



# Alfa dos Agonistas en Anestesia Pediátrica

Ramón Eloy Perdomo Gutiérrez, MD

Hospital Universitario “General Calixto García”

La Habana, Cuba.

---

Vol. 6, N. 1, Febraio 2008

Los receptores alfa dos componen una generación de fármacos que se acoplan a los receptores adrenérgicos alfa dos y, a partir de esta unión, conciben modificaciones moleculares en las células diana que los contienen, engendrando una extensa gradación de efectos. La variedad de los resultados es muy vasta, siendo los mismos de interés terapéutico para los anesthesiólogos.

Los agonistas alfa dos se encuentran en forma natural en el cuerpo humano y en animales. Ellos son la norepinefrina, la epinefrina y la dopamina. Los enlaces sintéticos de uso médico son la clonidina, dexmedetomidina, alfametilnoradrenalina, mivazerol, azepexol, rilmedinina, guanfacina, guanabenz y la fadolmidina. Distintos conjuntos químicos tienen afinidad por los adrenoceptores alfa dos: las feniletilaminas, como la metilnorepinefrina; las oxazolininas, como el azepexol y la rilmedinina; algunas guanidinas, como el guanabenz y el amiloride; los imidazólicos, como la medetomidina y los imidazolínicos, como la clonidina, la dexmedetomidina, el mivazerol y el idazoxane. Algunos de los citados se encuentran en uso, otros en investigación y, algunos se han dejado de aplicar.

Los receptores adrenérgicos fueron caracterizados por Ahlquist en 1948 en alfa y beta apoyándose en réplicas características ante diferentes aminas. Se encontró que se hallaban subclases que codificaban la liberación presináptica de neurotransmisores y se concluyó su localización presináptica, así surge la clasificación alfa uno postsinápticos y alfa dos presinápticos, ordenamiento que está asentado en respuestas a yohimbina y prazosin (1). Por otra parte, existe una divergencia en relación a los adrenoceptores alfa dos ya que se hallan tanto en forma pre y postsináptica así como extrasináptica y éstos no están atados con la liberación de neurotransmisores. Este tipo de categorizaciones está periódicamente más ceñido en correspondencia al hallazgo de antagonistas más selectivos de cada receptor.

Estudios moleculares han identificado tres subtipos de adrenoceptores alfa dos y se designan: alfa dos, C10, C4 y C2, en analogía a la disposición de estos genes en los cromosomas 10, 4 y 2.

Básicamente los alfa dos adrenoreceptores son miembros de receptores de membrana celular que intervienen sus acciones por un sistema de segundos mensajeros que precipitan proteínas reguladoras nucleótidos de guanina llamadas proteínas "G" (2)

Las proteínas receptoras alfa dos son polipéptidos monoméricos de 450 a 461 aminoácidos con la representación de 7 dilataciones que dan su espacio en la membrana plasmática en forma de elipse. Con respecto al acoplamiento intracelular el rol de la proteína G es convertir el estímulo externo original en una respuesta celular. Estas proteínas son heterotriméricas con subunidades alfa, beta y gamma (3)

### **Localización y Funciones Fisiológicas de los Adrenoreceptores alfa dos.**

Su localización se ha estudiado mediante estudios autoradiográficos. En la médula espinal, la columna celular intermedio lateral y la sustancia gelatinosa son sitios de unión de alfa dos agonistas; igualmente se ha hallado a estos receptores en coexistencia con receptores opioides (4) A nivel periférico los hay a nivel pre y postsináptico. Estas son varias de las funciones fisiológicas realizadas por estos receptores: en el SNC su estimulación presináptica induce inhabilitación en la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina y sustancia P; en este mismo sistema tanto a nivel presináptico como postsináptico y que incluye la médula espinal, concurre inhibición de descarga neuronal, con analgesia, sedación, hipotensión, bradicardia, y midriasis. A nivel vascular y sobre músculo liso promueve vasoconstricción y en plaquetas promueve su agregación. Sobre el tracto gastrointestinal hay deducción de salivación, de secreciones y motilidad. En el sistema endocrino hay disminución en la secreción de insulina y aumento de la hormona del crecimiento, en el tejido adiposo priva la lipólisis. Sobre el riñón hay inhibición en la liberación de renina, crecida en la tasa de filtración glomerular y aumento en la secreción de sodio y agua. En último lugar a nivel ocular provoca disminución de la presión en forma de dosis dependiente (5,6)

### **Farmacología de los agonistas alfa dos.**

La clonidina fue sintetizada en 1960 y se observó que engendraba hipotensión, sedación y bradicardia. Se comenzó a utilizar como antihipertensivo de acción central interviniendo a través de la tonificación de los receptores alfa dos con la consiguiente disminución del flujo simpático procedente del sistema nervioso central (7) Posee una gran variedad de acciones que han permitido su uso en disímiles enfermedades (8,9)

La medicina veterinaria ha utilizado los agonistas alfa dos aproximadamente desde hace veinte años y es a partir de aquí donde nace su interés para su aplicación en anestesia en humanos. A dosis elevadas la detomidina demostró efectos hipnóticos y anestésicos (10,11,12)

La clonidina es el alfa dos agonista arquetipo de este tipo de compuestos. Sus funciones están mediadas por adrenoreceptores alfa dos presinápticos y postsinápticos así como es un agonista alfa uno débil. Está indicado como antihipertensivo de acción central coadyuvante en anestesia regional y como sedo analgésico para el control del dolor y como coadyuvante de la terapia con opiáceos en el tratamiento del dolor.

La clonidina (2- (2,6 diclorofenilamina)-2 imidazolina) al ser empleada en pacientes normotensos presenta resultados farmacocinéticos con relación a concentraciones plasmáticas que pueden ser expresadas mediante una ecuación biexponencial; éstos aluden que el fármaco se distribuye en dos compartimentos, uno el sistema vascular y tejidos con gran perfusión, y el segundo un compartimiento de equilibrio.

La vida media alfa es de 2.2 a 28.7 minutos y la fase beta es de 6.9 a 11 horas. El volumen de distribución en estado estable es de 2.09 Litros/kg. Su aclaramiento total del plasma varía de 1.87 a 4.74 ml/kg-1/min. A continuación de una dosis intravenosa, aproximadamente la mitad de la dosis es excretada en la orina sin cambios y el aclaramiento renal de la droga va de 1.13 a 2.83 ml/kg./min.

