

Adrenérgicos alfa-2 agonistas intratecales en analgesia y anestesia obstétrica

¹Victor M. Whizar-Lugo. ²Dr. Francisco Garzón-Garnica.

¹Anestesiología y Medicina Crítica. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General de Tijuana, Instituto Estatal de

Salud. Tijuana B.C., México. Chief Editor. Journal Anesthesia and Critical Care: Open Access MedCrave Publishing Group. Edmond, Oklahoma, USA.

²Anestesiólogo Residente de Clínica de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

Resumen

Clonidina y dexmedetomidina, dos potentes fármacos alfa-2 agonistas, forman parte del armamentario farmacológico en anestesiología. Ambas drogas se han administrado por vía neuroaxial en diversos escenarios clínicos, aunque en anestesia y analgesia obstétrica existen controversias no resueltas. Dosis de donidina intratecal no mayores a 30 µg combinadas con anestésicos locales y opioides producen analgesia satisfactoria durante el trabajo de parto. En cesárea se han utilizado dosis de donidina muy variables desde 37.5 a 150 µg adicionada a bupivacaína subaracnoidea con o sin opioides, observándose que mejora la calidad de la anestesia y prolonga la analgesia postoperatoria por un tiempo breve.

Se han hecho pocos estudios sobre el papel de dexmedetomidina en anestesia y analgesia obstétrica - sin embargo es un hecho que este fármaco, al igual que clonidina, tiene un potencial de uso seguro. La dexmedetomidina intratecal se ha investigado en dosis de 10 µg adicionada al anestésico local, con y sin opioide en analgesia obstétrica y en anestesia espinal para cesárea con resultados similares a donidina. Los efectos secundarios más importantes de ambos fármacos son hipotensión, bradicardia y sedación maternas. En el feto puede haber bradicardia. En la actualidad no hay un consenso aceptado, por lo que su empleo en este escenario clínico continúa en investigación, debiéndose usar solo cuando los posibles beneficios superen los riesgos del binomio materno-fetal.

Palabras clave. Adrenérgicos alfa-2, agonistas intratecales, analgesia intratecal, anestesia obstétrica.

Abstract

Clonidine and dexmedetomidine, two potent alpha-2 agonists, are part of the pharmacological armamentarium in anesthesiology. Both drugs have been administered and can be administered neuroaxially in various clinical scenarios, although in obstetric

anesthesia and analgesia there are unresolved questions. Intrathecal donidrine dose not exceeding 30 µg in combination with local anesthetics and opioids produces satisfactory analgesia during labor. In caesarean section donidrine has been used in doses from 37.5 to 150 µg added to spinal bupivacaine with or without opioids, improving the quality of subarachnoid anesthesia and postoperative analgesia. There have been few studies on the role of dexmedetomidine in obstetric anesthesia and analgesia however it is a fact that this drug, like donidrine, has a potential for safe use.

Intrathecal dexmedetomidine was investigated in doses of 10 µg added to the local anesthetic and opioid in obstetric analgesia and spinal anesthesia for caesarean with results similar to donidrine. The most important side effects of both drugs are hypotension, bradycardia and maternal sedation. The fetus may have bradycardia. At present there is no accepted consensus, so its use in this clinical setting needs more research. Both drugs can be used only when the potential benefit outweighs the risk of maternal-fetal binomial.

Key words. Adrenergic alpha-2, agonists intrathecal, intrathecal analgesia, anesthesia delivery.

Introducción

El tratamiento del dolor del parto, la analgesia para parto vaginal, la anestesia para cesárea y la analgesia post cesárea son escenarios clínicos de reto con nuevo en anestesia obstétrica que no obstante las controversias actuales han tenido avances considerables gracias al advenimiento de nuevas drogas, al uso novel de algunos fármacos y a novedosos equipos de anestesia. En la actualidad se considera que el bloqueo subaracnoideo (BSA) es la técnica anestésica de elección para la cesárea. La combinación de anestésicos locales (AL) intratecales con coadyuvantes mejora el BSA, disminuyen la dosis del AL y con ello sus efectos secundarios son menos y más tolerables. Además, esta mezcla produce analgesia para

el trabajo de parto y analgesia post cesárea más prolongadas que cuando solo se inyectan AL. Hay tres grandes grupos de coadyuvantes intratecales que se utilizan con este propósito: los opioides, los alfa-2 agonistas y un tercer grupo mixto donde se pueden mencionar al midazolam, ketorolaco, magnesio, ketamina y neogmina¹⁻⁶. Si bien los opioides intratecales son los más utilizados en este escenario clínico, existe la posibilidad de efectos deletéreos como son náusea, vómito, prurito, retención urinaria y depresión respiratoria. Los agonistas alfa-2 intratecales se han utilizado en analgesia para el trabajo de parto, en BSA para la operación cesárea y para analgesia post cesárea. Aunque esta no es una práctica común, los beneficios de combinarlos con AL y/o con opioides han mostrado inversiones en este campo clínico: reducen la dosis total de AL y de opioides, mejoran la calidad y duración de la anestesia subaracnoidea y contribuyen con la analgesia postoperatoria en las primeras horas después de la operación cesárea⁷⁻¹¹.

Se revisa el papel que tienen los fármacos alfa-2 agonistas donidina y dexmedetomidina intratecales en analgesia y anestesia obstétrica.

Receptores adrenérgicos alfa-2 y fármacos agonistas
Los receptores ligados a proteína G (GPCRs) son los receptores de membrana más numerosos y diversos, responsables de la señalización entre células y tejidos, mediadores de muchas respuestas celulares a hormonas y neurotransmisores, que tienen un importante papel fisiológico en la homeostasis. Son los blancos más frecuentes de muchos medicamentos. Los adreno-receptores alfa-2 son proteínas de membrana que pertenecen a esta super familia GPCRs; forman un grupo de 3 a 4 productos genéticos polimórficos, mediadores de las principales acciones de la epinefrina y norepinefrina en el sistema nervioso central, incluidos el control del estado de ánimo, la excitación, la función endócrina, las respuestas somáticas autonómicas y motoras, así como la modulación de los estímulos sensoriales, incluido el dolor. Estos receptores se localizan presinápticamente y regulan la liberación de neurotransmisores; también están presentes en algunos sitios postsinápticos. Han sido descritos, caracterizados y clonados tres diferentes subtipos: alfa-2A, alfa-2B, y alfa-2C¹²⁻¹⁵. Existe un cuarto receptor llamado alfa-2D que ha sido descrito, pero sus funciones aun no son conocidas, aunque parece ser que este receptor es un subtipo alfa-2A-D; el alfa-2A presente en humanos y el alfa-2D, en

