

**COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA PREMEDICACIÓN ANESTÉSICA CON DEXMEDETO-
MIDINA O CON MIDAZOLAM SOBRE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS****COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANESTHETIC PREMEDICATION WITH DEXMEDETOMIDINE
OR WITH MIDAZOLAM ON HEMODYNAMIC PARAMETERS****Lourdes GONZÁLEZ-MEZA¹, Walter DELGADO².**

¹Postgrado en Anestesiología, Hospital Nacional de Itauguá, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Itauguá – Paraguay.

²Profesor Asistente de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo – Paraguay.

Cómo citar este artículo: González-Meza L, Delgado W. Comparación de los efectos de la premedicación anestésica con dexmedetomidina o con midazolam sobre parámetros hemodinámicos. Medicina Clínica y Social. 2017;1(1):7-16.

RESUMEN

Introducción: Uno de los principales objetivos de la premedicación anestésica es eliminar la ansiedad que presenta el paciente antes de una intervención quirúrgica; uno de los fármacos más ampliamente utilizado para este fin es el midazolam. Otro agente con efecto ansiolítico es la dexmedetomidina. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo fue comparar los efectos de la premedicación con dexmedetomidina o con midazolam sobre los parámetros hemodinámicos de pacientes para cirugías electivas que serán sometidos a anestesia general en el Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay. **Metodología:** Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego. Se incluyeron 80 pacientes. El muestreo fue probabilístico, aleatorio simple. Los pacientes fueron divididos en: Grupo D (dexmedetomidina) y grupo M (midazolam). Se midieron parámetros hemodinámicos antes y después de la premedicación, así como nivel de Ramsay. Las medias fueron contrastadas a través de la prueba T de Student. **Resultados:** La distribución de los pacientes según escala de Ramsay informó que la mayoría de los pacientes del Grupo D llegó a nivel 2 (52,5%); mientras que la mayoría de los pacientes del grupo M llegó a nivel 3 (57,5%). El promedio de disminución de la presión arterial sistólica en el grupo D fue de 14,4 mmHg y en el grupo M fue de 14,8 mmHg. El promedio de disminución de la presión arterial diastólica en el grupo D fue de 5,9 mmHg y en el grupo M fue de 7,025 mmHg. El promedio de disminución de la frecuencia cardíaca en el grupo D fue de 8,8 latidos por minuto y en el grupo M fue de 7 latidos por minuto. No se observaron diferencias significativas. **Discusión:** Tanto la dexmedetomidina como el midazolam fueron eficaces como agentes de premedicación anestésica, no habiendo diferencias significativas sobre los parámetros hemodinámicos ni en el nivel de sedación según escala de Ramsay.

Palabras clave: Premedicación anestésica; Dexmedetomidina; Midazolam; Parámetros hemodinámicos; Escala de Ramsay.

ABSTRACT

Introduction: One of the main objectives of anesthetic premedication is to eliminate the anxiety that pre-sits the patient before a surgical intervention; one of the most widely used drugs for this purpose is midazolam. Another agent with anxiolytic effect is dexmedetomidine. **Objective:** The objective of this study was to compare the effects of premedication with dexmedetomidine or midazolam on hemodynamic parameters of patients for elective surgeries who will undergo general anesthesia at the National Hospital of Itauguá, Paraguay.

Methodology: Randomized double-blind clinical trial. 80 patients were included. Sampling was probabilistic and random simple. Patients were divided into Group D (dexmedetomidine) and group M (midazolam). Hemodynamic parameters were measured before and after premedication, as well as Ramsay level. The means were tested using the Student's T-test. **Results:** The distribution of patients according to the Ramsay scale reported that the majority of patients in Group D reached level 2 (52.5%); While the majority of patients in group M reached level 3 (57.5%). The mean decrease in systolic blood pressure in group D was 14.4 mmHg and in group M it was 14.8 mmHg. The mean decrease in diastolic blood pressure in group D was 5.9 mmHg and in group M it was 7.025 mmHg. The mean decrease in heart rate in group D was 8.8 beats per minute and in group M it was 7 beats per minute. No significant differences were observed. **Discussion:** Both dexmedetomidine and midazolam were effective as anesthetic premedication agents, with no significant difference in hemodynamic parameters or in the level of sedation according to Ramsay scale.

Keywords: Anesthetic premedication; Dexmedetomidine; Midazolam; Hemodynamic parameters; Ramsay scale.