La clonidina es bien absorbida después de una dosis oral con biodisponibilidad cercana al 100%. En promedio el 50% de este fármaco es metabolizado en hígado concibiendo compuestos inactivos. Su asociación a proteínas plasmáticas es del 20%. La relación entre concentración y efecto demuestran que los cambios en los grados de sedación en los sujetos esta directamente relacionado a una concentración de 1.5 a 2 ng/ml. A mayores niveles séricos este resultado se mantuvo sin cambios. Sus corolarios sobre la frecuencia cardiaca y presión arterial se correlacionan con concentraciones séricas menores de 2 ng/ml, pero a concentraciones mayores, este efecto de hipotensión tiende a ser menor. Esto puede estar en correspondencia a la tonificación de receptores adrenérgicos postsinápticos tipo alfa, por lo tanto, mitigará su efecto central hipotensor (13,14)

La clonidina por vía espinal produce una analgesia que implica mecanismos opiáceos. Se conceptúa que la clonidina produce analgesia disminuyendo las acciones de la norepinefrina en los adrenerreceptores alfa dos postsinápticos en el asta dorsal de la médula espinal. Al acoplarse a estos receptores la clonidina bloquea la sustancia P liberada y la descarga del asta dorsal, por lo que impide la transferencia de la señal dolorosa hacia el cerebro. La clonidina es altamente liposoluble y se distribuye rápidamente hacia el espacio extravascular incluyendo el sistema nervioso central. La vida media de eliminación es de aproximadamente 15 a 20 horas.

La clonidina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 20 a 40%. La eliminación total promedio es de 250 ml/minuto; la principal vía de eliminación es la renal en cerca de un 72% en las siguientes 96 horas, de la cual 40 a 50% es como clonidina sin cambios y el resto como metabolito (p-hidroxiclondina). También se ha sugerido que una parte importante de clonidina es sometida a circulación entero hepática.

Así, la administración epidural de un bolo de 700 microgramos produce una concentración pico promedio (C máx) de 3.8 ng/ml en plasma y 390 ng/ml en el líquido cefalorraquídeo alcanzados en un promedio de 11.8 y 31 minutos, respectivamente.

La inyección de 300 microgramos en el espacio epidural da lugar a una rápida transferencia hacia el líquido cefalorraquídeo en donde la concentración máxima se obtiene a los 30 minutos (15). Esto se explica por sus propias características fisicoquímicas: una elevada liposolubilidad (coeficiente de partición = 114 y peso molecular de 230 daltons) 15 lo que hace que su proceder sea similar al del fentanyl o la meperidina empleados por esta vía. Glynn 16 administró a 10 pacientes 150 microgramos de clonidina a nivel de L4-5. Con esta dosis, la concentración máxima en el líquido cefalorraquídeo fue de 228 ng/ml a los 45 minutos y su vida media de eliminación fue de 66 minutos. Eisenach 1(7) administró 700 microgramos a nivel lumbar y determinó en base a pruebas de nocicepción, que la concentración mínima efectiva para analgesia es de 76 ng/ml.

El uso de clonidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la misma, pacientes que cursen con hipotensión arterial, bloqueo auriculoventricular e insuficiencia renal severa.

Los efectos colaterales que con mayor asiduidad se presentan son hipotensión arterial, disminución de la frecuencia cardiaca. Con mucha menor frecuencia puede mostrarse fiebre, mareos y somnolencia. Las reacciones secundarias son leves y pueden ser tratadas con relativa facilidad. La clonidina colocada por vía epidural puede exhibir interacciones con los agonistas o antagonistas alfa y beta adrenérgicos, antihipertensivos y antiarrítmicos por producir efectos cardiovasculares. La clonidina epidural extiende la duración de la acción de los anestésicos epidurales locales. Pueden mostrarse interacciones con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), anfetaminas, sedantes, hipnóticos, antihistamínicos.

El uso de clonidina puede producir resultados levemente positivos a la prueba de Coombs.

Los pacientes **pediátricos** demandan de una atención más esmerada debido a que son relativamente más sensibles a los efectos de la clonidina epidural. Los estudios recientes no han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis ni de teratogénesis. Los estudios de fertilidad consumados en ratas hembras y machos con dosis hasta 3 veces mayores a las máximas recomendadas en humanos no produjeron consecuencias sobre la fertilidad. Las vías de administración son la oral, rectal, transdérmica, intravenosa y peridural y la subaracnoidea.

La administración subaracnoidea comúnmente desarrolla un efecto menos duradero debido a una distribución más rápida de la clonidina en el líquido cefalorraquídeo.

La aplicación por vía peridural en bolos causan una analgesia moderada.

La clonidina epidural puede ser utilizada en forma concomitante con opioides. Esto logra un descenso de los requerimientos diarios de opioides de hasta un 50% de la dosis habitual.

Por vía intratecal : se ha agregado a la bupivacaína y a otros anestésicos locales. Racle 1(8) comparó 15 mg de bupivacaína con placebo, epinefrina o con 150 microgramos de clonidina. Con la agrupación de bupivacaína y clonidina se observó un incremento promedio del 70% en la duración del bloqueo sensorial y 25% del bloqueo motor sin efectos contraproducentes.

Bonnet (19) empleó 5 y 150 microgramos de clonidina con tetracaína y sus resultados fueron muy análogos, si bien aquellos pacientes que recibieron 150 microgramos de clonidina requirieron mayor cantidad de líquidos y de efedrina para tratar la hipotensión arterial.

La medicación anestésica previa con clonidina por vía oral es competente y muy útil, ofreciendo buena estabilidad hemodinámica y capaz de extender el efecto de anestésicos locales como la tetracaína intratecal posiblemente por un efecto supraespinal (20)

Por vía epidural : se ha utilizado y se puede emplear sola o asociada a otros analgésicos, y en bolos o por infusión. Bonnet (21) consiguió un buen efecto analgésico con una latencia de 15 minutos y un descenso máximo del dolor del 68% utilizando bolos con 2 microgramos /kg. En estudios después de cirugía se ha alcanzado una excelente analgesia que en promedio duró 400 minutos con 150 microgramos (2) .

