

ANALES MEDICOS

Volumen 49
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2004
October-December

Artículo:

Dexmedetomidina *versus* midazolam
como premedicación para cirugía
endoscópica de senos paranasales.
Valoración de la estabilidad
hemodinámica

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Trabajo de investigación

Dexmedetomidina *versus* midazolam como premedicación para cirugía endoscópica de senos paranasales. Valoración de la estabilidad hemodinámica

Martínez Tejeda R,* Zambada C,* Álvarez González R,*
González Velásquez M,* Yáñez C,** Reyes E,* Díaz A,* Domínguez B***

RESUMEN

Uno de los principales objetivos de la medicación preanestésica es eliminar la ansiedad que presenta el paciente antes de la intervención quirúrgica a la que será sometido. Uno de los medicamentos más ampliamente utilizado para este fin es el midazolam, aunque éste no es el único fármaco que produce este efecto. Un grupo de medicamentos que también producen ansiólisis es el de los agonistas alfa 2 adrenérgicos, como la dexmedetomidina. Ésta tiene otros efectos hemodinámicos adicionales tales como disminuir la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Nosotros nos basamos en estos efectos para utilizarla como medicación preanestésica en pacientes que serían sometidos a una cirugía endoscópica de senos paranasales, ya que durante ésta se realiza una infiltración de lidocaína con epinefrina, lo cual aumenta en gran medida los parámetros hemodinámicos anteriores. Se formaron dos grupos de 20 pacientes cada uno, un grupo premeditado con dexmedetomidina y el otro con midazolam. Nuestra hipótesis fue que los pacientes que recibieron dexmedetomidina no presentarían alteraciones tan importantes como los medicados con midazolam. Se encontró evidencia que apoyó nuestra hipótesis y no se registraron efectos adversos.

Palabras clave: Dexmedetomidina, midazolam, sedación, arritmias, hipertensión, taquicardia.

ABSTRACT

One of the main targets of pre-anesthesia medication is to relieve anxiety of the patient who will be taken to a surgical procedure. The drug mainly used to aim this goal is midazolam, but this is not the only one which produces this effect. Another group of drugs which produces the same effect is the alpha 2 adrenergic receptors like dexmedetomidine which has another hemodynamical effects like a decrease in heart rate and arterial blood pressure. We take advantage of these effects to medicate patients whom were programmed for an endoscopic paranasal sinuses surgery during which, the infiltration with lidocaine with epinephrine increases both heart rate and blood pressure. We formed 2 groups with 20 patients each, one of the groups receiving dexmedetomidine as premedication and another group receiving midazolam. We assumed that patients receiving dexmedetomidine will not increase the heart rate or the blood pressure as much as the midazolam group. We found evidence that sustain our hypothesis and no adverse effects were found.

Key words: Dexmedetomidine, midazolam, sedation, arrhythmias, hypertension, tachycardia.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los diferentes tipos de anestésicos que se utilizan en la actualidad encontramos los que actúan sobre los receptores adrenérgicos, siendo éstos origi-

nalmente diferenciados en alfa y beta, dependiendo de las respuestas encontradas al administrar diferentes aminas. Después se encontró que existen algunas subclases que regulan la liberación de neurotransmisores, por lo que fue inferido que estos receptores tenían una localización presináptica. Esto condujo a una subsecuente división de los receptores, dependiendo de su localización: los postsinápticos o alfa₁ y presinápticos o alfa₂, aunque se ha demostrado que estos últimos no sólo se encuentran en forma presináptica, sino también extrasinápticamente sin que estén relacionados con la liberación de neuro-

* Servicio de Anestesiología, Centro Médico ABC.

** Otorrinolaringología, Centro Médico ABC.

*** Instituto de Oftalmología, Fundación Conde de Valenciana.

Recibido para publicación: 19/11/04. Aceptado para publicación: 07/12/04

Correspondencia: Dr. Martínez Tejeda R

Centro Médico ABC, Sur 132 núm. 108, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

transmisores. La clasificación en α_1 y α_2 también está dada por el antagonismo con el uso de yohimbina y prazosina. La prazosina es más potente que la yohimbina en los receptores α_1 ; mientras que la yohimbina es más potente que la prazosina en los receptores α_2 .^{1,2} La dexmedetomidina es un agonista α_2 , por lo que a continuación mencionaremos los efectos más relevantes de este grupo de medicamentos sobre los sistemas cardiovascular y nervioso central.