INTRODUCCIÓN

Las cirugías electivas constituyen cirugías que no representan urgencias o emergencias quirúrgicas, y para las cuales el paciente debería tener una óptima preparación clínica, a fin de reducir al mínimo el riesgo de complicaciones intra y postoperatorias. El acto anestésico quirúrgico genera ansiedad en el paciente, por lo que es muy importante enfocarse en disminuirla mediante una adecuada atención hospitalaria que incluya consulta preanestésica oportuna, con la debida preparación psicológica y farmacológica del usuario (1).

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 agentes farmacológicos más ampliamente utilizado para este fin es el midazolam, que es una benzodiazepina que provoca sedación a través del aumento de la conductancia del cloro a través de los canales GABA. Otro agente con efecto ansiolítico es la dexmedetomidina, fármaco del grupo de los agonistas α_2 adrenérgicos (2). Los agonistas α_2 adrenérgicos reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular perioperatoria, al amortiguar centralmente el tono simpático, disminuyendo la concentración de catecolaminas circulantes y, por tanto, la respuesta que ellas generarían ante la agresión perioperatoria. Todo lo anterior genera en el paciente una mejor estabilidad miocárdica, hemodinámica y metabólica (3).

La premedicación ansiolítica, por tanto, provoca sedación, disminuye la liberación de catecolaminas y atenúa el impacto emocional sobre la presión arterial, obteniéndose también una mejor cooperación del paciente, lo que finalmente aumenta su satisfacción con el tratamiento y con las atenciones otorgadas por el equipo de salud (4, 5).

Por su propia fisiopatología, el comportamiento de la presión arterial en personas hipertensas es más lábil y sensible a las modificaciones por las catecolaminas liberadas en situaciones estresantes. En los pacientes hipertensos, la ansiedad podría contribuir en manera significativa a una elevación anormal de la presión arterial antes de empezar la cirugía (4), lo que podría incurrir en la suspensión de la cirugía programada por una crisis hipertensiva o un aumento del sangrado en el perioperatorio y postoperatorio, hasta la presentación de complicaciones cardíacas o neurológicas.

El riesgo operatorio del paciente hipertenso está esencialmente ligado a la enfermedad coronaria, por lo que en pacientes hipertensos operados la incidencia de episodios de isquemia

coronaria es mayor (6). Existen estudios epidemiológicos que indican que la hipertensión arterial (HTA) se asocia a un aumento de morbimortalidad durante el período perioperatorio. En estos pacientes pueden presentarse repercusiones sobre algún órgano blanco, ya sea corazón, encéfalo, riñones o sistema vascular periférico (7, 8).

La HTA constituye una de las causas médicas más frecuentes de aplazamiento de una cirugía electiva (9). Desafortunadamente, no todos los pacientes hipertensos están tratados y entre los que siguen un tratamiento existe una proporción que no consigue un control adecuado de las cifras de presión arterial. Con base en lo anterior, a fin de reforzar un mejor control de la presión arterial y otros parámetros hemodinámicos, se hace necesario tratar exitosamente a la ansiedad preoperatoria (una de las causantes de alteraciones hemodinámicas) ya que, además, se ha comprobado que su disminución preoperatoria mejora la recuperación clínica postoperatoria.

El objetivo de este trabajo fue comparar los efectos de la premedicación con dexmedetomidina o con midazolam sobre los parámetros hemodinámicos de pacientes para cirugías electivas que serán sometidos a anestesia general en el Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay. Ambos fármacos utilizados están debidamente aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Sociedad Americana de Medicina Crítica para la premedicación anestésica, en la forma de administración utilizada en este estudio (1-4).

En este hospital de tercer nivel los pacientes que se someterán a cirugías electivas generalmente no reciben ansiolíticos de rutina antes de las cirugías, ya que no existe un protocolo establecido para su utilización. Resultaría importante, por ende, conocer la implicancia de una premedicación preoperatoria con dexmedetomidina o con midazolam, midiendo los valores hemodinámicos de los pacientes que deberán someterse a una cirugía electiva. Esto para resaltar la importancia de instaurar un protocolo de utilización de medicación ansiolítica en el preoperatorio de pacientes, dentro del contexto de un mejoramiento de los resultados clínicos y quirúrgicos en el postoperatorio.

