therapy with beta blockers with kidney or heart disease or those with hypotension systemic blood, those who were lactating pregnant, and those with ASA III or more, and were eliminated patients converted from laparoscopic surgery to open surgery. Formed two groups, experimental group 1 or under general anesthesia, were premedicated with dexmedetomidine at doses of 2 micrograms per kilogram infused with 100ml saline intravenously 30 minutes before the anesthetic-surgical procedure. Group 2 or control group were premedicated with placebo. **Results:** There was a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure and heart rate ($p < 0.05$) in the experimental group. Similarly, the control group patients required an average 1.92 times more fentanyl than in the experimental group ($p = .000$). **Conclusions:** Dexmedetomidine premedication dose of 2 mcg / kg showed hemodynamic stability, security and decreased consumption of fentanyl during anesthetic-surgical procedure.

Keywords: Dexmedetomidine, opioid (fentanyl), hemodynamic changes, laparoscopic cholecystectomy, general anesthesia.

¹Médico residente de tercer año de Anestesiología, ²Médico especialista en Neurología y asesor metodológico, ³ Médico anesthesiólogo Jefe de Enseñanza adscritos al Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum".

Enviar correspondencia observaciones y sugerencias a la Dra. Blanca Olivia Cebrenos Delgado, adscrita al Servicio de Anestesiología, número de celular (667) 473-7326 Correo electrónico: boc_sin@hotmail.com.

Artículo recibido el 20 de julio de 2010

Artículo aceptado para publicación 20 de febrero del 2011

Este artículo podrá ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y en www.hgculiacan.com

INTRODUCCIÓN

El término anestesia general balanceada, descrito por Lundy en 1925, nos hace referencia al uso concomitante de varias drogas utilizadas para alcanzar el estado de anestesia sin derivar en efectos adversos. Dicho concepto en nuestros días se adapta al uso de diferentes drogas anestésicas así como los coadyuvantes utilizados en la práctica diaria.¹ La colecistectomía laparoscópica impone nuevos retos al anestesiólogo, debiéndose conocer en profundidad los cambios que ocurren a nivel hemodinámico y respiratorio a causa del neumoperitoneo establecido y a la influencia de los cambios de posición necesaria para realizar dicha técnica,² lo que obliga al anestesiólogo a emplear métodos que además de permitir óptimas condiciones quirúrgicas, brinde al paciente una amplia seguridad,³ por lo que se prefiere la anestesia general con intubación de la tráquea. Esta técnica presenta innumerables ventajas como son: adecuado control de la respiración, óptima protección de la vía aérea, excelente relajación muscular, anula las molestias producidas por el neumoperitoneo, minimiza riesgos de complicaciones y facilita el monitoreo del dióxido de carbono al final de la espiración con el capnógrafo.⁴ En la cirugía laparoscópica se presentan diversos cambios hemodinámicos, como son: disminución del gasto cardíaco, elevación de la presión arterial y elevación de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, siendo producidos por diversos mecanismos hormonales y mecánicos, ocasionados por el neumoperitoneo. Dichos cambios hemodinámicos muchas veces son confundidos con un plano anestésico superficial. El punto clave en pacientes bajo anestesia general es brindarles una adecuada sedación preoperatoria y perioperatoria; logrando así una emersión anestésica de mejor calidad y un paciente más tranquilo, que tolere los efectos posquirúrgicos de la cirugía. La anestesia general es el método de elección en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, dado que permite al anestesiólogo un control preciso de la ventilación y modificar los parámetros ventilatorios con base en las alteraciones que puedan presentarse, brindándole una opción segura y eficaz.^{5,6,7} Dexmedetomidina en varios estudios farmacológicos ha demostrado poseer efectos de utilidad como coadyuvante en anestesia general^{8,9} es un potente agonista y selectivo de los receptores alfa 2 adrenérgicos,¹⁰⁻¹¹ por sus propiedades sedantes similares al sueño,¹²⁻¹³ por su rápida recuperación y por su analgesia útil para el manejo del dolor postoperatorio de pacientes sometidos a procedimientos largos¹⁴ y en unidad de cuidados intensivos.¹⁵ También la dexmedetomidina ha demostrado tener un papel importante como coadyuvante en anestesia general por sus efectos clínicos, por sus propiedades simpaticolíticas,¹⁶ por la reducción en la incidencia de isquemia miocárdica,¹⁷ por la estabilidad hemodinámica¹⁸ y la disminución en requerimientos de anestésicos halogenados e intravenosos, así como en la reducción de los requerimientos de opioides en el trans y postoperatorio,^{19,20} además de disminuir los niveles de factores inflamatorios en el organismo.¹⁶ Es por esta razón que surge el interés de conocer, estudiar y verificar los beneficios que puede brindar dexmedetomidina como premedicación anestésica para disminuir el consumo de opioides en pacientes programados para colecistectomía laparoscópica en el Hospital General de Culiacán.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo firma de consentimiento informado, se realizó un estudio experimental, ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, longitudinal y comparativo en el Hospital General de Culiacán con pacientes sometidos a cirugía electiva de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada de ambos sexos, de 18 a 70 años, ASA I y II, que no estuvieran bajo tratamiento antihipertensivo con beta bloqueadores. Fueron excluidos pacientes con cardiopatías o nefropatías o aquellos con hipotensión arterial sistémica, embarazadas o que estuvieran lactando, ASA III o más y se eliminaron los pacientes para cirugía laparoscópica convertida a cirugía abierta.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente con técnica de baraja: con sobres en los cuales decía sin dexmedetomidina para el grupo control y con dexmedetomidina para el experimental. Los anestesiólogos que participaron en cada uno de los casos estaban enterados del objetivo y diseño del estudio, pero no sabían a qué grupo pertenecía cada uno de los pacientes, y otro anestesiólogo fue el que administró los medicamentos en estudio, para que posteriormente se continuara la anestesia general balanceada.