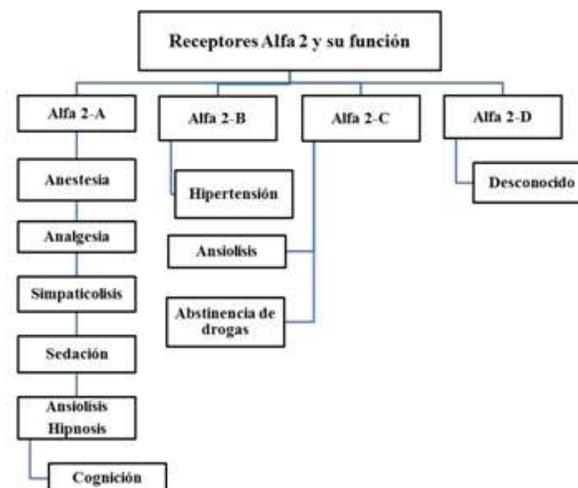


Figura 1. Los adreno-receptores alfa2 son membranas proteínicas pertenecientes a la super familia GPCRs. Hay cuatro subtipos.

Su estimulación tiene considerables efectos analgésicos.¹⁶

El sitio anatómico de acción de los agonistas alfa-2 involucra receptores específicos del asta dorsal espinal y supraespinal y a nivel del puente, y en el nucleus ceruleus. Mientras que los mecanismos y sitios de acción para el efecto sedante de estos compuestos son debidos a la hiperpolarización de las neuronas excitables localizadas en el nucleus ceruleus, los efectos analgésicos no son completamente comprendidos y tienen un mecanismo más complejo. Los agonistas alfa-2 inducen analgesia por acción en diferentes sitios: cerebro, tallo cerebral, médula espinal y nervios periféricos. Su mecanismo analgésico supraespinal en el locus ceruleus probablemente es por transducción, mientras que en la médula espinal es posible que se relacione con la activación de las vías noradrenérgicas meduloespinales descendentes, o bien a la reducción de la respuesta simpática espinal en los sitios ganglionares presinápticos. La donidina suprime la generación de potenciales de acción y descargas tónicas en las neuronas del asta espinal dorsal. Esto pudiera ser en parte explicado por una interacción con las corrientes voltaje dependientes de Na^+ y K^+ ^{17,18}.

Los medicamentos agonistas alfa-2 han sido utilizados como adyuvantes en anestesia y analgesia. Pueden ser prescritos por vía oral, transdérmica, intravenosa, perineural y por la ruta neuroaxial. Aparte de analgesia y sedación, pueden disminuir el tono simpático y atenuar la respuesta al estrés de la anestesia y la cirugía. A pesar de que la adrenalina fue el primer agonista alfa-2

u lizado intratecalmente, ya no se recomienda su uso. En la actualidad clonidina es el agonista alfa-2 que más se usa en anestesia neuroaxial, aunque dexmedetomidina ha sido estudiada recientemente como coadyuvante para anestesia epidural y espinal. La clonidina actúa como un agonista parcial selectivo con un radio de 200:1, mientras que la dexmedetomidina es altamente selectiva con un radio de 1600. (Tabla 1). La zánidina, la 5-bromo-N(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-yl)-6-quinoxalinamina (UK-14,304) y la moxonidina, son otros agonistas alfa-2 con potencial de uso neuroaxial^{19,20}.

Figura 2 Fórmula estructural de clonidina

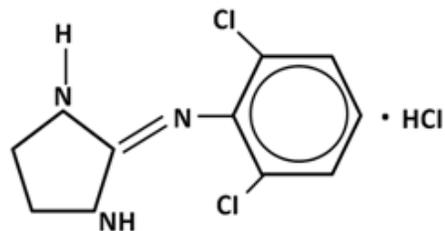


Tabla 1. Selectividad adrenérgica agonista alfa-2

Fármaco	Selectividad alfa-2-alfa-1
Dexmedetomidina	1,6
Medetomidina	1200
Clonidina	220
l-medetomidina	23

Clonidina

Es el prototipo de agonista de receptores alfa-2 adrenérgico. Desarrollada a principios de los años 60's. Se trata de un derivado imidazólico que existe como un compuesto mesomérico. Su peso molecular es de 266.56, su nombre químico es clorhidrato de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina. La figura 2 muestra su fórmula estructural (C₉H₉Cl₂N₃-HCL). Al estimular los receptores adrenales alfa-2 presentes en el cerebro y en la médula espinal produce reducción de la respuesta simpática del sistema nervioso central y una disminución de las resistencias periféricas, resistencia vascular renal, actividad de la renina plasmática, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial. Los reflejos posturales permanecen intactos, por lo tanto la sintomatología ortostática es leve y poco frecuente.

Los niveles plasmáticos de clonidina alcanzan su pico máximo en aproximadamente 3-5 horas y su vida media plasmática se encuentra en el rango de 12 a 16 horas. Esta vida media se ve incrementada a más de 41 horas en pacientes con daño renal severo. Después de su administración oral, hay una biodisponibilidad del 75% en el hombre y cerca del 40-60% de la dosis absorbida se recupera sin cambios en orina en 24 horas. Alrededor del 50% de la dosis absorbida es metabolizada en el hígado. Son infrecuentes los efectos colaterales adversos severos

Clonidina intratecal para analgesia durante el trabajo de parto

El dolor del parto es tan intenso que la mayoría de las mujeres requieren de su alivio. La analgesia ideal se debe caracterizar por excelente tratamiento del dolor, ser cómoda y segura para la madre y el bebé, además de permitir que la parturienta deambule. Hay técnicas inhaladas, endovenosas y neuroaxiales. La analgesia neuroaxial es la técnica más efectiva para tratar el dolor durante el trabajo de parto ya que provee alivio sustancial durante todo el proceso del nacimiento por vía vaginal, además de facilitar la deambulación, y alta hospitalaria temprana. Sin duda, las diversas modalidades de analgesia peridural son la técnica de elección²¹⁻²³, aunque la analgesia espinal-epidural combinada tiene un papel determinante ya que los fármacos administrados por la vía subaracnoidea proveen de analgesia rápida y de duración breve, y la administración de AL y/o coadyuvantes a través del catéter epidural proporcionan analgesia subsiguiente cuando sea necesaria^{24,25}.

No obstante que hay estudios a favor de la raquia simple,²⁶⁻²⁸ su uso no es del todo popular en analgesia obstétrica ya que tiene una duración muy breve, siendo necesario una selección meticulosa de las pacientes que vayan a ser manejadas con esta técnica. Con el fin de superar esta limitante, se han estudiado varios coadyuvantes de los AL, siendo los opioides los fármacos más utilizados, junto con pequeñas dosis de bupivacaína, ropivacaína o levobupivacaína^{29,30}. Los agonistas adrenérgicos alfa-2, clonidina y dexmedetomidina, han sido investigados para mejorar la calidad y la duración de los AL espinales con una diversidad de resultados.