Empleada en infusión, los resultados han sido satisfactorios. En cirugía abdominal (23) se logró reducir el consumo de morfina en un 50%, en este caso la dosis de clonidina fue de 2 microgramos /kg./hr. Después de cesáreas se han investigado diferentes dosis: un bolo de 400 microgramos seguido de una infusión de 10 microgramos / horas u 800 microgramos seguido de 20 microgramos /horas (24)

Con estas dosis el consumo parenteral de morfina se logró reducir sólo en aquellos que tomaron la infusión de 20 microgramos / horas. Cuando la infusión se aumento a 40 microgramos /hr se logró reducir aún más el uso de morfina (10 mg en 24 horas.) (25) .

Carabine 2(6) empleó un bolo de 150 microgramos seguido de una infusión de 25 o 50 microgramos por hora. La necesidad de morfina parenteral se redujo de 14 a 10 mg/24 horas.

Una primacía de la analgesia espinal con clonidina en balance a la analgesia espinal con opioides es la muy baja posibilidad de depresión respiratoria ya que no se han señalado receptores alfa dos en el centro respiratorio (27,28) La asociación de clonidina con morfina (29) o alfentanil (30) no ha desarrollado el riesgo de depresión respiratoria.

Con la propósito de disminuir sus efectos secundarios y aumentar la potencia analgésica, la clonidina se ha usado en combinación con otros analgésicos por vía epidural, principalmente con los opioides. Se ha observado un efecto aditivo al asociarse a morfina (31,32)

En clínica este resultado aditivo ha sido confirmado con la asociación de clonidina con nalbufina (33) , y con fentanyl en donde al emplearse en bolo, se prolonga a casi el doble la duración de la analgesia en comparación con su empleo en forma aislada (34)

Vías intramuscular e intravenosa : después de utilizarse por estas vías, el mecanismo por el que ocasiona analgesia es por su acción en el locus coeruleus , sitio de inicio de los axones noradrenérgicos de las astas dorsales (35) En estudios realizados se han expuesto que las lesiones de este núcleo atenúan el efecto antinociceptivo de la clonidina administrada por vía sistémica (36) Además, por su liposolubilidad es capaz de alcanzar a centros supratentoriales donde mimetiza la acción de la norepinefrina liberada por las vías bulboespinales.

Existen reportes donde se compara la aplicación de 2 microgramos/kilogramo de clonidina por vía intramuscular y epidural. Por ambas se alcanzó un buen efecto analgésico, aunque fue más duradero (208 vs 170 minutos) y potente por vía epidural (37)

De Cock (38) comparó la aplicación intravenosa o epidural durante las primeras 12 horas del postoperatorio. Se alcanzó buen efecto analgésico por vía intravenosa pero éste fue superior con la aplicación epidural. La clonidina es capaz de producir analgesia si se dispone por vía sistémica, pero sin llegar a ser tan intensa como cuando se emplea por vía espinal. La medicación preanestésica con clonidina engendrará una mayor estabilidad hemodinámica transoperatoria y con una menor necesidad de mediaciones por parte del anestesiólogo. Se logrará también una menor descarga adrenérgica y neuroendocrina.

### **Dexmedetomidina.**

La dexmedetomidina ( d-enantiómero de la medetomidina) fármaco agonista alfa dos adrenérgico derivado imidazólico, de carácter muy lipofílico, superselectivo (1600:1 Alfa dos : alfa uno respectivamente), siete veces mas potente que la clonidina que es menos selectiva ( 300:1 Alfa dos : alfa uno respectivamente) y con una vida media mas corta que la clonidina.

La dexmedetomidina origina efectos como: Facilitación de la hipnosis. Analgesia con importante bloqueo neurovegetativo y con excelente estabilidad hemodinámica. Disminución de los requerimientos anestésicos.

Esta droga ejerce su efecto agonista sobre receptores alfa dos con la posibilidad de ejercer efectos excitatorios o inhibitorios por si, activando distintos segundos mensajeros. La activación de los segundos mensajeros implica la estimulación de proteínas fijadoras de nucleótidos de Guanidina (Proteína Gi), la cual inhibe a la adenilciclase determinando bajos niveles de AMPc. Se piensa que la deflación en las concentraciones de AMPc median la mayoría de los efectos celulares de la activación de estos receptores adrenérgicos, por trastornar la actividad de la proteinquinasa, el grado de fosforilación proteínica y la inhibición de las vías del Ca ++ sensibles al voltaje

### **Efectos Hemodinámicos**

Diferentes estudios mostraron una acción bifásica de la droga sobre la presión arterial media y la frecuencia cardiaca en la Infusión. Maze y colaboradores. establecieron que en los primeros 5 minutos de infusión, la presión arterial media aumentó un 22% mientras que la frecuencia cardiaca disminuyó un 27% de los niveles basales preestablecidos (39,40)

Cabe tener en cuenta que los agonistas alfa dos presentan: Efectos periféricos y Efectos centrales La activación alfa dos periférica presináptica causa una disminución de la liberación de noradrenalina, favoreciendo parcialmente a la bradicardia (41)

El agonismo de estos compuestos sobre los receptores alfa dos centrales resultaría en una disminución del flujo simpático con incremento de la acción parasimpática. Aquí son de valor los receptores imidazólicos localizados en el locus coeruleus, Núcleo Motor Dorsal del Vago, Núcleo del Tracto Solitario y Núcleo Reticular Lateral.

### **Efectos Antiarrítmicos**

La hipertonia vagal interviene en la secuela antiarrítmica de los agonistas alfa dos adrenérgicos como protectores de las arritmias por halotano y bupivacaína (42)

Las consecuencias simpaticolíticas de la dexmedetomidina reducen la respuesta a la agresión quirúrgica con la reducción de los niveles de norepinefrina sin observarse depresión miocárdica.

## Efectos Respiratorios

La administración de alfa dos adrenérgicos produce un efecto de depresión respiratoria muy ínfimo.