El estudio se realizó posterior a ser aprobado por la comisión de ética del hospital. Posterior a cumplir con los criterios de inclusión y tener su consentimiento informado los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos, cada grupo de 20 pacientes. Grupo 1 o experimental: pacientes programados para realizar cirugía de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada a los cuales se premedicó con dexmedetomidina a dosis de 2 microgramos por kilogramo de peso en infusión con solución fisiológica 100ml por vía intravenosa 30 minutos antes del procedimiento anestésico-quirúrgico. Grupo 2 o control: pacientes programados para realizar cirugía de colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada a los cuales se les premedicó bajo infusión de solución fisiológica de 100 ml 30 minutos antes del procedimiento anestésico-quirúrgico. Ya en quirófano, con equipo completo de anestesia, el cual debe constar de carro de anestesia equipado con laringoscopia, sondas endotraqueales, guía, cánulas de guedel, además de toma de oxígeno y aspirador funcionando, medicamentos ya previamente preparados en jeringas rotuladas (atropina, efedrina, adrenalina, propofol, vecuronio y fentanil), se realizó monitoreo inicial no invasivo de los siguientes signos vitales, tensión arterial con baumanómetro aneroide y frecuencia cardíaca con trazo electrocardiográfico continuo. Se verificó la permeabilidad de las vías intravenosas. Se inició procedimiento anestésico con anestesia general balanceada. Se utilizó analgesia (narcosis basal) con fentanil intravenoso a dosis de 2 mcg/kg en ambos grupos. Relajación neuromuscular con vecuronio intravenoso a dosis de 100 mcg/kg en ambos grupos. Inducción con propofol a dosis de 200 mcg/kg en ambos grupos. Mantenimiento con sevoflurano y oxígeno suplementario al 100% a 2 litros por minuto, además en caso necesario bolos subsecuentes fentanil. Se evaluó la respuesta simpática, registrando la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante el monitoreo inicial en quirófano, durante la inducción, la intubación y la incisión quirúrgica.

Durante el trans-anestésico se registraron dichos signos

vitales cada cinco minutos, además de registrar la salida de quirófano. El mantenimiento con sevoflurano se inició con el dial a 2 volúmenes por ciento el cual se mantiene en un punto en donde los signos vitales se mantengan estables y que no sean sugestivos de dolor o pérdida del plano anestésico, tales como aumento de la frecuencia cardiaca y/o presión arterial. Se registró hora y cantidad de fentanil administrado durante el procedimiento anestésico. Al termino se evaluó cual de los dos grupos tuvo menor requerimiento de fentanil. Todos los datos obtenidos se anotarón en hojas especiales de registro. Se registraron y analizaron los datos obtenidos.

