



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario
Carrera de Especialización en Anestesiología

TÍTULO

Eficacia de la clonidina para la prevención del temblor postoperatorio y la tos postextubación

ALUMNO

Glavinovich, Ivo

TUTOR

Soto, Germán

RADICACIÓN

Hospital Escuela Eva Perón

RESUMEN

Introducción: Durante la recuperación anestésica el temblor postoperatorio (TP) y la tos postextubación ocurren frecuentemente en la práctica clínica causando efectos deletéreos en el paciente. Estudios demuestran que la infusión intravenosa de clonidina tendría efectos sobre el TP y la tos postextubación.

Objetivos: Evaluar si la infusión intravenosa (IV) de clonidina 1µg/kg reduce el TP y la tos postextubación. De manera secundaria se evaluó la repercusión hemodinámica.

Materiales y métodos: Se aleatorizaron 70 pacientes de entre 18 y 65 años, ASA I y II, sometidos a anestesia balanceada para cirugía abdominal laparoscópica. Se evaluó

el temblor mediante la escala de Badjatia (sin temblor, leve, moderado y severo) y la tos mediante la escala de Minogue (ausencia, 1 episodio de tos, tos no sostenida o más de un episodio y tos sostenida) en el período postoperatorio. Fueron evaluados los efectos hemodinámicos (tensión arterial media y frecuencia cardíaca) en el intra y postoperatorio.

Resultados: El Grupo Clonidina presentó menor temblor postoperatorio en comparación al grupo SF (6% vs. 49%). No hubo diferencia significativa entre los grupos para la tos postextubación. No se registraron repercusiones hemodinámicas.

Conclusión: La administración de clonidina 1µ/kg IV demostró eficacia para prevenir el temblor postoperatorio sin provocar efectos hemodinámicos significativos.

PALABRAS CLAVE

Clonidina, temblor postoperatorio, tos, extubación, alfa-2, anestesia general

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIÓN	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

INTRODUCCIÓN

El temblor postoperatorio (TP) es una complicación frecuente con una incidencia del 20 al 70% tras la anestesia general y produce un aumento del consumo de oxígeno hasta en un 600% causando hipoxemia, dehiscencia de heridas, acidosis láctica, dolor y disconfort en el paciente¹⁻⁴. El TP es usualmente provocado por la hipotermia (valores de temperatura central $\leq 36.0^{\circ}\text{C}$) pero puede suceder en pacientes normotérmicos⁵. Durante la anestesia general los valores de temperatura central pueden modificarse hasta un rango de 4°C ⁶. Su etiología más frecuente es una respuesta termorreguladora asociada a vasoconstricción periférica e hipotermia central. En un 15% se trata de un temblor no termorregulado, asociado a dolor, discontinuación del uso de opioides y vasodilatación periférica^{6,7}.

Actualmente se encuentran como opciones terapéuticas para el TP, medios farmacológicos y no farmacológicos. Dentro de los medios no farmacológicos se utilizan medidas para la prevención de la hipotermia como el calentamiento de fluidos, aire caliente forzado y mantas térmicas⁸. La terapia farmacológica está compuesta por la administración de opioides (tramadol, meperidina), antagonistas NMDA (ketamina, sulfato de magnesio), antagonistas 5HT₃ (ondansetrón) y agonistas alfa-2($\alpha 2$)⁹⁻¹³.

Por otra parte, otra complicación habitual tras la anestesia general es la tos postextubación, la cual tiene una incidencia aproximada del 40% y produce numerosas consecuencias fisiológicas: incremento de la presión intratorácica e intraabdominal, disminución del retorno venoso, disminución de la capacidad residual funcional, incremento de la tensión arterial, atelectasias e hipoxemia¹⁴, entre otras. Estos fenómenos son especialmente perjudiciales en algunos contextos clínicos como la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, obesidad y en cirugías de cabeza y cuello y abdominales¹⁵⁻¹⁷. Se han utilizado diversas estrategias farmacológicas para evitar esta respuesta: opioides (fentanilo, remifentanilo), lidocaína (tópica y endovenosa) y $\alpha 2$ agonistas (dexmedetomidina y clonidina)^{14,20}.