METODOLOGÍA

Fue un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, realizado en el Hospital Nacional de Itauguá entre los meses de octubre de 2015 y enero de 2016. Se incluyeron en total 80 pacientes programados para cirugías electivas en ese periodo de tiempo. Se consideró para el estudio aquellos pacientes que formaban parte de la lista de cirugías programadas del Hospital Nacional de Itauguá, que habían sido hospitalizados un día antes de la fecha señalada para la cirugía, y que cumplían con los siguientes criterios: pacientes con ASA 1 y 2, que serían sometidos a anestesia general sean hipertensos o normotensos. Se excluyeron pacientes en los que se utilizaría técnica de anestesia regional, pacientes ASA 3 y 4, hemodinámicamente inestables, así como pacientes conocidos alérgicos a la dexmedetomidina o al midazolam.

El muestreo fue probabilístico, aleatorio simple. Los pacientes fueron divididos en dos grupos:

1. **Grupo D:** Uso de dexmedetomidina para sedación, en infusión continua durante 15 minutos antes de la anestesia general.
2. **Grupo M:** Uso de midazolam para sedación, en infusión continua durante 15 minutos antes de la anestesia general.

A todos los pacientes se les midió la presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno. Dichos datos fueron registrados en una ficha confeccionada para el efecto. Posteriormente se les conectó una cánula nasal de oxígeno a 2 litros/minuto. A continuación, se les indicó que escojan una jeringa al azar, una de ellas con dexmedetomidina (jeringa 1) y la otra con midazolam (jeringa 2). A los pacientes que seleccionaron la jeringa 1 se les administró dexmedetomidina (0,4 µg/kg), en infusión continua en 100 ml de suero fisiológico durante 15 minutos, con monitorización continua. Mientras que a los pacientes que eligieron la jeringa 2 se les administró midazolam (0,04 mg/kg) en infusión continua en 100 ml de suero fisiológico, también durante 15 minutos y con monitorización continua. Cinco minutos luego de terminada la infusión, se volvieron a medir los signos vitales mencionados anteriormente. Además, se evaluó el nivel de sedación por la escala de sedación de Ramsay. Por último, los pacientes fueron trasladados a quirófano, para la inducción anestésica con monitorización y vigilancia continuas. Todos los pacientes, de ambos grupos, mantuvieron una saturación de oxígeno superior al 92%.

Variables

Variable de intervención

- **Premedicación:** Procedimiento anestésico que pretende disminuir la respuesta hemodinámica a la ansiedad del paciente antes de la inducción anestésica, mediante una dosis de dexmedetomidina o midazolam.

Dexmedetomidina: Agonista alfa 2 adrenérgico que se utiliza para sedaciones y analgesia preanestésica a una dosis de 0,33-0,67 µg/kg en infusión continua.

Midazolam: Benzodiazepina que se utiliza para sedaciones de corta duración con dosis de 0,02-0,07 mg/kg en infusión continua o en bolo.

Variables resultantes

- **Escala de sedación de Ramsay:** Escala que se utiliza para evaluar el nivel de sedación del paciente, a fin de evitar una sedación insuficiente (el paciente podría llegar a sentir dolor) o una excesiva (el paciente estaría en riesgo de muerte). Descrita por primera vez por Michael Ramsay, en el contexto de un estudio sobre el efecto de anestésico esteroide. Comprende 6 nivel de sedación (Tabla 1) (10).

TABLA 1. ESCALA DE SEDACIÓN DE RAMSAY

- Nivel 1: Paciente ansioso y agitado.
- Nivel 2: Paciente colaborador, orientado y tranquilo.
- Nivel 3: Paciente dormido que obedece órdenes.
- Nivel 4: Paciente dormido, con respuesta a estímulos auditivos intensos.
- Nivel 5: Paciente dormido, con respuesta mínima a estímulos.
- Nivel 6: Paciente dormido, sin respuesta.

Lo ideal es que el paciente llegue a los niveles 2 y 3 antes de ingresar a quirófano, para la inducción anestésica.

- Presión arterial sistólica: Fuerza ejercida por la sangre circulante sobre las paredes arteriales, durante la sístole cardíaca. Se mide en milímetros de mercurio con aparato de presión automático digital.
- Presión arterial diastólica: Valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole. Se mide en milímetros de mercurio con aparato de presión automático digital.
- Frecuencia cardíaca: Frecuencia del pulso calculada mediante el recuento del número de contracciones ventriculares por unidad de tiempo. Normalmente es de 60 a 100 latidos por minuto.