Sistema cardiovascular

Los efectos hipotensores y bradicárdicos de los agonistas α_2 han sido ampliamente reconocidos y estudiados. El mecanismo de ambos involucra la inhibición del flujo simpático y la potenciación de la actividad nerviosa parasimpática.⁸ Debido a que la acción hipotensora de los agonistas α_2 no puede ser atenuada con una disminución endógena previa de catecolamina dentro del sistema nervioso central se ha sugerido que estos compuestos actúan postsinápticamente en el cerebro para producir su acción.^{1,2}

El efecto bradicárdico que confieren estos medicamentos es causado en parte por una inhibición presináptica de la liberación de norepinefrina en la unión neuroefectora o por un efecto vagomimético. Los agonistas α_2 estimulan el núcleo del tracto solitario y, por tanto, ejercen su acción vagomimética en este punto.^{1,2,8} Otros estudios refieren que la acción dominante de los agonistas α_2 en el corazón es disminuir la taquicardia a través del bloque de

las fibras cardioaceleradoras y producir, además, bradicardia gracias a su acción vagomimética.⁶ No se ha encontrado evidencia que sustente la existencia de receptores α_2 postsinápticos en el miocardio. De igual manera, el tratamiento para la bradicardia producida por los agonistas α_2 es la atropina.⁸

Algunos de los efectos por el uso de estos medicamentos son que, en altas dosis, puede deprimir la conducción auriculoventricular. Se ha encontrado un ligero alargamiento del intervalo P-R en pacientes que reciben clonidina, por lo que se sugiere no usarlo en enfermos ancianos o en aquellos que tengan un alargamiento del intervalo P-R o con bradicardia.²

Sistema nervioso central

En comparación con otros anestésicos, el efecto sedante de la dexmedetomidina es similar al sueño natural, ya que los sujetos despiertan con facilidad al estimularlos y regresan al estado de sedación rápidamente. Este mecanismo de acción consiste en disminuir el disparo de las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus, produciendo así inconsciencia. Existen hipótesis que indican que las neuronas que producen GABA, que se encuentran en el núcleo preóptico ventrolateral (VLOP) en el hipotálamo anterior y mesencéfalo basal, están bajo control inhibitorio de la norepinefrina y serotonina del locus ceruleus y del núcleo del rafe, respectivamente. Una disminución en el disparo de noradrenalina "desinhibe" a las neuronas GABA del VLOP, las cuales, por tanto, se activan. Las neuronas del VLOP inervan el locus ceruleus y el núcleo tuberomamilar, un grupo de cé-

Cuadro I. Comparación de las propiedades de clonidina y dexmedetomidina.

	<i>Clonidina</i>	<i>Dexmedetomidina</i>
Selectividad α_2/α_1	Moderada	Alta
Selectividad por subtipo α_2	No	No
Unión a sitios de imidazoline	Sí	Sí
Eficacia agonista α_2	Agonista parcial	Agonista puro
Lipofilidad	Alta	Muy alta
Efecto sobre la frecuencia cardíaca	Reducción	Reducción
Efecto sobre la tensión arterial	Bajas dosis > reducción Altas dosis > incremento	Bajas dosis > reducción Altas dosis > incremento

Cuadro II. Consideraciones para el uso de agonistas adrenérgicos alfa-₂ en anestesia.

	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Potenciales ventajas</i>
Mayores	Preservación de la estabilidad hemodinámica (previene cambios bruscos en la frecuencia cardíaca y en la tensión arterial). Ansiólisis, sedación, analgesia sin depresión respiratoria.	Hipertensión (administración en bolo de altas dosis).	Preserva la función renal en presencia de un estímulo nocivo. Limita el incremento de la presión intracraneana y de la presión intraocular. Disminuye la rigidez muscular inducida por narcóticos. Broncodilatación.
Menores	Limitación del uso de anestésicos potencialmente tóxicos. Hipotensión controlada.	Hipotensión, bradicardia, «rebote» (sólo con uso prolongado).	

Cuadro III. Uso y efecto de los agonistas alfa-₂ en diferentes situaciones clínicas.