Análisis Estadísticos

Para comparar el comportamiento de los grupos con respecto al tiempo, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) para un modelo de medidas repetidas (Fleiss, 1986) con dos factores: el factor grupo (con dos niveles, casos y controles) y el factor tiempo (con niveles 0, 5, 10, 15..., 70 minutos y final). Se muestran los resultados por medio de tablas descriptivas donde las variables numéricas se describen como medias± desviación estándar y las categóricas como conteos y porcentajes. Se incluyen tablas ANOVA para la pruebas de significancia de los efectos principales y de interacción, así como pruebas t-Student (ajustadas por Bonferroni) para los cambios individuales en el tiempo. Para comparar los grupos con respecto a variables dicotómicas, se utilizan pruebas ji-cuadrada o la prueba exacta de Fisher cuando es el caso. La comparación con otras variables numéricas consideradas en el estudio se realiza con la prueba t-Student. Los datos obtenidos fueron analizados con el software SPSS© versión 15, en todas las conclusiones se usa un nivel de significancia de 0.05. Los valores de probabilidad mostrados se refieren a pruebas bilaterales. Estadísticas generales.

RESULTADOS

La muestra consistió en un total de 40 pacientes con edad promedio de 38.4±12.5 años, en un rango de los 19 a los 69 años; de los cuales 35 (87.5%) de género femenino. El peso promedio de los pacientes fue de 67.6±9.7 kg, (rango: 50 a 92 kg). De acuerdo a la clasificación de pacientes ASA, 29 pacientes (72.5%) de la muestra correspondió a ASA I. (Cuadro 1)

Cuadro 1.- Estadísticas generales de los pacientes.

	Grupo		Sig.
	Control n=20	Experimental n=20	
Edad	40.8±14.06	35.9±10.65	0.239 ^a
Peso	68.4±11.19	66.9±8.18	0.290 ^a
Mujeres (n=28, 56%)	17 (85.0%)	18 (90.0%)	0.633 ^b
Hombres (n=22, 44%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	
ASA I (n=27, 54%)	13 (65.0%)	16 (80.0%)	0.294 ^b
II (n=23, 46%)	7(35.0%)	4 (20.0%)	

^aPrueba t para muestras independientes.

^bPrueba ji-cuadrada

Respuesta simpática

No existen diferencias significativas en la tensión arterial diastólica (TAD) en los primeros 10 minutos; y a partir de los 15 minutos se observa que la media de TAD es significativamente mayor por 9.1 mmHg en el grupo control; la diferencia máxima (p=.000) se observa a los 45 minutos con una media de 78.95±11.7 mmHg para el grupo control y de 58.75±11.5 en el

grupo experimental. Las diferencias en las medias tienen a disminuir, finalizando sin diferencias significativas (p=.252). (Figura 1)

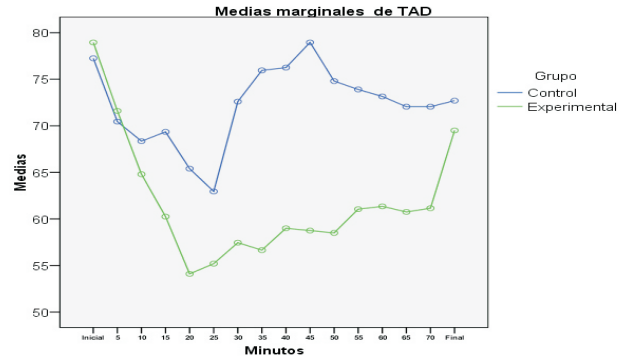


Figura 1.- Medidas marginales de TAD por minutos del grupo

Se observó un comportamiento similar que en la TAD entre los grupos No existen diferencias significativas en la tensión arterial sistólica (TAS) en los primeros 25 minutos; y a partir de los 30 minutos se observa que la media de TAS es significativamente (p=.001) mayor en el grupo control 113.30±16.6 mmHg contra 97.35±11.3 mmHg del experimental. La diferencia máxima (p=.000) se observa a los 45 minutos con una media de 122.55±14.3 mmHg para el grupo control y de 100.30±14.8 en el grupo experimental. Las diferencias en las medias tienen a disminuir, finalizando sin diferencias significativas (p=.094). (Figura 2)