## Efectos hormonales

Reducen la liberación de hormonas adrenocorticotropas provocadas por estrés. Disminuye la liberación de aminas biógenas por mecanismos centrales y periféricos, activan receptores presinápticos autoinhibidores presinápticos alfa dos adrenérgicos para la liberación de estas hormonas (43)

## Efecto de Sedación

La función sedativa de este fármaco tendría su origen por acción franca en el locus coeruleus (centro encargado del control del estado de la conciencia y la percepción sensorial) inhibiendo allí la descarga neuronal. La dexmedetomidina ha mostrado una muy excelente calidad de sedación y ansiolisis así como disminución significativa de las respuestas hemodinámicas a la intubación traqueal. Recientes estudios apuntan que el locus coeruleus es el punto anatómico clave a través del cual los agonistas alfa dos median las acciones hipnótico-anestésicas en la premedicación anestésica.

## Efectos Analgésicos

Este fármaco produce analgesia a nivel central (encéfalo y tallo encefálico) al activar los sistemas inhibitorios descendentes que parten a la médula espinal, disminuir los niveles de sustancia P e hiperpolarizar las neuronas del asta dorsal. Estudios clínicos han demostrado analgesia postoperatoria por el uso de dexmedetomidina epidural e intrarraquídea. La administración de dexmedetomidina permite una analgesia añadida a sedación, disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (44,45)

## Efectos anestésicos

La dexmedetomidina disminuye los requerimientos de anestésicos por su acción, entre otros, sobre los receptores alfa dos adrenérgicos centrales. Este efecto se ha observado en asociación con opiáceos, benzodiazepinas e inductores anestésicos.

## Efectos Colaterales

En administraciones rápidas o en bolo pudiesen provocar un aumento transitorio de la presión arterial media y bradicardia, pudiéndose tratar esta última con atropina o glicopirrolato. Asimismo la dexmedetomidina y la clonidina no perturban la quimiotaxis, la fagocitosis ni la producción de anión superóxido de los neutrófilos en **niños**, consecuentemente estas drogas no necesitan de cuidado en pacientes neutropénicos, sépticos o con procesos inflamatorios agudos.

## ***La dexmedetomidina presenta excelente valor analgésico sobre los receptores alfa dos adrenérgicos periféricos para el tratamiento del dolor (46)***

La combinación con fentanyl atenúa los incrementos de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca permitiendo que la intubación de la tráquea tenga superior estabilidad hemodinámica comparada con la combinación con midazolam (47,48) Este fármaco presenta un antagonista competitivo: el atipamezole (actúa sobre receptores alfa dos). Los estudios realizados por Scheinin (49) afirman que este compuesto antagoniza los efectos de sedación y simpaticolisis. Se ha investigado también su farmacocinética por vía epidural, intratecal y transdérmica. Así, se ha observado que tras una aplicación epidural de dexmedetomidina, la absorción hacia el líquido cefalorraquídeo es rápida, aunque el modelo farmacocinético que sugiere es el de un proceso de absorción bifásica, pudiéndose detectar un retraso de al menos 30 minutos entre el pico de concentración en líquido cefalorraquídeo y el momento de la máxima reducción de la presión arterial

La dexmedetomidina para lograr la máxima concentración plasmática requiere de 1,6 a 1,7 horas, con una vida media de eliminación de 1,6 a 2,4 horas, un aclaramiento plasmático total de 0,7 a 0,9 l/h/Kg y un volumen aparente de distribución de 2,1 a 2,6 l/Kg.

Dyck et al (50) estudiaron la farmacocinética de la dexmedetomidina en pacientes tras administrarles 2 µg/kg de dexmedetomidina por vía intravenosa ó intramuscular. Obtuvieron una vida media terminal de  $385 \pm 144$  minutos, un aclaramiento plasmático de  $0,511 \pm 0,125$  l/min y un volumen de distribución en estado de equilibrio de  $194 \pm 28,7$  litros . Se ha establecido una tasa de unión a proteínas plasmáticas del 94%, uniéndose principalmente a seroalbúmina y alfa1-glicoproteína ácida. El metabolismo de la dexmedetomidina es esencialmente hepático, mediante reacciones de hidroxilación y N-metilación y tras estos pasos el fármaco es eliminado por vía renal en un 95%, en forma de conjugados metil y glururónidos. En el hombre la dexmedetomidina es capaz de unirse reversiblemente al grupo heme del citocromo P450

El perfil farmacocinético observado por Alves TCA y col (51) especifica que la dexmedetomidina no mantiene una cinética lineal entre su concentración plasmática en la biofase y sus efectos, mostrando una acción bifásica entre efectos centrales y periféricos que el volumen de distribución de la droga es relativamente amplio con un modelo farmacocinético tricompartmental 51 La biodisponibilidad es de 70-80%. Su liposolubilidad es mayor en proporción a las otras drogas de su grupo (Clonidina > Oximetazolina); esta propiedad le permite atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer sus efectos centrales.Su clearance plasmático es adyacente a 0,5 l/minutos que representa aproximadamente la mitad del flujo sanguíneo hepático (parámetro que lo asemeja al fentanyl). La vida media es de alrededor de 2 a 2,5 horas (52)

### **Acciones cardiovasculares**

Las funciones cardiovasculares de dexmedetomidina se deben a la estimulación de receptores alfa dos adrenérgicos a nivel medular y cerebral y también periféricos. Las principales acciones farmacológicas de dexmedetomidina comprenden:

### **Acción Analgésica**

En 1974, Paalzow fue el primero en manifestar el efecto analgésico de la clonidina, habiendo sido

ampliamente estudiada desde entonces. Los efectos analgésicos de dexmedetomidina por vía intraespinal han sido recopilados en varios estudios. En animales de experimentación, anfibios, monos, perros o ratas la administración de dexmedetomidina tanto por vía sistémica como intratecal origina respuestas que pueden ser identificadas como un efecto analgésico .

Administrada a pacientes obstétricas, la dexmedetomidina fue tan eficaz como fentanilo para lograr un efecto analgésico. En el postoperatorio de las cirugías ginecológicas 0,4 mcg/Kg iv de dexmedetomidina fueron tan eficaces como una dosis de oxidodona en el alivio del dolor postoperatorio y superiores a diclofenaco, produciendo una disminución de los requerimientos de analgesia opiácea.