	<i>Enfermedad</i>	<i>Efecto</i>
Cardiovascular	Hipertensión Insuficiencia cardíaca congestiva Angina de pecho Infarto al miocardio	Disminuye tensión arterial Disminuye poscarga Disminuye consumo de O ₂ Incrementa la tasa aporte/consumo
Psiquiatría	Adicción a opioides Otras adicciones Ataques de pánico Manía/hiperactividad	Disminuye síndrome de supresión Disminuye síndrome de supresión Ansiólisis Disminuye la actividad
Sistema nervioso central	Psicosis de Korsakoff Esclerosis múltiple Paraplejía espástica Neuralgia Migraña	Incrementa la memoria Disminuye la espasticidad Disminuye el reflejo miccional Analgesia Disminuye la cefalea
Misceláneos	Quimioterapia	Antiemético

lulas del hipotálamo posterolateral que juegan un rol clave en el despertar.¹⁰

Dentro de los principales medicamentos de este tipo con uso clínico en la anestesia podemos encontrar a la clonidina, la cual es considerada como el estándar de oro por las bondades demostradas en los múltiples estudios que existen en la literatura, así como a la dexmedetomidina. Esta última tiene una selectividad alfa-₂:alfa-₁ de 1,600:1,7 veces mayor que la clonidina. Su tiempo medio de eliminación es de aproximadamente dos horas, mientras que el de la

clonidina es de ocho horas. El tiempo medio de distribución de la dexmedetomidina es de cinco minutos y el de la clonidina de 10 minutos.⁶ Por su importancia, en el *cuadro I* se muestra una comparación de las propiedades de ambos medicamentos.¹

Existen varias consideraciones para el uso de agonistas adrenérgicos alfa-₂ en anestesia, como se expone en el *cuadro II*.²

Se han reportado una gran cantidad de usos para los agonistas alfa-₂ en diferentes situaciones clínicas, como se expone en el *cuadro III*.²

Uso anestésico

La dexmedetomidina tiene usos tanto preanestésicos, como transanestésicos y posanestésicos.

1. Uso preanestésico: Ya que tanto la sedación como la ansiólisis son elementos fundamentales para una buena medicación preanestésica y que los agonistas alfa-₂ tienen ambos efectos, estos medicamentos pueden cubrir este propósito.⁸ Aant y colaboradores realizaron un estudio en el cual midieron la estabilidad hemodinámica y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en pacientes premedicados con midazolam o dexmedetomidina sometidos a cirugía ginecológica menor. Con ambos se encontró disminuida la concentración de noradrenalina, pero sólo en el grupo con dexmedetomidina se atenuó la respuesta de las catecolaminas ante la anestesia y la cirugía; de la misma manera, el tiempo que tardaron las pacientes en despertar fue significativamente menor en las mujeres premedicadas con dexmedetomidina.⁷ Se ha reportado que las dosis de inducción de tiopental o propofol se ven reducidas en pacientes premedicados con agonistas alfa-₂.⁸ La premedicación con dexmedetomidina atenúa las respuestas hemodinámicas a la IOT, disminuye las concentraciones plasmáticas de catecolaminas durante la anestesia, reduce los requerimientos de anestésicos inhalados y opioides perioperatorios con sólo una leve depresión respiratoria, de igual manera, disminuye la presencia de escalofrío posoperatorio.¹¹

2. Uso transanestésico: Uno de los principales hallazgos con el uso de los agonistas alfa-₂ fue el hecho de disminuir la respuesta al estrés quirúrgico tanto transoperatorio como postoperatorio. También se ha reportado disminución en los requerimientos de anestésicos, tanto narcóticos como anestésicos inhalatorios.^{6,8} Otro de los efectos de estos medicamentos observados en el sistema nervioso central es la capacidad de reducir los requerimientos de anestésicos, independientemente de que la anestesia sea intravenosa, inhalatoria o regional.⁸ El incremento en la presión intraocular de los pacientes tratados con agonistas alfa-₂ se encuentra atenuada al momento de la laringoscopia e intubación orotraqueal. Reportes recientes sustentan el hecho de que esto puede ser debido a reducción en la producción y a incremento de la absorción del humor acuoso.⁸