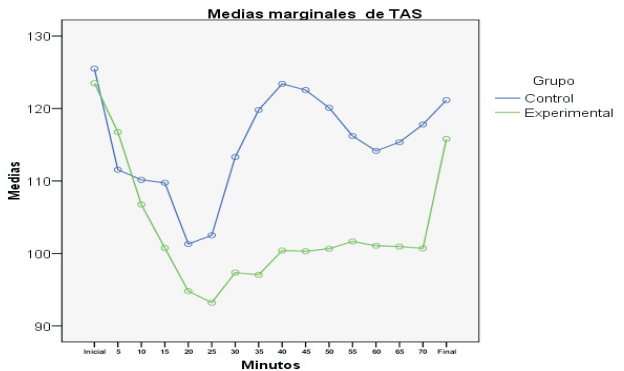


Figura 2.- Medidas marginales de TAS por minutos del grupo

Frecuencia cardiaca

En las medias de frecuencia cardiaca (FC), los grupos inician con una diferencia de medias significativamente (p=.000) diferente; 77.20±10.8 latidos por minuto en el control y 63.10±11.2 en el grupo experimental. A los 5 minutos la media FC en ambos grupos disminuyó a 70.30±13.2 y 60.40±9.0, para grupo control y experimental, respectivamente. El promedio en el último registro de FC fue de 75.85±12.7 para el control y de 67.750±10.3 para el experimental (p=.033). (Figura 3)

Eficacia

El consumo de fentanil se calculó como consumo total (mcg) / peso (kg) / tiempo de anestesia en minutos.

En el grupo control, se observó un consumo de fentanil promedio de .048±.019 mcg/kg/min, mientras que en el experimental de .025±.0122 mcg/kg/min. Esta diferencia de

.023 es estadísticamente significativa ($p=.000$). Es decir, los pacientes que del grupo control requirieron en promedio 1.92 veces más fentanil que en el grupo experimental.

Medidas de rescate

Un total de 3 (7.5%) pacientes requirieron prostigmina, de estos, 2 (10%) del grupo control y 1 (5%) del grupo experimental, estas diferencias no son significativas ($p=1.000$). 4(10%) requirieron atropina, de los cuales 2 (10%) pertenecían a cada grupo, ($p=1.000$).

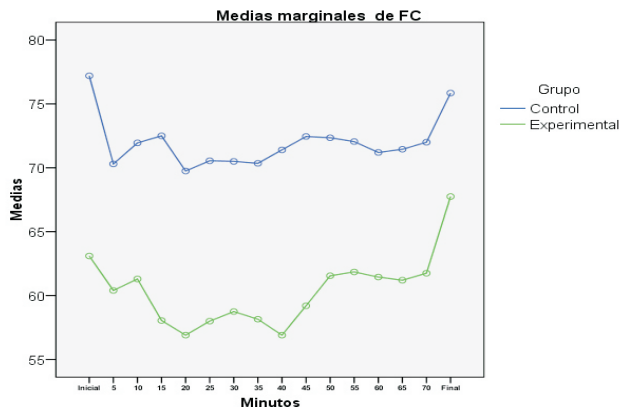


Figura 3. Medias marginales de FC por minutos del grupo

DISCUSIÓN

Para este estudio fue elegida la cirugía colecistectomía laparoscópica debido a la frecuencia con la que se realiza en nuestro hospital. Por lo común, esta cirugía se realiza por el servicio de cirugía general en la cual se usa el neumoperitoneo esto como parte del procedimiento normal ante el cual el anestesiólogo se enfrenta a un incremento importante de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, así como a la posible presencia de trastornos del ritmo.

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores alfa 2 adrenérgicos con alta selectividad que actúa reduciendo el tono simpático, disminuyendo así la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, con propiedades sedantes, analgésicas, útiles como coadyuvantes en la anestesia.