La dexmedetomidina presenta resultados similares a clonidina cuando se utiliza como medicación anestésica previa. En estudios realizados, la dexmedetomidina indujo un estado de sedación de excelente calidad. Este efecto fue dosis dependiente. Contrapuesto con midazolam para lograr sedación y ansiolisis en cirugía, 2,5 mcg/Kg im de dexmedetomidina fueron tan efectivos como 0,7 mg/Kg de midazolam, aunque con dexmedetomidina hubo menos perturbación psicomotriz previo y un menor grado de amnesia anterógrada que con midazolam (53) Además en este estudio dexmedetomidina palió el delirio postanestésico inducido por ketamina.

## Acción sobre los requerimientos anestésicos

En estudios clínicos en los que dexmedetomidina se ha utilizado principalmente como medicación anestésica previa y se ha comprobado que produce una disminución de los requerimientos de fármacos hipnóticos, opioides y anestésicos halogenados.

## Cardiovasculares

La dexmedetomidina, causa un aumento inicial y transitorio de la presión arterial referida principalmente con el uso de dosis altas o la administración endovenosa rápida, si bien su efecto principal a nivel cardiovascular es la producción de hipotensión.

## Respiratorias

Dexmedetomidina en general tiene un perfil benévolo en cuanto a sus efectos sobre la ventilación. En pacientes que se operaron de cataratas y fueron premedicados con dexmedetomidina, en ningún instante la saturación parcial de oxígeno descendió de 93%. En un estudio sobre su empleo en dolor, su resultado sobre la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria fue el mismo que el causado por diclofenaco 53

## Endocrinometabólica

La dexmedetomidina presenta una serie de funciones endocrino-metabólicas, principalmente relacionadas con la inhibición significativa del flujo simpático y el descenso de los niveles plasmáticos de catecolaminas circulantes. Se ha determinado un descenso dosis dependiente de hasta un 92% en las concentraciones de noradrenalina plasmática tras la administración de dexmedetomidina. Por otra parte, disminuye la respuesta al estrés de forma notable, de estímulos fuertes como la intubación orotraqueal o la cirugía, causando un menor ascenso de noradrenalina, adrenalina, sus metabolitos, cortisol y hormonas catabólicas.

## Otras acciones

Dexmedetomidina induce un descenso de la presión intraocular y efectos antieméticos. Ejerce una acción diurética y natriurética. Proporciona un descenso del flujo sanguíneo cerebral. Evita el temblor postoperatorio al igual que la clonidina. Tiene importancia en la conducción anestésica actual atendiendo a su posibilidad de promover sedación, ansiolisis, analgesia y anestesia sin depresión respiratoria y con estabilidad hemodinámica; con la posibilidad de su administración espinal presentando ventajas a nivel hemodinámico. Hay que señalar también, su empleo de coadyuvante en la anestesia general balanceada por disminuir los requerimientos de otras drogas anestésicas tanto inductoras como inhalatorias (53)

## Agonistas alfa dos y anestesia pediátrica

Varias investigaciones en pacientes **pediátricos** han cuantificado el alcance de los alfa dos agonistas administrados por vía peridural, como complemento conjuntamente a anestésicos locales (Tabla 1).

Así, Jamali et al utilizaron bupivacaína 0,25% (1 mlxkg) más clonidina 1 mcg/kg. La analgesia se mantuvo 16,5 horas comparada con 7,6 hrs de la bupivacaína sola y 6,3 horas de bupivacaína más epinefrina 5 mcg/ml; al mismo tiempo, el 50% de los **niños** que recibieron clonidina no requirieron analgesia postoperatoria durante las primeras 24 horas.

Al adicionar clonidina 2 mcg/kg a bupivacaína 0,25% (1 mlxkg) perfecciona la fuerza de la analgesia caudal para cirugía ortopédica electiva (9,8 horas), también requirieron menos agregado analgésico en el postoperatorio 12-24 horas después.

Cook y Doyle corroboraron la superioridad de la clonidina caudal en **niños** 2 mcg/kg sobre la epinefrina 5 mcg/ml cuando la aplicaban con bupivacaína 0,25% (1 ml/kg), en un estudio doble ciego, en **niños** de 1 a 10 años de edad intervenidos de orquidopexia. La analgesia perduró 5,8 horas con clonidina comparada con 3,2 horas con epinefrina.

Estudios adicionales en los que se modifica la masa de anestésico local colocado a 0,5 ml/kg más clonidina 1 ó 2 mcg/kg no tendría mayor contradicción que al utilizar la bupivacaína sola.

Al adicionar clonidina 2 mcg/kg a la mepivacaína 1% (7 mg/kg) se extiende la analgesia postoperatoria a 3,6 horas vs 2,4 horas de mepivacaína.

Clonidina 2 mcg/kg-1 más ropivacaína 0,1% (1 ml/kg) se relacionó con un aumento en la duración de la analgesia postoperatoria 3,7 horas en comparación con 2 horas con ropivacaína sola; el 90% de los pacientes no requirieron analgesia suplementaria postoperatoria las primeras 24 horas postcirugía.

La clonidina logra producir hipotensión, bradicardia y sedación. Su resultado antihipertensivo resulta de la estimulación de las neuronas situadas en el centro vasomotor de la médula (núcleo reticular lateral del tallo cerebral), ocasionando una disminución del recambio de norepinefrina desde las terminaciones simpáticas hacia los tejidos periféricos. Aplicada en el espacio epidural la clonidina disminuye la actividad eléctrica de los nervios simpáticos preganglionares. La disminución de la frecuencia cardiaca es incitada por aumento del tono vagal como consecuencia de una estimulación parasimpática al mismo tiempo que modera el tono simpático.