3. Uso posanestésico: Se ha informado que los agonistas alfa-₂ son de utilidad en los enfermos agitados hipertensos en la unidad de cuidados posanestésicos. En pacientes programados para cirugía electiva de oído, nariz o faringe bajo anestesia general, la incidencia de escalofrío posquirúrgico (40%) pudo ser eliminada administrando agonistas alfa-₂. De igual manera, se eliminó el escalofrío en sujetos sometidos a artroscopia de rodilla bajo anestesia epidural.^{6,8} Diferentes estudios reportan menores requerimientos de analgésicos de rescate en pacientes a los que se les administró algún agonista alfa-₂ antes o durante la cirugía; o inclusive como analgésicos para el control del dolor durante el mismo posoperatorio.^{8,9}

El uso de la dexmedetomidina sólo se encuentra autorizado por la Food and Drugs Administration (FDA) para sedación en unidades de terapia intensiva (UTI) por un periodo no mayor de 24 horas.^{1,2,9,10} Riker y Ramsay, en un estudio en el que utilizaron la dexmedetomidina para sedación de pacientes intubados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) comparados con otro grupo sedados con midazolam, encontraron que la reducción de la frecuencia cardíaca fue mayor en el grupo de dexmedetomidina, la tensión arterial sistólica se mantuvo en ambos grupos sin cambios y no se encontraron alteraciones hemodinámicas en ningún grupo.³

Debido al auge de la cirugía endoscópica de senos paranasales en los últimos años y a la elevada frecuencia de alteraciones hemodinámicas que se presentan en los pacientes durante la infiltración de lidocaína con epinefrina, buscamos una alternativa para atenuar dichos efectos y proporcionar mayores beneficios a los pacientes.

Los objetivos de este estudio fueron: Establecer la efectividad de la dexmedetomidina como premedicación en cirugía endoscópica de senos paranasales, así como comparar la estabilidad hemodinámica de la dexmedetomidina y el midazolam utilizados como premedicación en pacientes sometidos a dicha cirugía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, comparativo, longitudinal y prospectivo. Los criterios de inclusión fueron pacientes de cualquier edad y sexo que fueran a ser sometidos a cirugía endoscópica de senos paranasales

que no tuvieran contraindicaciones para el uso de cualquiera de los dos medicamentos en reto: dexmedetomidina y midazolam.

El estudio incluyó 40 sujetos que fueron asignados aleatoriamente en dos diferentes grupos. Los pacientes del primer grupo (denominado "D") fueron medicados con dexmedetomidina en dosis de 1 $\mu\text{g/kg}$ administrada en infusión intravenosa por no menos de 20 minutos. Los sujetos asignados al segundo grupo (denominado "M") fueron medicados con midazolam en dosis de 7.5 mg administrada por vía oral en su habitación de la Unidad de Cirugía Ambulatoria por lo menos 20 a 30 minutos antes de ser llevados a la sala de operaciones. La cirugía siempre fue realizada por el mismo cirujano y la anestesia administrada por el mismo anestesiólogo. El cirujano realizó la infiltración con lidocaína con epinefrina al 2%, agregando al frasco de 50 mL 750 μg de adrenalina para una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$; fue aplicada en el origen superior y anterior del cornete medio y en el agujero palatino mayor.

La monitorización fue estándar para todos los pacientes de los dos grupos: electrocardiograma en II y v5, presión arterial no invasiva, saturación parcial de O_2 (SpO_2), dióxido de carbono al final de la espiración (EtCO_2), relajación neuromuscular (RNM), pletismografía, capnografía y análisis de anestésicos. Para la inducción anestésica, se utilizaron los mismos medicamentos en dosis de acuerdo al peso ideal en todos los pacientes: lidocaína simple al 2% a 1 mg/kg, fentanil a 2 $\mu\text{g/kg}$, propofol a 2 mg/kg, bromuro de rocuronio a 0.6 mg/kg, previa preoxigenación con mascarilla facial por cinco minutos. Se dio apoyo ventilatorio hasta alcanzar una relajación adecuada, de acuerdo al estimulador neuromuscular; bajo laringoscopia directa se colocó TET Mallincrodt predoblados de diámetro adecuado para cada paciente; se conectó a circuito de anestesia y se administró oxígeno (O_2) a tres litros por minuto junto con sevoflurano a 2 V% (volúmenes por ciento). Durante todo el transanestésico se midió la tensión arterial cada cinco minutos. En el momento que el otorrinolaringólogo realizó la infiltración, se inició la medición de presión arterial no invasiva de modo continuo; también se evaluó la presencia de trastornos del ritmo, cambios en el S-T, etcétera.