En 1989, Eisenach y cols⁹, estudiaron los efectos maternos y fetales agudos de 300 mg de clonidina epidural en ovejas preñadas; encontraron hiperglicemia

materna y fetal del 30 % una hora después de la inyección, sin cambios en el cor sol y la gasometría arterial. La frecuencia cardíaca en la oveja y el feto disminuyó 10 a 15%, sin alterar la presión arterial materna o fetal, presión intrauterina, o el flujo sanguíneo uterino. Después de la inyección peridural, las concentraciones de donidina en suero materno y fetal alcanzaron un máximo a los 58±8 y 73±5 min, respectivamente, y disminuyeron con vidas medias similares. La frecuencia cardíaca se correlacionó negativamente con la concentración de la donidina en suero tanto en la oveja y el feto ($p=0.05$). Estos mismos investigadores estudiaron los efectos de dosis altas de donidina intratecal en ovejas³¹ y encontraron que la donidina modificó la presión arterial materna en un modo bifásico (hipotensión con la dosis más baja y regreso a los valores de referencia con la dosis más alta), que también produjo una disminución dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca fetal y materna. Se mencionó que la bradicardia fetal puede limitar la eficacia de la donidina espinal si se utilizan más de 10 µg/kg.

Las dosis más estudiadas de donidina intratecal para analgesia durante el trabajo de parto varía de 15 a 45 µg combinadas con opioides y/o AL. El primer informe clínico con donidina intratecal para analgesia obstétrica es un resumen publicado por *Chiari y cols*³² con 100 µg sola o combinada con sufentanilo 2 µg versus sufentanilo 2 µg. La analgesia con donidina fue superior y más prolongada que con sufentanilo solo, y la combinación de ambos fármacos produjo analgesia más intensa y más prolongada pero con mayor hipotensión. El estudio preliminar de Mercier y cols³³ comparó sufentanilo 5 µg+donidina 30 µg versus sufentanilo 5 µg inyectados intratecalmente para aliviar el dolor en la primera etapa del trabajo de parto encontrando que la donidina mejora la analgesia y los efectos colaterales como la hipotensión, la sedación y prurito maternos que fueron similares en ambos grupos. En otra investigación estos autores¹⁰ usaron los mismos fármacos pero seguidos de 5 mg de bupivacaína epidural y encontraron analgesia de mayor duración en las pacientes tratadas con sufentanilo-donidina versus sufentanilo solo (125±46 vs. 97±30 min, $p = 0.007$). Hubo más incidentes de hipotensión y ocuparon más dosis de efedrina las parturientas tratadas con donidina-sufentanilo. La incidencia de cambios en la frecuencia cardíaca fetal durante los primeros 30 min después del BSA fue similar en ambos grupos (17% vs. 19%). No hubo bloqueo motor. El grupo de Gau er⁷

demonstró que 30 µg de donidina espinal adicionados de sufentanilo 2.5 µg o 5 µg aumentaron la analgesia durante la primera etapa del trabajo de parto sin efectos deletéreos en la madre o el feto.

El grupo de Labbene³⁴ estudió la efectividad de 15 µg de donidina intratecal en analgesia espinal-epidural combinada en parturientas con embarazo único. Estos investigadores dividieron a sus pacientes en dos grupos; bupivacaína 2.5 mg+sufentanil 5 µg con y sin donidina. La analgesia peridural complementaria solo cuando las parturientas referían dolor mayor de 30 (escala de 0 a 100). Las pacientes que recibieron donidina tuvieron analgesia más prolongada (145±43 min vs. 98±28 min). El retraso de la analgesia, bloqueo sensorio y motor fueron similares en ambos grupos, no hubo aumento significativo de hipotensión arterial ni del uso de epinefrina. Cambios en la frecuencia fetal, forma de parto y la incidencia de efectos secundarios fueron similares en ambos grupos. Otro estudio aleatorizado³⁵ comparó 50 µg de donidina combinados con bupivacaína 2.5 mg+sufentanil 7.5 µg versus bupivacaína-sufentanil en las mismas dosis en mujeres en la primera etapa del parto. Encontraron analgesia significativamente prolongada en las mujeres tratadas con donidina (197±70 vs. 132±39 min; $p=0.004$).

Bloqueo motor, sedación e hipotensión fueron similares en ambos grupos. Sia³⁶ encontró que 15 µg de donidina es la dosis óptima para mejorar la analgesia en el trabajo de parto cuando se asocia a sufentanilo 5 µg y bupivacaína 1.25 mg. Este autor no recomienda dosis superiores a 30 µg de donidina intratecal. Un estudio realizado en Indonesia⁸ con 62 parturientas en trabajo de parto mezcló por vía intratecal bupivacaína 2.5 + morfina 250 mg + donidina 45 µg con analgesia excelente, satisfacción materna en el 92%, y el 79% de las pacientes respondieron que optarían por la misma técnica en un próximo embarazo.

En Austria, *Chiari y cols*³⁷ estudiaron 50, 100 y 200 µg de donidina subaracnoidea como único fármaco en 36 parturientas con 6 cm de dilatación del cuello uterino y encontraron que el dolor de parto se redujo significativamente en todas las pacientes, con analgesia más prolongada en las que recibieron la dosis más alta (200 µg mediana 143, rango 75-210 min, con 100 µg mediana 118; rango de 60-180 min, y utilizando 50 µg mediana 45; rango de 25-150 min). Hubo más hipotensión arterial y mayor uso de efedrina en las que se

trataron con 200 µg de clonidina.

Existen controversias en el uso de clonidina espinal para analgesia de parto, ya que algunos investigadores han encontrado una mayor frecuencia de hipotensión materna, arritmia fetal, y cambios en el pH de la arteria umbilical, por lo que algunos de ellos no recomiendan su uso. (38, 39, 40) El estudio realizado por *Paech y cols* (41) con fentanilo 20 µg + bupivacaína 2.5 mg, adicionados de solución salina 0.9% o clonidina 15, 30 o 45 µg subaracnoideos encontró que la adición de clonidina al fentanilo-bupivacaína redujo la presión arterial de la madre y no aumentó significativamente la duración de la analgesia durante el trabajo de parto. Dos estudios brasileños^{42,43} encontraron que 30 µg de clonidina añadidos a sufentanil y bupivacaína hipobárica o hiperbárica no prolongada la duración de la analgesia. Para evitar la hipotensión arterial secundaria a la combinación de AL-clonidina-opioides espinales, se ha recomendado clonidina epidural dosis de 75 µg.⁴⁴ Los cambios en la frecuencia cardíaca fetal no son exclusivos de la clonidina espinal, también se han descrito con opioides tales el sufentanilo^{45,46}. Por lo general, estos cambios de frecuencia cardíaca fetal no afectan el resultado neonatal en la población sana. Cuando se utilizan dosis bajas de clonidina con o sin opioides por vía intratecal para la analgesia del trabajo de parto es importante recordar que al final del embarazo hay un grado de autoanalgesia mediado por endorfinas⁴⁷.