**Tabla 1. Uso de clonidina epidural caudal**

Referencia	Edad (años)	Clonidina mcg/kg	A. Local mg/kg	Operación	Duración analgesia (horas)
Jamali	1-7	1	Bupivacaína 2,5	HI-Orquidopexia	16,5
Luz	0,5-6	1	Bupivacaína 2,7	HI-Orq-Circun	6,3
Klimscha	0,5-6	1	Bupivacaína 1,875	Hernia Inguinal	6
Lee-Rubin	1-10	2	Bupivacaína 2,5	Osteot Femoral	9,8
Cook-Doyle	1-10	2	Bupivacaína 2,5	Orquidopexia	5,8
Ivani	1-7	2	Ropivacaína 1,0	HI-Orq-Circun	3,7
De Negri	1-5	2	Ropivacaína 2,0	HI- Orquidopexia	8,2
Motsch	4-8	5	Bupivacaína 1,75	HI-Orq-Hiposp	20,9

La sedación después de aplicada la clonidina epidural es la consecuencia de la estimulación de los receptores alfa dos adrenérgicos en el locus coeruleus, que es un centro significativo que ajusta la vigilancia, por lo tanto al no estar presente aumenta la actividad de las neuronas inhibitorias como la vía del ácido gama amino butírico causando depresión del sistema nervioso central; la sedación es dosis dependiente.

En **niños** la clonidina se ha utilizado en un rango de 0.5-5 mcg/kg sin presentar signos de compromiso ventilatorio o efectos hemodinámicos. Se describió un caso de apnea severa en un neonato de 2 semanas de vida sometido a orquidopexia y hernioplastia inguinal, se colocó una epidural caudal con ropivacaína 0,2% (1 ml/kg) más clonidina 2,2 microgramos por kilogramo y se obtuvo apnea con bradicardia y baja saturación de oxígeno a menos de 80%, durante la primera hora de la cirugía. Otro caso reportado es el de

un neonato de pretérmino al que se le colocó clonidina 1,25 microgramos por kilogramo en una anestesia caudal para hernioplastia que exteriorizó apneas en el postoperatorio. No se recomienda su uso en neonatos hasta que estudios científicos lo avalen. Los autores sugieren no colocar en niños menores de 1 año de edad y en menores de 10 kg de peso.

Amnerader (54) expone que la medicación anestésica previa con clonidina por vía oral es superior al midazolam por vía oral. La tolerancia a la aplicación de la mascarilla facial fue similar entre los dos grupos, pero la clonidina oral fue mucho mejor aceptada por el **niño**, produciendo una sedación preoperatoria más eficaz y de más calidad, mostrando mejor recuperación de la anestesia.

Además Tobias JD, Berkenbosch JW (55) exponen que con dosis de 0.25 microgramo/kilogramo/hora., de dexmedetomidina equivalen a 0.22 miligramos/ kilogramo/hora de midazolam. Sin embargo la dexmedetomidina proporcionó una sedación y analgesia más eficaz y de más calidad demostrando una disminución en los requerimientos de morfina suplementaria en 24 horas.

La dexmedetomidina aplicada por vía intravenosa antes de la cirugía mejora la calidad de la analgesia y disminuye el consumo de analgésicos en el posoperatorio tal como expresa Del Angel (56)

Los alfa dos agonistas se pueden conceptualizar como adyuvantes en medicina perioperatoria, de esta forma ofrecen múltiples cualidades al proporcionar protección neurovegetativa y otras muchas posibilidades, asimismo se utilizan en combinación con opioides y/o anestésicos locales en **niños** y adultos para disminuir dosis y obviar efectos colaterales deletéreos de los opioides y anestésicos locales (57)

Seybold JL (58) expone la utilización de dexmedetomidina en combinación con diprivan en cirugía de traquea y broncoscopia obteniendo una anestesia profunda y de excelente calidad en estas cirugías tan invasivas sin depresión respiratoria ni cardiovascular.

Deutsch E. determinó que la administración de dexmedetomidina disminuye la frecuencia cardiaca en menor medida que en pacientes donde se utilizó sevoflurano a 1 CAM (59)

Cravero JP expresa por otra parte que los anestesiólogos y otros especialistas están empleando cada vez más nuevos agentes hipnóticos sedantes potentes para lograr la sedación **pediátrica** eficaz. La dexmedetomidina ofrece una calidad de sedación muy efectiva con escala de Ramsay de 2 y brinda además excelente analgesia sin los efectos colaterales de otros agentes anestésicos y con eficaz recuperación (60)

Con relación a la anestesia fuera de quirófano la dexmedetomidina resulta muy eficaz, como por ejemplo, en **niños** a los que se les realizaría resonancia magnética nuclear a dosis de 1 microgramo por kilogramo de peso según un estudio del Dr. Isik B (61)

Los alfa dos agonistas en anestesia **pediátrica** son efectivos, valiosos y seguros y presentan atributos tales como excelente calidad de sedación y analgesia. Tienen utilidad para diferentes usos tales como en procesos invasivos, sedación para ventilación mecánica e hipotensión deliberada (62)

La administración de dexmedetomidina en dosis con rangos de 0,3 microgramos/kilo, usada en bolo post inducción, disminuye en forma significativa la agitación del despertar atribuible a sevoflurano. Es segura desde el punto de vista hemodinámico y ventilatorio en las dosis empleadas, y no prolonga el despertar en el **niño** ni influye negativamente en la recuperación anestésica. Se plantea, por tanto, como una alternativa de manejo de la agitación del despertar en niños (63)

Se describe que el cuadro de agitación en el despertar de la anestesia del sevoflurano se produce en un rango de un 30% de los casos, y existen referencias en la literatura de episodios de crisis convulsivas

asociadas al empleo de sevoflurano 64 Respecto al tratamiento para aliviar el cuadro de agitación, se han propuesto alfa dos agonistas, clonidina y dexmedetomidina con excelentes resultados.

Por otra parte, la clonidina se puede utilizar por vía rectal para abolir el dolor postoperatorio, combinando su efecto analgésico y sedante, lo que ofrece de esta manera, ventajas.

El temblor postoperatorio (64,65,66) con una incidencia en **niños** de 3% a 14% es un evento adverso que es muy deletéreo (como en los casos de daño cerebral con hipotermia y temblor) común en el postanestésico. La dexmedetomidina, ha sido usada como un agente efectivo para tratamiento preventivo y para su abolición (67) se utiliza a 0.5 microgramos por kilogramo durante 3-5 minutos. La eficacia en la reducción del temblor es superior a clonidina y meperidina.