La emersión fue por metabolismo de fármacos; a los pacientes se les efectuó aspiración y extubación bajo criterios de extubación; después fueron trasladados al área de recuperación donde permanecieron con oxígeno suplementario, monitorizados con electrocardiograma, presión arterial no invasiva, SpO_2 y pletismografía, dándose por terminado el procedimiento quirúrgico y anestésico.

Análisis estadístico. Se utilizó el programa SPSS para Windows versión 11. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student. En ambos grupos Se compararon: edad; sexo; tensión arterial sistólica máxima (TASMx), mínima (TASMn) y promedio (TASPr); tensión arterial diastólica máxima (TADMx), mínima (TADMn) y promedio (TADPr); tensión arterial media (TAMMx), mínima (TAMMn) y promedio (TAMPr); frecuencia cardíaca máxima (FCMx), mínima (FCMn) y promedio (FCPR), así como la presencia o no de arritmias.

RESULTADOS

Fueron estudiados 40 pacientes, 20 en el grupo de dexmedetomidina (grupo D) y 20 en el de midazolam (grupo M). El rango de edad de los 40 sujetos fluctuó entre los 13 y los 57 años (media de 33.30 ± 11.85 años). Veintiún pacientes (52.5%) fueron del sexo femenino y 19 (47.5%) del masculino; no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos respecto a esta variable.

Al comparar la presencia de trastornos del ritmo o cambios en el S-T, encontramos que 20% ($n = 4$) de los pacientes del grupo D presentó algún trastorno del ritmo como son extrasístoles supraventriculares aisladas y ritmo nodal; mientras que en el grupo M, el 40% ($n = 8$) tuvo alguna alteración del ritmo (como las citadas anteriormente) o extrasístoles ventriculares, depresión del segmento S-T, entre otras; no hubo diferencia estadísticamente significativa en este aspecto.

El *cuadro IV* muestra las variables que no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro grupos de estudio. El *cuadro V* presenta los valores hemodinámicos; se puede observar que las cifras de frecuencia cardíaca y de tensión arterial obtenidas en el grupo con dexmedetomidina fueron

significativamente menores que los detectados en el grupo con midazolam; también se registró una menor fluctuación entre los diferentes valores, lo que demuestra mayor estabilidad hemodinámica.

DISCUSIÓN

Para este estudio fue elegida la cirugía endoscópica de senos paranasales debido a la frecuencia con la que se realiza en nuestro hospital. Por lo común, el otorrinolaringólogo emplea la infiltración transoperatoria de lidocaína con epinefrina; procedimiento

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 literatura existente sobre el uso de agonistas adrenérgicos en cirugía otorrinolaringológica es escasa; sólo encontramos el estudio realizado por Woodcok y colaboradores en el cual se examinó el empleo de clonidina como medicación preanestésica en pacientes programados para cirugía tanto de oído medio como nasal.² Nosotros usamos la dexmedetomidina debido a que los pacientes de este estudio serían so-

Cuadro IV. Variables que no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

<i>Variable</i>	<i>Grupo D dexmedetomidina</i>	<i>Grupo M midazolam</i>
Relación mujer:hombre	11:9	10:10
Rango de edad (años)	15 a 54	13 a 57
Promedio de edad (años)	32.6	33.9
Relación ASA I:II	17:3	16:4
Trastornos del ritmo	4	8

Cuadro V. Valores hemodinámicos.