Otras variables de interés

Sexo (masculino o femenino), edad (en años cumplidos), medicación antihipertensiva (si la recibían o no).

Asuntos estadísticos

El tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta una magnitud del efecto (E) de 6 mmHg, una desviación estándar (S) de 8mmHg, resultando una magnitud de efecto estandarizada de 0,6 mmHg, con α bilateral de 0,05 y β 0,2. Con base en lo anterior, el tamaño mínimo de la muestra quedó establecido en 40 pacientes en cada grupo.

Se utilizó un manual de procedimientos en el cual se encontraban detalladas todas las funciones y pasos a seguir por los investigadores. Se entrenó a los médicos anestesiólogos respecto a la forma adecuada del llenado de los datos y al procedimiento para realizar la premedicación.

La carga de los datos se hizo en una planilla diseñada en el programa Excel 2011 de *Microsoft Corporation*[®]. Se aplicó estadística descriptiva para resumir las variables de interés: medidas de tendencia central y de dispersión. La estadística analítica consistió en la prueba t de Student para comparar medias de variables cuantitativas y la prueba de chi cuadrado para variables cualitativas. Se utilizó el programa EpiInfo™ 7, desarrollado por el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos de América. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Asuntos éticos

El protocolo de investigación del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Itauguá. La participación de los pacientes en este estudio fue voluntaria, respetando así la autonomía de los mismos en la toma de decisiones. Se les explicó detalladamente todo lo concerniente al trabajo y se les entregó un consentimiento informado para que sea firmado en caso de aceptar participar del trabajo. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos.

No existió posibilidad de producir daño a ningún participante, ya que los fármacos utilizados están debidamente aprobados por la FDA y la Sociedad Americana de Medicina Crítica para la premedicación anestésica, en la forma de administración utilizada en este estudio. Tanto la dexmedetomidina como el midazolam se utilizan frecuentemente y en forma segura con base en su farmacocinética y costo, para sedaciones de corta duración (1-4, 11-20).

No se contó con el patrocinio económico de ninguna empresa farmacéutica, siendo los gastos asumidos por los investigadores.

RESULTADOS

Se estudiaron 80 pacientes: 40 en el grupo D y 40 en el grupo M. La distribución de los pacientes en cada grupo según sexo fue la siguiente: del grupo D formaron parte 27,5% (11 pacientes) de sexo masculino y 72,5% (29 pacientes) de sexo femenino, mientras que en el grupo M 35% (14 pacientes) fueron de sexo masculino y 65% (26 pacientes) del femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 43,1 años (rango: 20-65 años).

La distribución de los pacientes según si recibían o no medicación antihipertensiva, por grupo de estudio, fue la siguiente: en el grupo D, el 40% recibía medicación; mientras que en el grupo M, sólo lo hacía el 20%. La distribución de los pacientes según la escala de Ramsay por grupo de estudio, arrojó los siguientes resultados:

- Grupo D: 52,5% de los pacientes con nivel 2; 45% con nivel 3; y, 2,5% con nivel 4.
- Grupo M: 32,5% de los pacientes con nivel 2; 57,5% con nivel 3; y 10% con nivel 4.

No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,25$).

El análisis de los cambios hemodinámicos observados en el estudio se realizó mediante la prueba t de Student para grupos independientes. Primeramente, se valoró la presión arterial sistólica (Tabla 2). El promedio de disminución de la presión arterial sistólica posterior a la administración de la premedicación en el grupo D fue de 14,4 mmHg. En el grupo M, el promedio de disminución fue de 14,8 mmHg. No se observaron diferencias significativas ($p=0,86$).

Variables	Grupo D	Grupo M	p Valor
Presión arterial sistólica	14,425	14,875	0,86
Presión arterial diastólica	5,9	7,025	0,65
Frecuencia cardiaca	8,825	7,025	0,4

El promedio de disminución de la presión arterial diastólica posterior a la administración de la premedicación en el grupo D fue de 5,9 mmHg. En el grupo M, el promedio de disminución fue de 7,025 mmHg. No se observaron diferencias significativas ($p=0,65$). En cuanto a la frecuencia cardiaca, el promedio de disminución de la misma posterior a la administración de la premedicación en el grupo D fue de 8,8 latidos por minuto. En el grupo M, el promedio de disminución fue de 7 latidos por minuto. No se observaron diferencias significativas ($p=0,4$).