En cuanto al promedio de edad entre los grupos estudiados, no hubo diferencias significativas ($p=.239$), lo cual corresponde con lo descrito en la literatura.²¹⁻²³

De acuerdo a la tensión arterial diastólica no hubo diferencias significativas en los primeros 10 minutos, pero a partir de los 15 minutos hubo un aumento en la tensión arterial diastólica de 9.1 mmhg en el grupo control así como a los 45 minutos; sin embargo, se mantuvieron estables en el grupo experimental, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura ya que la dexmedetomidina ofrece estabilidad hemodinámica.²⁴

En cuanto a la tensión arterial sistólica no hubo diferencias significativas en los primeros 25 minutos, pero a partir de los 30 minutos, la media es significativamente mayor para el grupo

control que el grupo experimental aumentando a los 45 minutos en el grupo control y manteniéndose estables en el experimental.

El comportamiento de la frecuencia cardíaca en el perioperatorio fue más bajo en el grupo tratado con dexmedetomidina, Triltsch, Welte, Arain y Ruehlow reportan resultados similares sobre el comportamiento de la frecuencia cardíaca en aquellos pacientes a los que se les administraron alfa 2 agonistas.^{25,26}

En varios estudios se ha afirmado que el uso de dexmedetomidina como coadyuvante en la anestesia general balanceada disminuye los requerimientos de opioides,²⁷⁻³⁰ en nuestro estudio el consumo de fentanilo se observó que los pacientes del grupo control requirieron 1.92 veces más fentanil que el grupo experimental.

Un total de 3 (7.5%) pacientes requirieron prostigmina, de estos, 2 (10%) del grupo control y 1 (5%) del grupo experimental, 4 pacientes requirieron atropina, de los cuales 2 pertenecían a cada grupo. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

En el presente trabajo hemos demostrado que la dexmedetomidina es eficaz para reducir el consumo de fentanil durante la anestesia general balanceada en colecistectomía laparoscópica. Generalmente la dexmedetomidina se usa a una dosis de carga y una dosis de mantenimiento durante todo el procedimiento quirúrgico, en este estudio solo se usa como premedicación, logrando obtener los beneficios reportados en la literatura en el ahorro de opioide y con efecto simpaticolítico en la respuesta hemodinámica, a pesar de no usarse una infusión en el transoperatorio, lo que probablemente se debe a que elegimos un procedimiento de corta duración durante el cual la dosis de carga mantiene su efecto.^{24,25,26,31}

Considero que dentro de las debilidades de mi estudio está el no contar con el sistema BIS (Índice Biespectral) esto para medir el nivel de sedación intraoperatorio y tener un mejor control en el transanestésico.

El uso de fármacos utilizados en anestesia general balanceada nos permite alcanzar los objetivos de sedación, analgesia y control hemodinámico con las mismas dosis que ofrece a los pacientes mayor seguridad.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta investigación muestran que la dexmedetomidina como premedicación en pacientes ASA 1 y 2 disminuye significativamente el consumo de fentanil durante la anestesia general balanceada en pacientes programados para colecistectomía laparoscópica. Debido a sus bondades, puede ser utilizada como medicación preanestésica, habiéndose demostrado que es un fármaco seguro. Por otro lado, este estudio allana el camino para que la dexmedetomidina sea utilizada en otro tipo de cirugías de realización cotidiana, y en aquellas con mayor riesgo de generar alteraciones hemodinámicas y trastornos del ritmo.

Referencias

1. Lundy J. Balanced anesthesia. *Minn Med* 1925; 8:399-403.
2. Babieri P, Telias R. Colectectomía laparoscópica. Indicaciones, Eventos Fisiopatológicos, Procedimientos y Complicaciones. *Rev Arg Anest* 1995; 53(2): 67-84.