La clonidina es un agonista central $\alpha 2$ -adrenérgico, análogo de la noradrenalina. La estimulación pre-sináptica de los receptores $\alpha 2$ está mediada por los receptores acoplados a proteína G, inhibiendo la adenilato ciclasa y los canales de sodio y

potasio, que finalmente restringen la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central, disminuyendo la tensión arterial. Su vida media de eliminación varía de 6 a 24 horas, con una media de 12 horas, haciendo relevantes sus efectos tanto en el intra como en el postoperatorio²¹.

Los agonistas alpha-2 se han demostrado eficaces como fármacos terapéuticos para evitar el temblor postoperatorio¹⁸ y para prevenir la respuesta hemodinámica y los reflejos de la vía aérea causados por la extubación durante la recuperación anestésica^{14,19-21}, aunque se han descrito efectos adversos relacionados con su uso, como la hipotensión perioperatoria y la bradicardia²⁹.

A partir de lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue evaluar si la clonidina en dosis de 1µg/kg intravenosa (IV) es eficaz para prevenir el temblor postoperatorio, la tos postextubación y analizar si se presenta bradicardia e hipotensión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue realizado durante el período de enero a agosto del 2022 en el Hospital Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria, Argentina, previa aprobación del Comité de Docencia de dicho hospital y del Comité de bioética del Hospital Provincial de Rosario. Se trató de un estudio de campo experimental, aleatorizado, doble ciego en donde se invitó a participar a pacientes sometidos a anestesia balanceada para cirugía abdominal laparoscópica que mostraron su conformidad firmando el consentimiento informado.

Se incluyeron pacientes ASA I y II, con edad de 18 a 65 años. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes, que tenían antecedentes de enfermedad coronaria, arritmias, hipertensión arterial no controlada: tensión arterial sistólica (TAS) >160 mmHg, tensión arterial diastólica (TAD) >110 mmHg, bradicardia (<50 latidos por minuto), terapia con beta-bloqueantes, terapia con antidepresivos tricíclicos, hipotensión (TAS <90mmHg), alergia a la droga en estudio, insuficiencia renal severa, infección en el tracto respiratorio reciente y cirugía de urgencia.

Los pacientes incluidos en el estudio se aleatorizaron, mediante una lista generada por una persona ajena al estudio, a uno de dos grupos definidos como sigue.

El Grupo Clonidina recibió clonidina a $1\mu\text{/kg}$ IV y el Grupo SF recibió solución fisiológica (SF) IV, ambas en una jeringa de 10 cc, proporcionada por la persona encargada de su preparación, quién tenía conocimiento sobre el grupo asignado. Las drogas fueron administradas por el anestesiólogo a cargo, durante 10 minutos en perfusión continua en el período de la inducción anestésica.

Luego de establecer el acceso IV y monitorización según estándares de la FAAAR²² (Federación Argentina de Asociaciones de Anestesia, Analgesia y Reanimación): saturometría, capnografía, electrocardiografía (ECG) y tensión arterial media no invasiva/invasiva (TAM), se realizó la profilaxis antibiótica y la premedicación con analgesia multimodal: diclofenac 1mg/kg , dexametasona 0.1mg/kg . Se realizó preoxigenación con máscara facial y oxígeno al 100%. Se efectuó la inducción anestésica con propofol $1.5\text{-}2\text{mg/kg}$, remifentanilo $0.5\mu\text{g/kg/min}$ y rocuronio 0.6mg/kg . Luego de 2 minutos, se procedió a la intubación con laringoscopia directa, utilizando un tubo orotraqueal con balón, N.º 6.5-7mm para las mujeres y 7.5-8mm para los hombres. La anestesia se mantuvo con isoflurano/sevoflurano y remifentanilo $0.25\text{-}0.5\mu\text{g/kg/min}$. Los pacientes fueron ventilados por modo ventilación controlada por volumen, a un volumen tidal de 7ml/kg de peso teórico y la frecuencia respiratoria se ajustó para mantener la normocapnia. Se efectuó tratamiento de la hipotensión cuando el valor de la TAM fue menor al 20% del basal con 5 mg de efedrina IV y de la bradicardia con atropina a 0.01mg/kg . Se colocó un termómetro nasofaríngeo. Se protegió a los pacientes de la hipotermia intraoperatoria mediante el calentamiento de aire forzado y manta térmica.