DISCUSIÓN

Tanto la dexmedetomidina como el midazolam se utilizan frecuentemente y en forma segura con base en su farmacocinética y costo, para sedaciones de corta duración (11-20). En nuestro medio, el Hospital Nacional de Itauguá, si bien ninguna de las dos drogas forma parte de un protocolo de premedicación anestésica, el midazolam es más utilizado, principalmente debido a su menor costo económico.

La dosis de dexmedetomidina empleada en este estudio (0,4 µg/kg) no produjo variaciones significativas en la presión arterial sistólica y diastólica posterior a la infusión de la misma. En el estudio de Al-Metwalli y colaboradores se encontró un descenso en la presión arterial sistólica y diastólica registrada a la hora de la administración intravenosa de dexmedetomidina a 0,6 µg/kg (21).

Durante el registro de la frecuencia cardiaca posterior a la infusión de dexmedetomidina no se observó una disminución significativa de la frecuencia cardíaca. En el estudio de Alhashemi (22), se comparó a la dexmedetomidina en bolo a dosis de 1 µg/kg seguida de una infusión de 0,1 a 07 µg/kg/h en comparación con midazolam a dosis de 20 µg/kg en bolo, seguida dosis fraccionadas de 0,5 mg según requerimientos, en cirugía de catarata bajo bloqueo peribulbar. Los pacientes manejados con dexmedetomidina mostraron un mejor nivel de sedación, pero con mayor grado de hipotensión, bradicardia y retraso en el tiempo de alta, comparados con el grupo manejado con midazolam.

Aantaa y colaboradores (23) 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. En ambos grupos 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 forma, el tiempo que tardaron las pacientes en despertar, fue significativamente menor en las mujeres premedicadas con dexmedetomidina. Una de las limitaciones de este estudio es no haber hecho un análisis del tiempo empleado por cada paciente luego de la anestesia.

En cuanto a la saturación de oxígeno, algunos investigadores que han comparado la premedicación con midazolam o dexmedetomidina han demostrado que el grupo tratado con midazolam presentó mayor desaturación pulsátil de oxígeno que en el grupo premedicado con dexmedetomidina (24). En el presente estudio, se constituye en una limitación el no haber estudiado la saturación de oxígeno posterior a la medicación, puesto que todos los pacientes recibieron oxígeno por cánula nasal a 2 litros/minuto.

Con respecto al nivel de sedación, lo ideal es que el paciente llegue a un nivel 2 y 3 de la escala de sedación de Ramsay (15). En este estudio, el 97,5% de los pacientes que integraban el grupo D alcanzó ese nivel ideal de sedación, mientras que hizo lo mismo el 90% de los pacientes del grupo M. Lo anterior respalda la afirmación de que ambos fármacos son útiles para llegar a la sedación deseada. No obstante, se considera que la dexmedetomidina tiene la ventaja de proveer de sedación consciente, sin depresión respiratoria asociada (25). Esto último sería un punto a estudiar más profundamente en el futuro.

Otras ventajas de la dexmedetomidina son que proporciona sedación, hipnosis, ansiolisis, amnesia y, además, disminución de los requerimientos de anestésicos halogenados, intravenosos y opioides ofreciendo también una analgesia en el postoperatorio (26, 27).

Se concluye que, en el presente estudio, tanto la dexmedetomidina como el midazolam fueron eficaces como agentes de premedicación anestésica, no habiendo diferencias significativas sobre los parámetros hemodinámicos ni en el nivel de sedación según escala de Ramsay. A partir de ahora, el reto será establecer protocolos estandarizados a seguir por profesionales de la salud que prestan servicios en el Hospital Nacional de Itauguá, habida cuenta de las ventajas reconocidas que posee la premedicación anestésica en pacientes candidatos a cirugías electivas, que serán sometidos a anestesia general. Asimismo, este estudio podría ser el preludio de otros futuros que tengan su foco en la dexmedetomidina, tomando en cuenta los beneficios reportados que posee en comparación con el midazolam (por ejemplo, menor riesgo de depresión respiratoria).