No obstante que la analgesia neuroaxial es el modo más eficiente y más seguro de analgesia durante el trabajo de parto^{1,3,5,25,48}, el uso de clonidina subaracnoidea con opiáceos y/o AL debe ser utilizado con precaución para evitar la hipotensión materna. Aunque existe debate al respecto^{11,49}, la dosis óptima de clonidina subaracnoidea para mejorar la analgesia del trabajo obtenido con AL y opioides espinales es de 15 a 30 µg. Dosis mayores podrían inducir efectos secundarios nocivos.

Clonidina subaracnoidea en operación cesárea y en analgesia post cesárea

En la actualidad el BSA es la técnica más utilizada para la operación cesárea, y los opioides son las drogas más usadas como coadyuvantes de los AL en este escenario clínico, pero sus efectos secundarios siguen siendo un problema⁵⁶. El uso de clonidina subaracnoidea en dosis bajas ha sido estudiado en cesáreas debido a que mejora el bloqueo anestésico, reduce la cantidad total de AL y

prolonga la analgesia postoperatoria. Puede también combinarse con opioides intratecales ya que posee efecto sinérgico. En un estudio reciente la dosis óptima sugerida de clonidina en combinación con bupivacaína hiperbárica fue de 37.5 µg para la cesárea urgente, lo cual permite una reducción de más de 18% de la dosis total requerida de bupivacaína hiperbárica⁵⁰. La adición de 75 µg de clonidina a bupivacaína hiperbárica prolonga la anestesia espinal y mejora la analgesia postoperatoria temprana después de una cesárea, pero no disminuye los requerimientos de morfina durante las primeras 24 horas del postoperatorio⁵¹. Otros estudios han encontrado que 75 µg de clonidina es una dosis segura, prolonga el bloqueo anestésico y aumenta la analgesia postoperatoria con efectos colaterales mínimos y sin causar daño al recién nacido⁵²⁻⁵⁴. *Paech y colaboradores*⁵⁵ en su investigación aleatoria y doble ciego compararon clonidina intratecal en combinación con fentanilo y morfina versus clonidina con morfina en 240 mujeres sometidas a operación cesárea con bupivacaína hiperbárica 0.5%.

El análisis de búsqueda de dosis mostró una eficacia postoperatoria y efectos colaterales similares en los grupos que recibieron 100 µg de morfina con 60, 90 y 150 µg de clonidina, concluyendo que un enfoque multimodal para la analgesia post cesárea utilizando bupivacaína subaracnoidea, fentanilo, 100 µg de morfina y 60 µg de clonidina mejoran el alivio del dolor comparado con el manejo con 100 µg de morfina o 150 µg de clonidina solos, aunque puede haber más frecuentemente sedación intraoperatoria y vómito perioperatorio. En otro estudio de búsqueda de dosis⁵⁶, en el cual se compararon 15, 30 y 60 µg de clonidina combinada con bupivacaína hiperbárica al 0.5%, se encontró una variabilidad dosis-dependiente en la duración de la analgesia y la sedación. La duración de la analgesia fue significativamente mayor en aquellos pacientes que recibieron 60 µg de clonidina comparados con los otros dos grupos (598.7 ± 140.47 vs 436.65 ± 149.84 y 387.1 ± 97.05 min respectivamente). En el grupo al que se le administró la dosis mayor hubo más sedación. En este estudio, los autores recomendaron de 15 a 30 µg como dosis que proporciona analgesia postoperatoria adecuada y menor sedación.

La utilización de clonidina como fármaco único por vía subaracnoidea para operación cesárea no se recomienda en ningún caso, ni para anestesia, ni para analgesia postoperatoria. Con el objetivo de evaluar los efectos

analgésicos de la clonidina se llevó a cabo un estudio doble ciego en un grupo de 20 pacientes sometidas a cesárea electiva⁵⁷ a las que se les administraron 150 µg de clonidina subaracnoidea versus solución salina en el grupo control, 45 minutos después de iniciada la anestesia general. La intensidad del dolor fue menor en las pacientes tratadas con clonidina de 20 a 120 minutos después de la inyección intratecal ($p < 0.05$); el tiempo requerido para la administración de la primera dosis analgésica fue mayor en el grupo manejado con clonidina 414 ± 128 minutos versus 181 ± 169 minutos ($p < 0.01$). Los efectos adversos del agonista alfa-2 adrenérgico fueron severos: hipotensión arterial con una reducción sistólica máxima ($15 \pm 9\%$), diastólica ($22 \pm 12\%$) y presión arterial media ($18 \pm 12\%$).

También la sedación fue más intensa en comparación con el grupo control ($p < 0.05$) y la sequedad de boca se refirió más frecuentemente ($p < 0.01$). A pesar de que estos datos, los investigadores sugieren que 150 µg de clonidina subaracnoidea son efectivos para tratar el dolor agudo posterior a una cesárea. Es prudente mencionar que este manejo conlleva efectos colaterales importantes tales como hipotensión, sedación y sequedad de boca. *Filos y cols*⁵⁸ compararon 150, 350 y 450 µg de clonidina subaracnoidea para determinar los perfiles hemodinámicos y analgésicos, dosis-respuesta, en el postoperatorio inmediato de cesárea bajo anestesia general; los autores encontraron que el dolor fue menor en todos los grupos en un modo dosis-dependiente: el tiempo requerido para la administración del primer analgésico fue de 402 ± 75 minutos, 570 ± 76 minutos y 864 ± 80 minutos respectivamente ($p = 0.01-0.001$). Clonidina redujo la presión arterial media comparada con la basal, solo en el grupo en el que se administraron 150 µg ($21 \pm 13\%$, $p < 0.05$). La sedación fue evidente en todos los grupos. La frecuencia respiratoria y la actividad motora de miembros inferiores no se vieron afectadas en ningún grupo. La estabilidad hemodinámica después de dosis de 300 y 450 µg requirió el uso de vasopresores periféricos. En un estudio no publicado encontramos que 75 µg de clonidina espinal no fueron suficientes para llevar a cabo legrado uterino en pacientes con diagnóstico de aborto incompleto.

Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es un compuesto imidazólico que ingresó al mercado como sedante en pacientes intubados en terapia intensiva. Debido a su potencial analgésico y sedante su uso se extendió en

anestesiología y medicina del dolor, donde ha sido comparada con clonidina, opioides, hipnóticos y benzodiazepinas. Se trata del dextro isómero de medetomidina con agonismo dosis-dependiente, selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2 con un rango de 1600:1 (alfa-2:alfa-1), ocho veces mayor que la selectividad de clonidina. Su vida media es corta; vida media de 6 minutos y la vida media de 2 horas, el 94% está unida a proteínas, se metaboliza en hígado y se elimina por riñón en un 95%. Sus metabolitos no tienen actividad clínica. Sus propiedades alfa agonistas son dosis dependiente; en animales y en humanos las dosis bajas y medias en goteo de 10 a 300 µg/kg se observa elevada selectividad sobre los receptores alfa-2, a dosis altas > 1000 µg/kg, o infusiones rápidas de dosis bajas se observa actividad alfa-1 y alfa-2. Sus efectos son hipotensión, hipertensión arterial, bradicardia, sedación y analgesia. Se ha observado náusea, fibrilación auricular, la respiración tiene cambios mínimos aunque se ha reportado hipoxia. Hay reseca de boca, disminución de la motilidad gastrointestinal, contracción de músculos lisos vasculares, inhibición de liberación de renina, aumenta filtración glomerular con aumento de la secreción de sodio y agua en el riñón, baja la presión intraocular y también disminuye la secreción de insulina. Debido a su alta afinidad lipídica se ha mencionado que no atraviesa la placenta en forma significativa. La sobredosis puede causar bloqueo AV de primer o segundo grado⁵⁹. La figura 3 muestra su fórmula estructural.

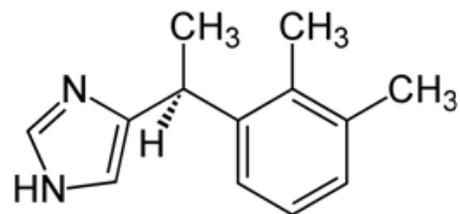


Figura 3. Fórmula de dexmedetomidina

Los estudios experimentales protocolizados en humanos muestran analgesia similar en potencia a clonidina y de igual o de mayor duración. Se ha demostrado que hay desmielinización de los oligodendrocitos en la sustancia blanca de la médula espinal^{60,61}. Dado que dexmedetomidina ha mostrado efectos neuroprotectores, se esperaría que no provocara estas lesiones. La presentación comercial de dexmedetomidina es en solución isotónica, incolora, con un pH de 4.5-7. Además,

no con ene preserva vos ni adi vos por lo que esta tampoco sería la razón de las lesiones observadas. Otra posibilidad es que el daño sea provocado por vasoconstricción directa de los vasos medulares.

Como ya se ha mencionado, dexmedetomidina no ha sido aprobada para uso neuroaxial aunque existen estudios en animales y en humanos que muestran el potencial de este coadyuvante alfa-2 agonista. Se ha estudiado en diversos escenarios perioperatorios como fármaco coadyuvante para mejorar el efecto de los AL peridurales, subaracnoideos y en bloqueos periféricos. *Zhang* y su grupo⁶² encontraron que en ratones la dexmedetomidina intratecal produce analgesia ligada al receptor alfa-2 de una forma dependiente, sin encontrar cambios patológicos en la médula espinal. Estos investigadores también encontraron que este fármaco tiene un potencial protector del daño neuronal inducido por lidocaína.

El meta-análisis de *Niu y cols*⁶³ incluyó 412 pacientes de ocho investigaciones donde se encontró que su administración intratecal prolonga significativamente la duración del bloqueo sensitivo (diferencia significativa = 73.55; 95% CI, [55.69, 91.40] $P < 0.00001$, $I(2) = 89\%$) y del bloqueo motor (diferencia significativa = 59.11; 95% CI, [29.58, 88.65] $P < 0.00001$, $I(2) = 91\%$), y el tiempo requerido para administrar el primer analgésico postoperatorio (diferencia significativa = 245.77, 95% CI, [143.53, 348.00] $P < 0.00001$, $I(2) = 98\%$). En este estudio se encontró que dexmedetomidina se asoció más frecuentemente a bradicardia que requirió atropina. *Yekta y Belli*⁶⁴ usaron 2 y 4 μg de dexmedetomidina combinada con bupivacaína hiperbárica 15 mg intratecales vs un grupo control en 60 pacientes de hernioplastias a inguinal encontrando prolongación significativa de la analgesia postoperatoria sin efectos secundarios notables. Un estudio reciente⁶⁵ comparó 5 μg de dexmedetomidina versus 1 mg de midazolam mezclados con 15 mg de bupivacaína hiperbárica subaracnoidea versus un grupo control en procedimientos endourológicos encontrando que dexmedetomidina prolongó la analgesia en forma significativa, aunque produjo mayor sedación que en los pacientes tratados con midazolam.

Dexmedetomidina intratecal en obstetricia

Existe poca información sobre el papel de la dexmedetomidina neuroaxial en anestesia y analgesia obstétrica. En los siguientes párrafos de comentan

investigaciones recientes sobre dexmedetomidina neuroaxial y algunos usos novedosos por vía intravenosa.

*Sun, Xu y Wang*⁶⁶ estudiaron 90 embarazadas de término programadas para cesárea con anestesia subaracnoidea comparando bupivacaína sola versus bupivacaína-fentanil versus bupivacaína-dexmedetomidina encontrando que el tiempo de regresión al dermatoma T10 y la duración del bloqueo motor fueron significativamente más prolongados en la parturientas que recibieron dexmedetomidina. El inicio del dolor postoperatorio también fue retrasado en este grupo. No hubo diferencias en el Apgar ni en los gases arteriales en los tres grupos estudiados. *Li y cols*⁶⁷ compararon anestesia subaracnoidea con bupivacaína sola, bupivacaína con fentanilo 15 μg , bupivacaína con fentanilo y clonidina 75 μg , y bupivacaína con dexmedetomidina 10 μg , encontrando que el inicio del bloqueo fue significativamente más rápido en las que recibieron los agonistas alfa-2 comparado con bupivacaína sola o adicionada de fentanilo. Estos investigadores concluyeron que la adición de dexmedetomidina y de clonidina a la bupivacaína hiperbárica fue de utilidad al mejorar la efectividad de la raquianestesia y proveer de analgesia postoperatoria adecuada.