Se realizó la reversión neuromuscular con atropina 0.01mg/kg y neostigmina 0.03mg/kg y se extubaron a los pacientes que recuperaron la ventilación espontánea, tuvieron la capacidad de seguir órdenes verbales (abrir la boca o los ojos), presentaron movimiento intencionado y estabilidad hemodinámica (TAS, TAM, TAD, $\text{FC} \pm 20$ de los valores basales). La analgesia postoperatoria utilizada fue morfina IV en dosis de entre $0.05\text{-}1\text{mg/kg}$, según impacto nociceptivo. Se les realizó tratamiento del temblor a los pacientes que lo presentaron con 8 mg IV de ondansetrón.

Se registró la edad en años, el tiempo quirúrgico en minutos, la TAM y FC previa a la inducción anestésica, a los 10, 30, 60 y 90 minutos del intraoperatorio y a las 2, 6 y 12

horas postoperatorias. La temperatura se registró en grados Celsius a los 10 minutos y al finalizar la cirugía.

Se evaluó la presencia de temblor durante 10 minutos del postoperatorio, mediante la escala de Badjatia y colaboradores²³:

- 0 (no hay temblor a la palpación del masetero, cuello o pared torácica),
- 1 (leve, temblor localizado en el cuello y/o tórax únicamente),
- 2 (moderado, el temblor involucra cuello, tórax y extremidades superiores) y
- 3 (severo, el temblor involucra tronco y extremidades superiores e inferiores).

La presencia de tos fue puntuada de acuerdo al score de Minogue y colaboradores²⁴:

- leve (1 episodio de tos),
- moderada (más de un episodio de tos no sostenida, de duración < 5 segundos)
- severa (tos sostenida o de duración > 5 segundos).

Análisis estadístico

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar, o bien la mediana junto con el rango intercuartil (primer cuartil – tercer cuartil), para describir las variables continuas según corresponda de acuerdo con la distribución de los datos. Para las variables categóricas se presentan las frecuencias junto con los porcentajes. En la comparación de las variables continuas se utilizó el Test t de comparación de medias luego de verificarse el supuesto de normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En caso contrario, se utilizó el Test U de Mann-Whitney. En lo que respecta a las variables categóricas se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia o el Test de Fisher para comparar las proporciones entre grupos, según corresponda. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Los grupos comparados se conformaron con igual cantidad de pacientes, 35 en cada uno. La edad y la duración de la cirugía fueron similares en ambos grupos (Tabla 1).

Tabla 1 – Descripción de los pacientes según grupo.

	Grupo Clonidina (n=35)	Grupo SF (n=35)	<i>p</i>
Edad (años)^a	39 (14)	40 (15)	0,752
Duración cirugía (min)^b	60 (45-120)	90 (60-120)	0,322

Los datos se presentan como: ^a promedio (desvío estándar) – *p*: probabilidad asociada al Test t de comparación de promedios. ^b mediana (1er cuartil – 3er cuartil) – *p*: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

La presencia de temblor registrado hasta los 10 minutos fue menor en el Grupo Clonidina que en el Grupo SF. En el Grupo Clonidina el 94% de los pacientes no presentó temblor y solo un 6% presentó temblor grado 1 (leve), mientras que no hubo registros de temblor moderado-severo en dicho grupo. En el Grupo SF el temblor grado 1 se presentó en un 23% y el temblor grado 2 y 3 (moderado-severo) tuvo una incidencia del 26% ($p=0,0002$) (Tabla 2).

La hipotensión intraoperatoria se presentó en un 66% de los pacientes del grupo Clonidina, y un 22% en el grupo SF($p=0,0003$) (Tabla 2).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al puntaje de tos de Minogue ($p=0,751$) (Tabla 2).

Tabla 2 – Variables hemodinámicas y scores de Badjatia y Minogue según grupo.

	Grupo Clonidina (n=35)	Grupo SF (n=35)	<i>p</i>
Puntaje de Badjatia^a			0,0002
0	33 (94%)	18 (51%)	
1	2 (6%)	8 (23%)	
2	0 (0%)	5 (14%)	
3	0 (0%)	4 (12%)	
Presencia de bradicardia^a	4 (11%)	4 (11%)	1,000
Presencia de hipotensión^b	23 (66%)	8 (22%)	0,0003
Puntaje de Minogue^a			0,751
0	13 (37%)	10 (29%)	
1	13 (37%)	12 (34%)	
2	6 (17%)	8 (23%)	
3	3 (9%)	5 (14%)	

Los datos se presentan como: ^an° (%) – p: probabilidad asociada al Test de Fisher. ^b n° (%) – p: probabilidad asociada al Test de Chi-cuadrado de independencia.