3. Gaskin TA, Isobe JA, Matheus JL. Laparoscopy and the general surgeon. *Surg Clin North Am* 1991; 71(5): 1085-97.
4. Hanley ES. Anesthesia for laparoscopic surgery. *Surg Clin North Am*. 1992 Oct;72(5):1013-9.
5. Moreno-Egea A, Torralba JA, Aguayo JL. ¿Se puede incluir la técnica laparoscópica extraperitoneal para el tratamiento de la hernia inguinal en un programa de cirugía mayor ambulatoria sin ingreso? *Cir Esp* 1999; 66(6): 520-525.
6. Collins LM, Vaghada H. Regional anaesthesia for laparoscopy. *Anesthesiol Clin North América* 2001;19(1): 43-55
7. González RV, Marengo CCA, Chávez GA, González DS, Montalvo JE. Colectectomía laparoscópica: resultados de la experiencia del Hospital General de México a nueve años de implementada. *Rev Mex Cir Endoscop* 2002; 3(2): 71-73.
8. Billard V. et al. Haemodynamic variations after induction with propofol, influence of propofol dose and interaction with fentanyl. *Anesthesiology*. 1997;77-195. no encontré el artículo original
9. Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 2002; 97(3):592-8.
10. Barash Paul. *Manual de Anestesia Clínica*. 1ra edición. D.F. México: Interamericana McGraw-Hill; 1993; 9:199-203.
11. Bentley JB, Borel JD, Nenad RE Jr, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg*. 1982 Dec;61(12):968-71.
12. Kamibayasi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93(5):1345-9.
13. Kikuchi H, Morio M, Fujii K, Mukaida K, Horibe M, Davidkova TI, et al. Clinical evaluation and metabolism of sevoflurane in patients. *Hiroshima J Med Sci* 1987;36(1):93-7.
14. Togal T, Gulhas N, Cicek M, Teksan H, Ersoy O. Carbon dioxide pneumothorax during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16(8): 1242
15. Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamia and pharmacokinetics properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1998; 35(4):334-372.
16. Savarese JJ, Miller RD. *Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists*. Anaesthesia 4th ed. Churchill Livingstone: New York, 1994: 417-87.
17. Miller Ronald D. *Miller's Anesthesia*. Fourth edition. New York, USA: Churchill Livingstone; 1994
18. Morgan GE, Mikhail MS. *Anestesiología clínica. Manual moderno SA México*; 1998:130-150.
19. Nociti JR, Serzedo PS, Zuccolotto EB, Sebben F, Gonzales RF. Dexmedetomidine / propofol association for plastic surgery sedation during local anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53(2):198-208.
20. Sanders LD, Isaac PA, Yeomans WA, Clyburn PA, Rosen M, Robinson JO. Propofol induced anaesthesia. Double-blind comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or thiopentone. *Anaesthesia* 1989; 44(3):200-2004.
21. Mergenthaler J, Schuerer D, Whinney R. Acute cholecystitis. *Clin Evid*. 2004 Dec; (12):571-80.
22. Hermann RE. Surgery for acute and chronic cholecystitis. *Surg Clin North Am* 1990; 70(6):1263-75.
23. Areenberger N I, Isselbacher K J. Disease of the gallbladder and bile duct. En: Harrison's, T.R. *Principles of Internal Medicine*. 14 ed. San Francisco: Mc Graw-Hill, 1998. p.1726-1736.
24. Triltsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genähr A, Moshirzadeh M, et al. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med* 2002; 30(5):1007-1014.
25. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98(1):153-158.
26. Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology*, 2002; 97(3):592-8.
27. Billard V. et al. Haemodynamic variations after induction with propofol, influence of propofol dose and interaction with fentanyl. *Anesthesiology*. 1997; 77-195.
28. Sanders LD, Isaac PA, Yeomans WA, Clyburn PA, Rosen M, Robinson JO. Propofol-induced anaesthesia. Double-blind comparison of recovery after anaesthesia induced by propofol or thiopentone. *Anaesthesia* 1989; 44(3):200-4.
29. Nociti JR, Serzedo PS, Zuccolotto EB, Sebben F, Gonzales RF. Dexmedetomidine/propofol association for plastic surgery sedation during local anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53(2):198-208.
30. González RV, Marengo CCA, Chávez GA, González DS, Montalvo JE. Colectectomía laparoscópica: resultados de la experiencia del Hospital General de México a nueve años de implementada. *Rev Mex Cir Endoscop* 2002; 3(2): 71-73.
31. Savarese JJ, Miller RD. *Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists*. Anaesthesia 4th ed. Churchill Livingstone: New York, 1994: 417-87.