Se ha establecido que por la vía peridural la clonidina es 1.5 a 2 veces más potente que dexmedetomidina⁶⁸. *Yousef y cols*⁶⁹, estudiaron el efecto de adicionar dexmedetomidina 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a bupivacaína-fentanilo peridurales manejadas con anestesia epidural-espinal para cesárea electiva. Encontraron que dexmedetomidina mejoró las condiciones transoperatorias y la calidad de la analgesia postcesárea. Otra investigación similar⁷⁰ usó dexmedetomidina 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ con fentanilo y bupivacaína peridurales en 50 cesareadas versus un grupo control. Estos autores no encontraron diferencias en el tiempo para que el bloqueo llegara al dermatoma T4. Las pacientes que recibieron dexmedetomidina requirieron menos fentanilo transoperatorio ($P = 0.03$), el inicio del dolor postoperatorio fue significativamente retrasado ($P = 0.001$) y la incidencia de temblor fue menor ($P = 0.03$). No hubo diferencias en Apgar, incidencia de hipotensión, bradicardia, emesis ni en la duración del bloqueo motor.

El grupo de *Mahdy*⁷¹ encontró que dexmedetomidina intratecal prolongó significativamente el bloqueo motor y sensitivo comparado con fentanilo espinal y sin efectos

adversos maternos-fetales. Un estudio aleatorizado reciente⁷² comparó dexmedetomidina 10 µg, versus fentanilo 20 µg, versus dexmedetomidina 5 µg+fentanilo 10 µg intratecales en 90 parturientas en trabajo de parto y encontraron que la combinación de ambos fármacos produce analgesia obstétrica prolongada con disminución de la incidencia de efectos secundarios. *Fynface-Ogan y cols*⁷³ estudiaron 90 parturientas tratadas con raquia simple con bupivacaína, bupivacaína-fentanilo o bupivacaína-dexmedetomidina y observaron que la altura del bloqueo sensitivo fue similar en los tres grupos, pero el tiempo para alcanzar T10 y *Bromage* 1 fue más rápido en las mujeres tratadas con bupivacaína-dexmedetomidina, y el tiempo de regresión sensitiva a S1 se prolongó significativamente en este mismo grupo. También el bloqueo motor fue más prolongado. No hubo diferencias significativas en el Apgar, pH de vena umbilical, frecuencia cardíaca fetal basal, después de dexmedetomidina espinal con cambios mínimos en la presión arterial materna. Concluyen que la mezcla de bupivacaína-dexmedetomidina prolonga en forma significativa el bloqueo sensitivo-motor de las parturientas.

También se ha estudiado el uso de dexmedetomidina intravenosa en parturientas para analgesia post cesárea con resultados alentadores. *Nie, Liu y Huang*⁷⁴ hicieron un estudio aleatorizado, doble ciego, con un grupo control en 120 parturientas que recibieron anestesia espinal para cesárea electiva; después del parto usaron dexmedetomidina en bolos de 0.5 µg/kg, sufentanilo con dexmedetomidina en PCA (infusión de 0.045 µg/kg/h con bolos de 0.07 µg/kg). El grupo placebo recibió bolo de salino y sufentanilo en PCA. Lograron disminuir la dosis de sufentanilo y mejoraron el dolor y confort de las pacientes. Dosis de 0.4 and 0.6 µg/kg/h infundida 20 minutos antes de la inducción de anestesia general para cesárea atenúa la respuesta hemodinámica y respuesta hormonal sin efectos adversos en el neonato⁷⁵. Se ha usado como coadyuvante intravenoso en PCA con fentanilo,⁷⁶ como sedante y analgésico durante la emergencia de anestesia general y postcesárea en una embarazada con hipertensión pulmonar,⁷⁷ y como sedación para intubación broncoscópica en una embarazada con vía aérea difícil⁷⁸.

Conclusiones

No obstante la posibilidad de usar alfa-2 agonistas neuroaxiales en anestesia y analgesia obstétrica, en la

actualidad no hay un consenso aceptado, por lo que su empleo en este escenario clínico con nua en inversión, debiéndose usar solo cuando los posibles beneficios superen los riesgos del binomio materno-fetal. Se han hecho pocos estudios sobre el papel de dexmedetomidina en anestesia y analgesia obstétrica sin embargo es un hecho que este fármaco, al igual que clonidina, tiene un potencial de uso seguro y habremos de esperar más inversiones al igual que su aprobación para uso clínico en este difícil escenario clínico.

Referencias

- Jones L, Othman M, Dowswell T, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD009234.
- Okutomi T, Saito M, Mochizuki J, Amano K, Hoka SA. Double-blind randomized controlled trial of patient-controlled epidural analgesia with or without a background infusion following initial spinal analgesia for labor pain. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:28-32.
- Halpern SH, Carvalho B. Patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesth Analg*. 2009;108:921-8.
- Misirlioglu K, Sivrikaya G, Handi A, Yalcinkaya A. Intrathecal low-dose levobupivacaine and bupivacaine combined with fentanyl in a randomized controlled study for caesarean section: blockade characteristics, maternal and neonatal effects. *Hippokratia*. 2013;17:262-7.
- BirBach DJ, Browne IM. Anesthesia for Obstetrics. En: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 7th edition ed. Churchill Livingstone; 2010. pp. 2203-40.
- Goma HM, Aoela MM, Flores JC, Whizar LV. Spinal additives in subarachnoid anaesthesia for caesarean section. En: *Topics in spinal anaesthesia*. Editor Whizar LV. InTech Company. Croatia 2014.
- Gaußer PE, De Kock M, Fanard L, Van Steenberghe A, Hody JL. Intrathecal donidone combined with sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998;88:651-6.
- Kuczkowski KM, Chandra S. Maternal satisfaction with single-dose spinal analgesia for labor pain in Indonesia: a landmark study. *J Anesth* 2008;22:55-8.
- Eisenach JC, Castro MI, Dewan DM, Rose JC. Epidural donidone analgesia in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology* 1989;70:51-6.
- Merdier FJ, Dounas M, Bouaziz H, Des Mesnards-Smaja V, Foiret C, Vestermann MN, Fischler M, Benhamou D. The effect of adding a minidose of donidone to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998;89:594-601.
- Whizar-Lugo VM. Intrathecal donidone as adjuvant for labor analgesia, spinal anesthesia, and postoperative analgesia in caesarean section. *J Anesth Crit Care Open Access* 2014;1:0005.
- Robinson ES, Nuss DJ, Hall L, Jackson HC, Hudson AL. Autoradiographical and behavioural effects of a chronic infusion of an antiserum to the alpha2-adrenoceptor in the rat. *Br J Pharmacol* 1999;128:515-22.
- Flordellis C, Manolis A, Scheinin M, Paris H. Clinical and pharmacological significance of alpha2-adrenoceptor polymorphisms in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2004;97:367-72.
- Odagaki Y, Toyoshima R. Pharmacological characterization of alpha2-adrenergic receptor-mediated [³⁵S]GTPgammaS binding in rat cerebral cortical membranes. *Pharmacol Res* 2008;57:435-44.
- Quaglia W, Del Bello F, Giannella M, Piergenli A, Pignini M. 2C-adrenoceptor modulators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2011;21:455-81.
- Civantos Calzada B, Alexandre de Arriano A. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res* 2001;44:195-208.
- Lee A, Rosin DL, Van Bockstaele EJ. Ultrastructural evidence for prominent postsynaptic localization of alpha2C-adrenergic receptors in catecholaminergic dendrites in the rat nucleus locus coeruleus. *J Comp Neurol* 1998;394:218-29.
- Valenzuela-Harrington M, Negrete-Díaz V, Rodríguez-Moreno A. Núcleo coeruleo. Neurotransmisores, funciones y patología. *AnestMEX*