La FC disminuyó con el tiempo para ambos grupos durante los primeros 30 minutos. El grupo Clonidina tuvo valores más bajos que el grupo SF en el intraoperatorio, al final de la cirugía y en el postoperatorio (Figura 1).

La TAM también disminuyó en ambos grupos luego de la inducción de la anestesia. El grupo Clonidina presentó valores más bajos que el grupo SF tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio, aunque en algunos casos la diferencia no fue significativa. (Figura 2).

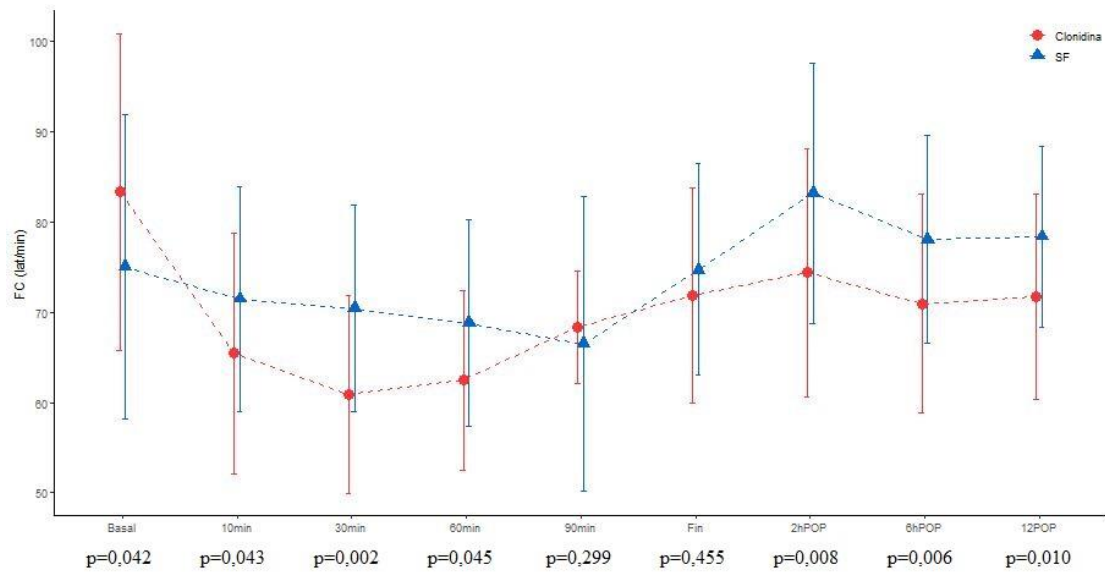


Figura 1 – Distribución de la FC según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.

Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

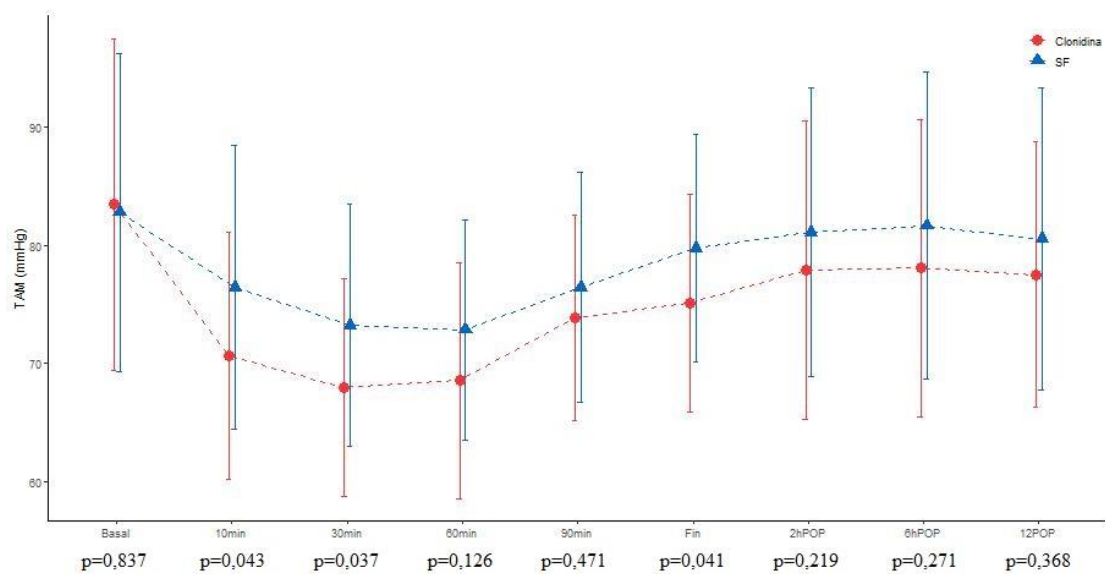


Figura 2– Distribución de la TAM según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.

Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

La temperatura nasofaríngea al finalizar la cirugía fue menor que la registrada durante la inducción, el valor final de temperatura fue más bajo en el grupo SF que en el grupo Clonidina (Figura 3).

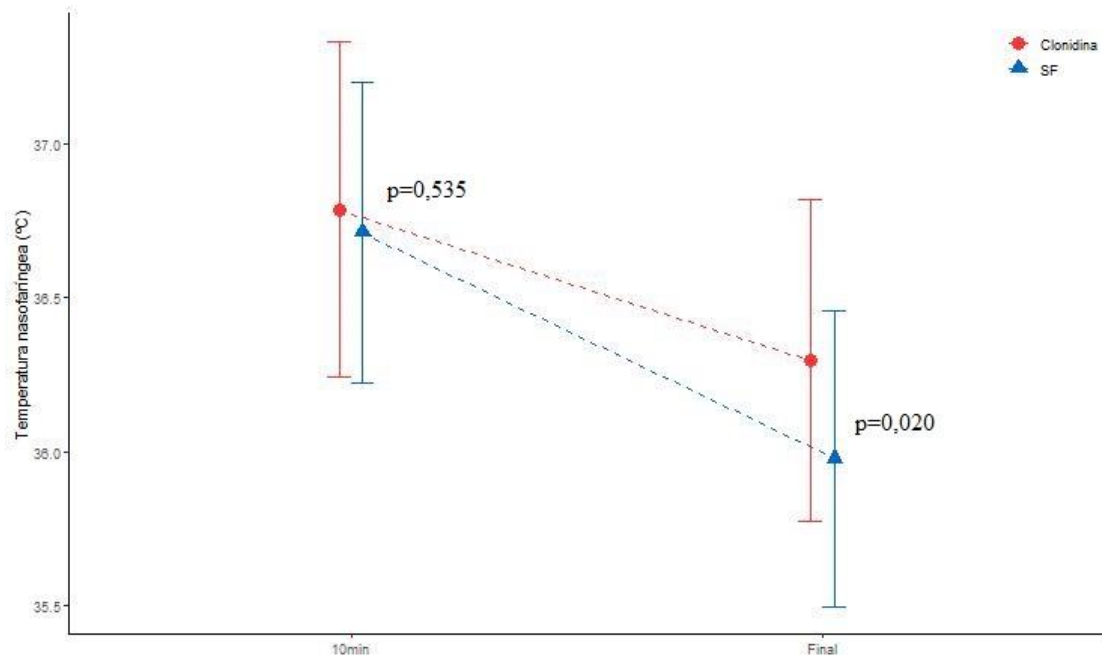


Figura 3– Distribución de la temperatura nasofaríngea según grupo para cada uno de los momentos de evaluación.

Se representa gráficamente el promedio y el desvío estándar. p: probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

DISCUSIÓN

En concordancia con la revisión realizada por Lewis y colaboradores⁹, este estudio demuestra que la incidencia de TP fue menor en el grupo que recibió clonidina a 1µg/kg que en el grupo SF. El temblor ocurre como una respuesta ante la hipotermia central³⁰ ($\leq 36.0^{\circ}\text{C}$), pero la temperatura nasofaríngea registrada en ambos grupos al final de la cirugía no se encontró dentro dichos valores. Sin embargo, la incidencia en el grupo SF fue del 49%, sugiriendo otros factores intervinientes, como podrían haber sido el uso de anestésicos volátiles³¹, el cese de opioides utilizados en el intraoperatorio (remifentanilo) o el dolor postoperatorio⁷. En contraposición a los estudios realizados por Buggy²⁵ y Vanderstappen¹⁸ la temperatura final fue mayor en el grupo Clonidina, sugiriendo un efecto protector de la clonidina ante la hipotermia.