R.Blaine Easley comprobó la alta efectividad y seguridad de la dexmedetomidina en el tratamiento de temblor postoperatorio sin ningún efecto adverso en niños de 7 a 16 años ( $11.5 \pm 2.5$ ). La clonidina 1.5 microgramos por kilogramo ha sido la más extensamente empleada en adultos, pero también en **niños** con buenos resultados.

Actualmente se ha demostrado el uso y validez de la dexmedetomidina en **niños** y adultos como sedación para evitar el delirio en procedimientos invasivos (68) ventilación mecánica (69,70) sedo analgesia en imagenología y en anestesia con halogenados (71,72) Los regímenes tienen un rango de dosis en general de 0.3 a 1 microgramo por kilogramo.

La dexmedetomidina en **niños** y adultos reducen el flujo sanguíneo cerebral lo cual favorece la disminución del consumo de oxígeno cerebral lo que beneficia a los niños con daño cerebral (73,74)

## Bibliografía

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948;153: 586-589.
2. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol Rev 1981;32: 337-362.
3. Kurose H, Regan JW. Functional interactions of recombinant  $\alpha_2$  adrenergic receptors subtypes and G proteins in reconstituted phospholipid vesicles. Biochem 1991;30: 3335-3341.
4. Unnerstall JR, Kuhar MJ. Mapping the alpha adrenergic receptor in the central nervous system: a guide to structure and function. Epinephrine in the CNS. New York, Oxford University Press, 1984, 45-59
5. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol Rev 1981;32: 337-362.
6. Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 8a. edition. M.Graw Hill. 784-813.
7. Sattler R, van Zwieten: Acute hypotensive action of clonidine after infusion into the cat's vertebral artery. Eur J Pharmacol 1967; 2: 9-13.
8. Mac Dougall I, Isles C, Stewart H. Overnight clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of pheocromocitoma. Am J Med 1988; 84:993-1000.
9. Bravo E, Tarazi R. The clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheocromocitoma. N Eng J Med 1981; 305: 623-626.
10. Clarke K, Hall W. A survey of anaesthesia in small animal practice. J Assoc Vet Anaesth 1990;17: 4-10.

11. Kamerling S, Cravens WM. Objective assesment of demetomidine induced analgesia and sedation in the horse. *Eur J Pharmacol* 1988;151: 1-8.
12. Virtanen R, Savola JM: Characterization of the selectivity, specifity and potency of medetomidine. *Eur J Pharmacol* 1988;150: 9-14.
- 13-Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 8a. edition. MGrav Hill. 784-813.
14. Davies DS, Wing MH, Reid DM. Pharmacokinetics and concentration effect relationships of intravenous and oral clonidine. *Clinical Pharmacol Ther* 1976;21: 593-601
15. Castro MI, Eisenach JC. Pharmacokinetics and dynamics of intravenous, intrathecal, and epidural clonidine in sheep. *Anesthesiology* 1989;71: 418-425.
16. Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ. Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain* 1992;49: 361-367.
17. Eisenach J, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology* 1993;78: 277-287.
18. Racle JP, Benkhadra A, Poy J, Gleizal B. Prolongation of isobaric spinal anesthesia with epinephrine and clonidine for hip surgery in the elderly. *Anesth Analg* 1987;66: 442-446.
19. Bonnet F, Brun-Buisson B, Saada M, Boico O, Rostaing S, Touboul C. Dose-related prolongation of hyperbaric tetracaine spinal anesthesia by clonidine in humans. *Anesth Analg* 1989;68: 619-622.
20. Ota K, Namiki A, Ujike Y, Takahashi I. Prolongation of tetracaine spinal anesthesia by oral clonidine. *Anesth Analg* 1992;75: 262-264.
21. Bonnet R, Boico O, Rostaing S, Saada M, Loriferne F, Touboul C, Abhay K, Ghignone M. Postoperative analgesia with extradural clonidine. *Br J Anaesth* 1989;63: 465-469.
22. Ramírez-Guerrero A, Diego G, Mille E, Clemenceau P, Plancarte R. Analgesia postoperatoria epidural con clonidina. *Rev Mex Anest* 1991;14: 15-18.
23. De Kock, Crochet C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993;79: 525-531.
24. Mendez R, Eisenach JC, Kashtan K. Epidural clonidine analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990;73: 848-852
25. Huntoon M, Eisenach JC, Boese P. Epidural clonidine after cesarean section. Appropriated dose and effect of prior local anesthetic. *Anesthesiology* 1992;76: 187-193.
26. Carabine UA, Milligan KR, Mulholland D, Moore J. Extradural clonidine infusions for analgesia after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1992;68: 338-343.
27. Benhamou D, Veillette Y, Narchi P, Ecoffey C. Ventilatory effects of premedication with clonidine. *Anesth Analg* 1991;73: 799-803.
28. Penon C, Ecofey C, Cohen S. Ventilatory response to carbon dioxide after epidural clonidine injection. *Anesth Analg* 1991;72: 761-764.