- 2007;19:155-66.
19. Kroin JS, McCarthy RJ, Penn RD, Lubenow TJ, Ivankovich AD. Continuous intrathecal clonidine and zolindolone in conscious dogs: analgesic and hemodynamic effects. *Anesth Analg*. 2003;96:776-82.
 20. Stone LS, Fairbanks CA, Wilcox GL. Moxonidine, a mixed alpha(2)-adrenergic and imidazoline receptor agonist, identifies a novel adrenergic target for spinal analgesia. *Ann NY Acad Sci*. 2003;1009:378-85.
 21. Lin YN, Zeng F, Li Q, Yang RM, Liu JC. The value of programmed intermittent epidural bolus in labor analgesia. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2015;2(6):0074.
 22. Leo S, Sia AT. Maintaining labour epidural analgesia: what is the best option? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(3):263-9.
 23. Capogna G, Sparo S. Techniques for the maintenance of epidural labor analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(3):261-7.
 24. DeBailly P, Breen TW. Intrathecal opioids for combined spinal-epidural analgesia during labour. *CNS Drugs*. 2003;17(12):889-904.
 25. Garcia GL. Anestesia combinada espinal-epidural y sus ventajas en obstetricia. *Anest Mex*. 2007;19(3):147-54.
 26. Tarek AbdelBarra T, Elshalakany NA, Shafik YM. Single dose spinal analgesia: Is it a good alternative to epidural analgesia in controlling labour pain? *Egypt J Anaesth*. 2014;3:241-246.
 27. Viitanen H, Viitanen M, Heikkilä M. Single-shot spinal block for labour analgesia in multiparous parturients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(7):1023-9.
 28. Otokwala JG, Fyनेface-Ogan S, Mato CN. Comparison of effects of single shot low dose spinal bupivacaine only and bupivacaine with fentanyl on labour outcome. *Niger J Med*. 2013;22(4):279-85.
 29. Eriksson SL, Blomberg I, Olofsson C. Single-shot intrathecal sufentanil with bupivacaine in late labour-analgesic quality and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(2):131-5.
 30. Hein A, Rösblad P, Norman M, Ryniak S, Tingåker B, Jakobsson J, Dahlgren G. Addition of low-dose morphine to intrathecal bupivacaine/sufentanil labour analgesia: A randomised controlled study. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(4):384-9.
 31. Eisenach JC, Dewan DM. Intrathecal clonidine in obstetrics: sheep studies. *Anesthesiology*. 1990;72:663-68.
 32. Chiari A, Lorber C, Taslimi R, Kohlberger P, Klimscha W. Combination of low dose intrathecal sufentanil and clonidine for obstetric analgesia. *Reg Anesth*. 1996;21:390-91.
 33. Mercier FJ, Boulay G, Ben Ayed M, Benhamou D. Combined spinal and epidural analgesia for labor. Prolongation by addition of a minidose of clonidine to sufentanil. An initial study. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1996;15:263-5.
 34. Labbene I, Gharsallah H, Abderrahman A, et al. Effects of 15 mcg intrathecal clonidine added to bupivacaine and sufentanil for labor analgesia. *Tunis Med*. 2011;89:853-9.
 35. D'Angelo R, Evans E, Dean LA, Gaver R, Eisenach JC. Spinal clonidine prolongs labor analgesia from spinal sufentanil and bupivacaine. *Anesth Analg*. 1999;88:573-6.
 36. Sia AT. Optimal dose of intrathecal clonidine added to sufentanil plus bupivacaine for labour analgesia. *Can J Anaesth*. 2000;47:875-80.
 37. Chiari A, Lorber C, Eisenach JC, et al. Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor: a dose-response study. *Anesthesiology*. 1999;91:388-96.
 38. Missant C, Teunkens A, Vandermeersch E, Van de Velde M. Intrathecal clonidine prolongs labour analgesia but worsens fetal outcome: a pilot study. *Can J Anaesth*. 2004;51:696-701.
 39. Dewandre PY. The right drug and dose for neuraxial labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2006;57:395-9.
 40. Belhadji AM, Draief A, Ouezini R, Dhahri S, Jebali A, Lamine K, Ferjani M. 30 microg intrathecal clonidine prolongs labour analgesia, but increases the incidence of hypotension and abnormal foetal heart rate patterns. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26:916-20.
 41. Paech MJ, Banks SL, Gurrin LC, Yeo ST, Pavy TJ. A randomized, double-blinded trial of subarachnoid bupivacaine and fentanyl, with or without clonidine, for combined spinal/epidural analgesia during labor. *Anesth Analg*. 2002;95:1396-401.
 42. Cardoso MM, Papa FV, Vieira RF, Kondo MM, Torres ML. The effect of adding subarachnoid clonidine to hyperbaric bupivacaine and sufentanil during labor analgesia. *Rev Bras Anestesiol*. 2006;56:119-25.
 43. Tebaldi TC, Malbouisson LM, Kondo MM, Cardoso MM. Effects of the addition of subarachnoid clonidine to the anesthetic solution of sufentanil and hyperbaric or hypobaric bupivacaine for labor analgesia. *Rev Bras Anestesiol*. 2008;58:593-601.
 44. Van de Velde M, Berends N, Kumar A, Devroe S, Devlieger R, Vandermeersch E, De Buck F. Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labour analgesia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:207-14.
 45. Van de Velde M, Teunkens A, Hanssens M, Vandermeersch E, Verhaeghe J. Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: a double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth Analg*. 2004;98:1153-9.
 46. Patel NP, El-Wahab N, Fernando R, Wilson S, Robson SC, Columb MO, Lyons GR. Fetal effects of combined spinal-epidural vs epidural labour analgesia: a prospective, randomised double-blind study. *Anaesthesia*. 2014;69:458-67.
 47. Eisenach JC, Dobson CE, Inturissi CE, Hood D, Agner PB. Effect of pregnancy and pain on cerebrospinal fluid immunoreactive norepinephrine and norepinephrine in healthy humans. *Pain*. 1990;43:149-54.
 48. Pandya ST. Labour analgesia: Recent advances. *Indian J Anaesth*. 2010;54:400-8.
 49. Kuczkowski KM. Subarachnoid clonidine for labor pain: the two sides of the coin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(5):550.
 50. Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J, Singh A, Singh A, Parmar SS. Prevention of hypotension and prolongation of postoperative analgesia in emergency cesarean sections: A randomized study with intrathecal clonidine. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2012;2:63-9.
 51. vanTuijl I, van Klei WA, van der Werf DB, Kalkman CJ. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain and morphine requirements after Caesarean section: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2006;97:365-70.
 52. Bhure A, Kalita N, Ingley P, Gadkari CP. Comparison of different doses of clonidine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine for spinal anesthesia and postoperative analgesia in patients undergoing caesarian section. *People's Journal of Scientific Research*. 2012;5:19-23.
 53. Khezri MB, Rezaei M, Delkhosh Reihany M, Haji Seidjavadi E. Comparison of postoperative analgesic effect of intrathecal clonidine and fentanyl added to bupivacaine in patients undergoing cesarean section: A prospective randomized double-blind study. *Pain Res Treat*. 2014; Article ID 513628.
 54. Singh R, Gupta D, Jain A. The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain after lower segment caesarean section: A randomized control trial. *Saudi J Anaesth*. 2013;7:283-90.
 55. Paech MJ, Pavy TJ, Orlikowski CE, Yeo ST, Banks SL, Evans SF, Henderson J. Postcesarean analgesia with spinal morphine, clonidine, or their combination. *Anesth Analg*. 2004;98:1460-6.
 56. Shah BB, Joshi SS, Shidhaye RV, Lakhe JN. Comparison of different doses of clonidine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine for spinal anesthesia and postoperative analgesia in patients undergoing caesarian section. *Anaesth Pain and Intensive Care*. 2012;16:266-72.
 57. Filios KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*. 1992;77:267-74.
 58. Filios KS, Goudas LC, Patroni O, Polyzou V. Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans. A dose response study. *Anesthesiology*. 1994;81:591-601.
 59. Gertler R, Brown CH, Mitchell D, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14(1):13-21.
 60. Zhang M, Shan X, Gu L, Hertz L, Peng L. Dexmedetomidine causes neuroprotection via astrocytic 2-adrenergic receptor stimulation and HB-EGF release. *J Anesthesiol Clin Sci*. 2013; <http://www.hoajonline.com/journals/pdf/2049-9752-2-6.pdf>
 61. Villela NR, Nascimento Junior Pd. Dexmedetomidine in anesthesiology. *Rev Bras Anestesiol*. 2003;53(1):97-113.
 62. Zhang H, Zhou F, Li C, Kong M, Liu H, Zhang P, Zhang S, Cao J, Zhang L, Ma H. Molecular mechanisms underlying the analgesic property of intrathecal dexmedetomidine and its neurotoxicity evaluation: an in vivo and in vitro experimental study. *PLoS One*. 2013;8(2):e55556.
 63. Niu XY, Ding XB, Guo T, Chen MH, Fu SK, Li Q. Effects of intravenous and intrathecal dexmedetomidine in spinal anesthesia: a meta-analysis. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Nov;19(11):897-904.
 64. Yekta A, Belli E. The effects of 2 µg and 4 µg doses of dexmedetomidine in combination with intrathecal hyperbaric bupivacaine on spinal anesthesia and its postoperative analgesic characteristics. *Pain Res Manag*. 2014;19(2):75-81.
 65. Samantaray A, Hemanth N, Gunnampa K, Pasupule H, Mukkara M, Rao MH. Comparison of the effects of adding dexmedetomidine versus midazolam to intrathecal bupivacaine on postoperative analgesia. *Pain Physician*. 2015;18(1):71-7.
 66. Sun Y, Xu Y, Wang GN. Comparison of evaluation of intrathecal bupivacaine alone, bupivacaine-fentanyl, and bupivacaine-dexmedetomidine in cesarean section. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(9):468-72.
 67. Li Z, Tian M, Zhang CY, Li AZ, Huang AJ, Shi CX, Xin DQ, Qi J, Li KZ. A

- Randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of intrathecal bupivacaine combined with different adjuvants (fentanyl, clonidine and dexmedetomidine) in caesarean section. *Drug Res (Stu g)*. 2015;65(11):581-6.
68. Calasans-Maia JA, Zapata-Sudo G, Sudo RT. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(11):1415-20.
 69. Yousef AA, Salem HA, Moustafa MZ. Effect of mini-dose epidural dexmedetomidine in elective cesarean section using combined spinal-epidural anesthesia: a randomized double-blinded controlled study. *J Anesth*. 2015;29(5):708-14.
 70. Hanoura SE, Hassanin R, Singh R. Intraoperative conditions and quality of postoperative analgesia after adding dexmedetomidine to epidural bupivacaine and fentanyl in elective cesarean section using combined spinal-epidural anesthesia. *Anesth Essays Res*. 2013;7(2):168-72.
 71. Mahdy WR, Abdullah SI. Effect of adding dexmedetomidine versus fentanyl to intrathecal bupivacaine on spinal block characteristics and neonatal outcome in uncomplicated cesarean delivery: A randomized double blind placebo controlled study. *Menoufiya Med J*. 2011;24(1):221-32.
 72. Abbady A, Mohamed AA, Salem RA. Intrathecal dexmedetomidine-fentanyl for labor analgesia: randomized comparative study. *J Anesthesiol and Clinical Sci* 2015.
 73. Fyneyface-Ogan S, Job OG, Eryindah CE. Comparative effects of single shot intrathecal bupivacaine with dexmedetomidine and bupivacaine with fentanyl on labour outcome. *ISRN Anesthesiology*. 2012;1-6.
 74. Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(4):197-203.
 75. El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, Khidr AM, Al-Juhaiman RA. Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and hormonal responses to general anaesthesia for caesarean delivery: a dose-response study. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(3):222-9.
 76. Palanisamy A1, Klidkovich RJ, Ramsay M, Ouyang DW, Tsen LC. Intravenous dexmedetomidine as an adjunct for labor analgesia and cesarean delivery anesthesia in a parturient with a tethered spinal cord. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(3):258-61.
 77. Toyama H, Wagatsuma T, Ejima Y, Matsubara M, Kurosawa S. Cesarean section and primary pulmonary hypertension: the role of intravenous dexmedetomidine. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18(3):262-7.
 78. Shah TH, Badve MS, Olajide KO, Skorupan HM, Waters JH, Vallejo MC. Dexmedetomidine for an awake fiber-optic intubation of a parturient with Klippel-Feil syndrome, Type I Arnold Chiari malformation and status post released tethered spinal cord presenting for repeat cesarean section. *Clin Pract*. 2011;1(3):e57.