CONFLICTOS DE INTERÉS Y FUENTE DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no poseer conflictos de interés. Fuente de financiación: ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz-López E, Muñoz-Cuevas JH, Olivero-Vásquez YI, Islas-Saucillo M. Ansiedad preoperatoria en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2000;63(4):231-236. [URL](#).
2. Martínez Tejeda, Zambada C. Álvarez González R. Dexmedetomidina versus midazolam como pre medicación para cirugías endoscópicas de senos para nasales. Valoración de la estabilidad hemodinámica. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2004;49(4):184-190. [URL](#).
3. Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology.* 1995; 82:620-633. [URL](#).
4. Valenzuela-Millán J, Barrera-Serrano JR, Ornellas-Aguirre JM. Ansiedad preoperatoria en procedimientos anestésicos. *Cir Cir.* 2010; 78(2):151-156. [URL](#).
5. Kiyohara L, Kayano L, Oliveira L, Yamamoto M, Inagaki M, Ogawa N, et al. Surgery information reduces anxiety in the pre-operative period. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo.* 2004;59(2):51-56. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812004000200001>
6. Bavry T, Coriat P. Hypertension and anaesthesia. *EMC-Anesthésie Réanimation.* 2004; 1:25-53.
7. Rose DK, Cohen MM, De Boer DP, Math M. Cardiovascular events in the postoperative care unit: Contribution of risk factors. *Anesthesiology.* 1996;84:772-778. [URL](#).
8. Howell SJ, Sear YM, Yeates D, Goldacre M, Sear JW, Foëx P. Risk factors for cardiovascular death after elective surgery under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1998; 80(1): 14-19. <https://doi.org/10.1093/bja/80.1.14>
9. Dix P, Howell S. Survey of cancellation rate of hypertensive patients undergoing anaesthesia and elective surgery. *Br J Anaesth.* 2001; 86(6):789-793. <https://doi.org/10.1093/bja/86.6.789>
10. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *Br Med J.* 1974; 2(5920): 656-659. [URL](#).

11. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(4): 457-461. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328305e3ef>
12. Collins LM, Vaghadia H. Regional anaesthesia for laparoscopy. *Anesthesiol Clin North America.* 2001;19(1):43-55. [https://doi.org/10.1016/S0889-8537\(05\)70210-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8537(05)70210-8)
13. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedative for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Crit Care Med.* 1995;23(9):1596-1600. [URL](#).
14. Devlin JW, Hollbrook AM, Fuller HD. The effect of ICU sedation, guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Ann Pharmacother.* 1997;31(6):689-695. <https://doi.org/10.1177/106002809703100604>
15. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996;24(6):932-939. [URL](#).
16. Levine RL. Pharmacology of intravenous sedatives and opioids in critically ill patients. *Crit Care Clin.* 1994;10(4):709-731. [URL](#).
17. Bulach R, Myles PS, Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):300-305. <https://doi.org/10.1093/bja/aei040>
18. Paz-Estrada C, Capdezúñer-Matos R, Castañeda-Abad RA, Molina SY. Clonidina y midazolam oral en pacientes hipertensos programados para colecistectomía abierta. *Rev Mex Anest.* 2007;30(2):67-71. [URL](#).
19. Gan TJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(9):855-869. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645090-00001>
20. Pineda Díaz MV, Déctor Jiménez T, Pérez León LA, López Flores MC. Midazolam como agente de inducción anestésica en Pediatría. *Rev Mex Anesthesiol.* 1997;20(3):127-131. [URL](#).
21. Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA, Siddiqui AK, Al-Ghamdi AM, Shafi MA, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):395-399. <https://doi.org/10.1093/bja/aen184>
22. Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth.* 2006;96(6):722-726. <https://doi.org/10.1093/bja/ael080>
23. Aantaa R, Scheinin M. Alpha2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993;37(5):433-448. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03743.x>
24. Sun GC, Hsu MC, Chia YY, Chen PY, Shaw FZ. Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study. *Br J Anaesth.* 2008;101(5):632-639. <https://doi.org/10.1093/bja/aen251>
25. Tsai CJ, Chu KS, Chen TI, Lu DV, Wang HM, Lu IC. A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation. *Anaesthesia.* 2010;65(3):254-259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06226.x>
26. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists. *Anesthesiology.* 2000; 93(5):1345-1349. [URL](#).

27. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: Current Role in Anesthesia and Intensive Care. *Braz J Anesthesiol.* 2012;62(1):118-133. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70110-1](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70110-1)