<i>Variable</i>	<i>Grupo D</i>	<i>Grupo M</i>	<i>Diferencia</i>	<i>Valor de p</i>	<i>IC 95%</i>
TA sistólica (mm Hg)					
máxima	140.20 ± 9.36	190.25 ± 28.68	50.05	< 0.01	-63.70 a -36.39
mínima	80.70 ± 8.11	92.75 ± 6.91	12.05	< 0.01	-16.80 a -7.22
promedio	110.25 ± 6.086	143.75 ± 14.15	33.50	< 0.01	-40.47 a -26.52
TA sistólica (mm Hg)					
máxima	90.00 ± 6.60	110.60 ± 11.43	20.60	< 0.01	-26.57 a -14.62
mínima	59.60 ± 7.61	66.15 ± 6.96	6.50	< 0.01	-11.22 a -1.80
promedio	74.55 ± 5.19	88.10 ± 6.79	13.55	< 0.01	-40.47 a -26.52
TA media (mm Hg)					
máxima	106.55 ± 6.25	137.35 ± 14.78	30.80	< 0.01	-39.06 a -23.53
mínima	66.40 ± 6.25	76.15 ± 7.49	9.75	< 0.01	-14.16 a -5.33
promedio	86.35 ± 4.78	106.45 ± 8.178	20.10	< 0.01	-24.38 a -15.81
Frecuencia cardíaca					
máxima	82.90 ± 7.36	153.40 ± 28.18	70.50	< 0.01	-83.68 a -57.31
mínima	54.20 ± 4.89	68.90 ± 13.65	14.70	< 0.01	-21.26 a -8.13
promedio	68.40 ± 5.70	110.95 ± 17.36	42.55	< 0.01	-50.83 a -34.26

TA = Tensión arterial.

metidos a cirugía ambulatoria y a que la vida media de este fármaco (dos horas) es menor a la de la clonidina intravenosa (cinco a siete horas).

Debido a la escasa literatura en la que se reporten los beneficios de la dexmedetomidina sobre la respuesta hemodinámica transoperatoria, es difícil hacer una contrastación con nuestros resultados. Aun así, en nuestro estudio es evidente que la dexmedetomidina demostró ser muy superior y efectiva para atenuar la respuesta hemodinámica resultante de la infiltración de adrenalina, a pesar de la dosis utilizada por el grupo de otorrinolaringólogos en este tipo de cirugías.

CONCLUSIONES

La dexmedetomidina, debido a sus bondades, puede ser utilizada como medicación preanestésica en sustitución del midazolam. Aunque ambos producen sedación, gracias a los efectos hemodinámicos inherentes a la dexmedetomidina, ésta atenúa la respuesta a la infiltración de lidocaína con adrenalina durante la cirugía endoscópica de senos paranasales. Por otro lado, este estudio abre el camino para que la dexmedetomidina sea utilizada en otro tipo de cirugías, en las cuales la infiltración de lidocaína con epinefrina es de uso cotidiano y en las que genera alteraciones hemodinámicas y trastornos del ritmo importantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aantaa R, Scheinin M. Alpha₂-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 433-448.
2. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
3. Riler R, Ramsay M, Richard P, Jorden V. Dexmedetomidine provides effective long-term sedation for intubated ICU patients when compared with midazolam: A randomized open-label pilot study. *Chest* 2001; 120 (4 suppl): 260S.
4. Brown D, Avramov M, Tuman K, Ivankovick A. The effect of dexmedetomidine on EEG-bispectral index. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 88 (2S): 52S.
5. Maze M, Fujinaga M. [Alpha]₂ adrenoceptors in pain modulation: Which subtype should be targeted to produce analgesia? *Anesthesiology* 2000; 92 (4): 934.
6. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of [alpha]₂-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93 (5): 1345-1349.
7. Aantaa R, Jaakola M, Kallio A, Scheinin M, Vuorinen J. A comparison of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1991; 67 (4): 402-409.
8. Hayashi Y, Maze M. Alpha₂ adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-118.
9. Shahbaz A, Thomas E. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95 (2): 461-466.
10. Nelson L, Lu J, Guo T, Saper C, Franks N, Maze M. The [alpha]₂-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98 (2): 428-436.
11. Stoelting R. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 307.

Premio Nobel de Medicina 1973

Konrad Zacharias Lorenz
Nikolaas Tinbergen
 Karl Ritter von Frisch

Nikolaas Tinbergen (1907-1988). Nació en La Haya (Holanda) en 1907. Obtuvo el doctorado en Ciencias en la Universidad de Leiden, en donde fue profesor de Zoología Experimental. En la Universidad de Oxford fue profesor y responsable del Departamento de Investigación del Comportamiento Animal. Falleció en 1988. Realizó ingeniosas y meticulosas investigaciones en el mundo de las aves y centró sus estudios sobre todo en el comportamiento y las pautas de cortejo de las gaviotas. Sus experimentos le permitieron medir, mediante el empleo de trampas, la fuerza con la que diferentes componentes que forman parte integrante de un estímulo desencadenan el comportamiento correspondiente.