Vanderstappen¹⁸, demostró los efectos beneficiosos de la clonidina a 2µg/kg en cirugía periférica para la reducción de la incidencia del temblor postoperatorio. En este estudio se utilizó el tiopental como inductor y se realizó el mantenimiento de la anestesia con alfentanilo, isoflurano y óxido nitroso. Este autor registró el temblor hasta los 30 minutos postoperatorios, teniendo la mayor incidencia luego de los 10 minutos, sugiriendo mayor incidencia luego del período registrado en este estudio.

Dentro de los alpha-2 agonistas, la dexmedetomidina es uno de los más eficaces para prevenir la tos postextubación¹⁴. Vankayalapati²⁰ demostró la prevención de la tos postextubación administrando clonidina (0,75µg/kg) o dexmedetomidina (0,5µg/kg) a pacientes bajo anestesia general con isoflurano, fentanilo y óxido nitroso, 5 minutos antes de la finalización anestésica. En este estudio no se demostró que la clonidina a dosis de 1µg disminuya la tos postextubación, sugiriendo que el tiempo óptimo de administración es un factor a considerar para prevenir esta respuesta.

La clonidina está asociada a efectos adversos como bradicardia, hipotensión y sedación. En el estudio, los valores de TAM fueron más bajos en el grupo Clonidina y la hipotensión se presentó con más frecuencia, sin embargo, ambos grupos respondieron favorablemente al uso de vasopresores. No se demostró diferencia

estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a los episodios de bradicardia. La evidencia en cuanto a estos efectos adversos es diversa. Un metaanálisis realizado por Nishina²⁶ y colaboradores sugiere que la clonidina perioperatoria reduce los eventos cardíacos isquémicos en pacientes con o en riesgo de enfermedad coronaria, sin incremento de la incidencia de bradicardia, mientras que el estudio POISE-2²⁷ demostró a la hipotensión como deletérea. Este estudio multicéntrico utilizó el fármaco en el preoperatorio y hasta 72 horas posteriores a la cirugía en pacientes cardiovasculares, renales y en mayores de 70 años. Esta droga requiere ajustes y debe ser utilizada con precaución en pacientes adultos mayores²⁸. No se evidenció diferencia entre los grupos en cuanto a los episodios de bradicardia. Se obtuvieron menores niveles de TAM y más episodios de hipotensión intraoperatoria en el grupo Clonidina que en el SF, aunque la diferencia entre estos valores no causó repercusión clínica en los pacientes, los cuales respondieron favorablemente a los vasopresores.

Este estudio fue limitado por la dependencia en la observación humana y por el tiempo de registro del TP, por lo cual la incidencia de TP podría ser mayor que la obtenida. El registro electromiográfico del temblor podría haber hecho más precisa y objetiva la medida de esta variable. Finalmente, no se contó con la disponibilidad de dispositivos calentadores de fluidos intravenosos.

CONCLUSIÓN

Este estudio sugiere que la clonidina en dosis de 1µ/kg IV, administrada en infusión durante la inducción anestésica, es un fármaco eficaz para prevenir el temblor postoperatorio y se sugiere su utilización en pacientes de alto riesgo de desarrollar temblor postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eberhart LHJ, Döderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, et al. Independent risk factors for postoperative shivering. *AnesthAnalg* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2005 [citado 2021 May 23];101(6):1849–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16301273/>
2. Montoya Peñuelas T, Valdez Ortiz R. Desaturación, posible factor asociado a temblor transanestésico en pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia regional. *Revista de la Asociación Médica ABC* [Internet]. [citado 2021 May 23]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2010/bc102c.pdf>
3. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: Epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs*. 2001; 61(15):2193–205.
4. Insler SR, Sessler DI. Perioperativethermoregulation and temperature monitoring. *Anesthesiol Clin*. 2006;24:823–37.
5. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering, physiology and pharmacology *Anesthesiology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2002 [citado 2021 May 23];(96):467–84. Disponible en:<http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/96/2/467/334558/0000542-200202000-00036.pdf>
6. Lenhardt R. The effect of anesthesia on body temperature control. *Front Biosci (school Ed)* 2010; 1;2:1145-54.
7. Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, Von Dem Busche K, et al. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology* [Internet]. 1999 [citado 2021 May 23];91(4):979–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10519500/>
8. Baptista W, Rando K, Zunini G. Hipotermia perioperatoria. *AnestAnalgReanim* [Internet]. 2010 [citado 2021 Jun 22];23(2):24–38. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732010000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

9. Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 10;(8)
10. De Witte J, Deloof T, De Veylder J, Housmans PR: Tramadol in the treatment of postanesthetic shivering. *Acta AnaesthesiolScand* 1997; 41:506–10
11. Tie HT, Su GZ, He K, Liang SR, Yuan HW, Mou JH. Efficacy and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2014 [Internet];14(1):1–7. Disponible en: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-14-12>
12. A Kurz, T Ikeda, DI Sessler, MD L, AR B, M D, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology* [Internet]. 1997 [citado 2021 Aug 14];86(5):1046–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158353/>
13. Zhou Y, Mannan A, Han Y, Liu H, Guan H-L, Gao X, et al. Efficacy and safety of prophylactic use of ketamine for prevention of postanesthetic shivering: a systematic review and meta analysis. *BMC Anesthesiol*. 2019 [citado 2021 Aug 14];19:245 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0910-8>
14. Tung A, Fergusson NA, Ng N, Hu V, Dormuth C, Griesdale DEG. Medications to reduce emergence coughing after general anaesthesia with tracheal intubation: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2020; (124)480–95.
15. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World J Surg* [Internet]. *World J Surg*; 2004 [citado 2021 May 23];28(3):271–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14961204/>
16. Van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WCJ, Arends P, Boom J, Jeekel J, et al. Abdominal wound dehiscence in adults: Development and validation of a risk model. *World J Surg* [Internet]. 2010 Jan [citado 2021 May 23];34(1):20–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898894/>

17. Drummond JC, Patel PM, Lemkuil BP. Anesthesia for neurologic surgery. In: Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia. Elsevier, Inc; 2015. P 2158-99.
18. Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H. The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering: A large prospective double-blind study. *Anaesthesia*. 1996; 51(4):351–5.
19. Salim B, Rashid S, Ali MA, Raza A, Khan FA. Effect of Pharmacological Agents Administered for Attenuating the Extubation Response on the Quality of Extubation: A Systematic Review. *Cureus*. 2019.
20. Devi Vankayalapati S, Ramsali MV, Kumar Kulkarni D, Pasupuleti S, Professor A. Effect of Clonidine and Dexmedetomidine on Haemodynamic and Recovery Responses During Tracheal Extubation: A Randomised Double-Blind Comparative Study. *Orig Res ArticIndian J AnesthAnalg* [Internet]. 2019 [citado 2021 Aug 8];6(1):91–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21088/ijaa.2349.8471.6119.13>
21. Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia*. Elsevier Inc.; 2017; (38):140–53.
22. Normas de Vigilancia Transoperatoria Resolución N° 642/2000 del Ministerio de Salud, Expte. N° 1-2002-18284-99-7 del Registro del Ministerio de Salud, Página 3 BOLETIN OFICIAL N° 29.466, 2000.
23. Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: The bedside shivering assessment scale. *Stroke* [Internet]. 2008 Dec 1 [citado 2021 Dec 21];39(12):3242–7. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.108.523654>
24. Minogue SC, Ralph J, Lampa MJ. Laryngotracheal topicalization with lidocaine before intubation decreases the incidence of coughing on emergence from general anesthesia. *AnesthAnalg* [Internet]. 2004 [citado 2021 Jun 22];99(4):1253–7. Disponible en: <https://journals.lww.com/anesthesia->

analgesia/Fulltext/2004/10000/Laryngotracheal_Topicalization_with_Lidocaine.54.aspx

25. Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Donovan F. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth* [Internet]. 1997 [citado 2021 Aug 8];44(3):263–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9067044/>
26. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, et al. Efficacy of Clonidine for Prevention of Perioperative Myocardial Ischemia: A Critical Appraisal and Meta-analysis of the Literature. *Anesthesiology* [Internet]. 2002; 1;96(2):323–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000542-200202000-00016>
27. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, Villar JC, Sigamani A, Biccari BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, Vanhelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1504-13.
28. Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S. A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly: evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993 Dec;77(6):1185–92.
29. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic α_2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* [Internet]. 2012 [citado 2021 Aug 8];116(6):1312–22. Disponible en: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/116/6/1312/257200/0000542-201206000-00028.pdf>
30. Harper CM, Andrzejowski JC, Alexander R. NICE and warm. *British Journal of Anesthesia*. 2008; 101 (3): 293–5.
31. Cheong KF, Low TC. Propofol and postanesthetic shivering. *Anaesthesia*. 1995;50:550-2.