29. Bailey PL, Sperry RJ, Johnson K, Eldredge SJ, East KA, East TD, Pace LN, Stanley TH. Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology* 1991;74: 43-48.
30. Jarvis D, Steven RD, Segal I. Ventilatory effects of clonidine alone and in the presence of alfentanil in humans volunteers. *Anesthesiology* 1992;76: 899-905.
31. Drasner K, Fields H. Synergy between antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat. *Pain* 1988;32: 309-312.
32. Ossipov MH, Suarez LJ, Spaulding CT. Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonist at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 1988;68: 194-200.
33. Mok MS, Wang JJ, Chan JH, Liu SE, Lippmann M. Analgesic effect of epidural clonidine and nalbuphine in combined use. *Anesthesiology* 1988;69: A 398.
34. Rostaing S, Bonnet F, Levron JC, Vodinh J, Pluskwa F, Saada M. Effect of epidural clonidine on analgesia and pharmacokinetics of epidural fentanyl in postoperative patients. *Anesthesiology* 1991;75: 420-425.
35. Maze M, Tranquilli W. Alpha 2 adrenoreceptor agonist. Defining the role in clinical anaesthesia. *Anesthesiology* 1991;74: 581-605.
36. Kostowski W, Jerlicz M. Effects of lesions on the locus coeruleus and the ventral noradrenergic bundle on the antinociceptive action of clonidine in rats. *Pol J Pharmacol* 30: 647-650
37. De Kock, Crochet C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993;79: 525-531
38. Kamibayashi, T., Maze, M.: Clinical uses of alfa 2 adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-1349.
39. J.B. Dyck, S.L. Shafer Dexmedetomidine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthetic Pharmacology Review* 1993; 1:238-245.
40. Paris et al Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:412-418. \_ 2005 Lippincott Williams & Wilkins
41. Schug SA et al Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. *CNS Drugs* 2006;20(11):917-33.
42. Feld J et al Autonomic activity during dexmedetomidine or fentanyl infusion with desflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 2007 Feb;19(1):30-6.
43. Scholz J. & Tonner P. Alpha-2 adrenoreceptor agonists in anesthesia: a new paradigm. *Current Opinion in Anaesth* 2000;13:437-42
44. Lee YY Dexmedetomidine infusion as a supplement to isoflurane anaesthesia for vitreoretinal surgery . *Br J Anaesth*. 2007 Mar 2.
45. Bagatini et al Dexmedetomidina: farmacología y uso clínico. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, sep./oct. 2002, vol.52, no.5, p.606-617. ISSN 0034-7094.

46. Cardoso et al Efecto de la adición de clonidina subaracnoidea en la bupivacaína hiperbara y sufentanil en la analgesia del parto. Rev. Bras. Anesthesiol., mar./abr. 2006, vol.56, no.2, p.119-125. ISSN 0034-7094.
47. Scheinin, et al Intramuscular Dexmedetomidine as premedication for general anesthesia. . Anesthesiology 78; 1065-1077, 1993R.Blaine Easley et al
48. Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children. Paediatric Anesthesia 2007;17(4):341-6.
49. Scheinin, et al. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of Dexmedetomidine with a specific alfa 2 adrenoreceptor antagonist Atipamezole. / Anesthesiology 1998;89:574-84.
50. J.B. Dyck, S.L. Shafer Dexmedetomidine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics./ Anesthetic Pharmacology Review 1993; 1:238-245.
51. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - Alfa 2 -agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. Rev Bras Anesthesiol, 2000;50:396-404.
52. Pushparaj s shetty Adjuvant agents in regional anaesthesia. anaesthesia anD intensiVe CaRe MeDiCine 7:11 2006
53. Pratap JN et al . Co-injection of Clonidine Prolongs the Anesthetic Effect of Lidocaine Skin Infiltration by a Peripheral Action. Anesthesia& Analgesia 2007; 104(4):982-3
54. NICOLE ALMENRADER et al Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. Pediatric Anesthesia (December 2007) 17 (12), 1143–1149
55. Tobias JD et al Sedación durante la ventilación mecánica en bebés y niños: dexmedetomidina versus midazolam. Pediatric Anesthesiology South Med J. 2004 May;97(5):451-5
56. Del Angel García R et al Dexmedetomidina as preventive postoperative analgesia in inguinal hernioplasty Gac Med Mex. 2006 Jan-Feb;142(1):9-12.
57. N. González de Mejía .Analgesia multimodal postoperatoria .Rev. Soc. Esp. Dolor v.12 n.2 Narón ( La Coruña ) mar. 2005
58. Seybold JL The use of dexmedetomidina during laryngoscopy, bronchoscopy, and tracheal extubation following tracheal reconstruccion Paediatr Anaesth. 2007 Dec;17(12):1212-4.
59. Deutsch E , Tobias JD . Hemodynamic and respiratory changes following dexmedetomidina administration during general anesthesia: sevoflurane vs desflurane. Paediatr Anaesth. 2007 May;17(5):438-44.
60. Cravero JP , Blike GT . Pediatric sedation. Curr Opin Anaesthesiol. 2004 Jun;17(3):247-51
61. Isik B , Arslan M , Tunga AD , Kurtipek O . Dexmedetomidina decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. [Paediatr Anaesth.](#) 2006 Jul;16(7):748-53 Erratum in: Paediatr Anaesth. 2006 Jul;16(7):811.
62. [Tobias JD](#) , Berkenbosch JW . Initial experience with dexmedetomidina in paediatric-aged patients. Paediatr Anaesth. 2002 Feb;12(2):171-5.
63. Dr. Mauricio Ibacache, Dexmedetomidina Disminuye la Agitación Post Sevoflurano en Niños

Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Texto preparado a partir de los registros grabados en sala. Medwave. Año 3, No. 1, Edición Enero 2003.

64. R.Blaine Easley MD et al Dexmedetomidine for the treatment of postanesthesia shivering in children { [Paediatric Anaesthesia 2007; 17\(4\): 341-6](#) }

65. Lyons B, Taylor A, Power C et al. Postanaesthetic shivering in children. *Anaesthesia* 1996 ; 51: 442-445.

66. Akin A, Esmoğlu A, Boyacı A. Postoperative shivering in children and causative factors. *Pediatr Anesth* 2005 ; 15: 1089-1093

67. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997 ; 86: 331-345.

68. Fahy CJ, Okumura M. Sedation for paediatric stereotactic radiosurgery: the dexmedetomidine experience. *Anaesth Intensive Care* 2004 ; 32: 809-811.

69. Berkenbosch JW, Wankum PC, Tobias JD. Prospective evaluation of dexmedetomidine for noninvasive procedural sedation in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; 6: 435-439.

70. Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann* 2005 ; 34: 636-645.

71. Finkel JC, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg* 2004 ; 98: 1658-1659.

72. Tobias JD, Berkenbosch JW. Sedation during mechanical ventilation in infants and children: dexmedetomidine versus midazolam. *South Med J* 2004 ; 97: 451-455.

73. McPherson RW, Koehler RC, Kirsch JR et al. Intraventricular dexmedetomidine decreases cerebral blood flow during normoxia and hypoxia in dogs. *Anesth Analg* 1997 ; 84: 139-147.

74. Prielipp RC, Wall MH, Tobin JR et al. Dexmedetomidine-induced sedation in volunteers decreases regional and global cerebral blood flow. *Anesth Analg* 2002 ; 95: 1052-1059.

