

SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA PREPARACIÓN MAGISTRAL DE CLONIDINA COMO ANSIOLÍTICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA AMBULATORIA

ALEXANDER TRUJILLO MEJÍA¹, CAROLINA LÓPEZ PÉREZ²

Recibido para publicación: 12-04-2020 - Versión corregida: 03-05-2020 - Aprobado para publicación: 09-05-2020

Trujillo-Mejía A, López-Pérez C. **Seguridad y efectividad de la preparación magistral de clonidina como ansiolítico en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria.** *Arch Med (Manizales)* 2020; 20(2):311-319. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.2.3755>

Resumen

Objetivo: evaluar la seguridad y efectividad de la preparación magistral de clonidina a una concentración de 15 µg/mL utilizada para premedicación oral en niños entre uno y siete años de edad a una dosis de 4 µg/kg de peso sometidos a cirugía ambulatoria entre febrero y octubre de 2019 en la Clínica San Marcel. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de corte transversal, con muestreo consecutivo durante el periodo del estudio. Los datos de 202 pacientes fueron obtenidos de la historia clínica para luego realizar el análisis univariado y bivariado con estadística descriptiva. Un valor de $P > 0,05$ se consideró significativa. **Resultados:** hubo una incidencia de ansiedad preoperatoria del 2,5%, hipotensión arterial de 30,69% y de bradicardia de 23,26%. No se dieron casos de vómito, escalofrío o depresión respiratoria posoperatorios. La edad estuvo asociada con ansiedad preoperatoria ($P=0,03$) y bradicardia ($P=0,049$) pero no con hipotensión arterial ($P=0,066$). **Conclusiones:** la preparación magistral de clonidina se asocia con baja incidencia de ansiedad preoperatoria en niños y ausencia de vómito, escalofrío y depresión respiratorias posoperatorias. Sin embargo, preocupa la alta frecuencia de hipotensión arterial y bradicardia encontrados sin que pueda plantearse ninguna asociación.

Palabras clave: clonidina, ansiedad, anestesia, cirugía.

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 20 N° 2, Julio-diciembre 2020, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Trujillo Mejía A, López Pérez C.

- 1 Anestesiólogo, Especialista en Epidemiología. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Manizales. Profesor, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Manizales. Colombia. ORCID: 0000-0001-9123-7609. Correo e.: alextrume@gmail.com.
- 2 Especialista en Epidemiología. Médica UNISALUD. Manizales, Colombia. ORCID: 0000-0003-4551-0306. Correo e.: caritolopezp@yahoo.com.

Safety and effectiveness of the magistral preparation of clonidine as an ansiolytic in pediatric patients undergoing ambulatory surgery

Summary

Objectives: to evaluate the safety and effectiveness of the clonidine preparation at a concentration of 15 µg / mL used for oral premedication in children between one and seven years old at a dose of 4 µg / kg of weight undergoing ambulatory surgery between February and October 2019 at the San Marcel Clinic. **Materials and methods:** a retrospective, descriptive observational cross-sectional study was carried out, with consecutive sampling during the study period. The data of 202 patients were obtained from the medical history to then perform the univariate and bivariate analysis with descriptive statistics. *P* value > 0,05 was considered significant. **Results:** there was an incidence of preoperative anxiety of 2,5%, arterial hypotension of 30,69% and bradycardia of 23,26%. There were no cases of postoperative vomiting, chills, or respiratory depression. Age was associated with preoperative anxiety (*P* = 0,03) and bradycardia (*P* = 0,049) but not with arterial hypotension (*P* = 0,066). **Conclusions:** master clonidine preparation is associated with low incidence of preoperative anxiety in children and absence postoperative respiratory vomiting, chills, and depression. However, there is concern about the high frequency of low blood pressure and bradycardia found without any association being raised.

Key Words: clonidine, anxiety, anesthesia, surgery.

Introducción

Uno de los objetivos fundamentales de la anestesia pediátrica es brindar una experiencia agradable y atraumática para el paciente [1-5]. Los niños experimentan grados variables de ansiedad durante el proceso perioperatorio que pueden producir resultados mal adaptativos en el posoperatorio (apatía, agitación, enuresis, encopresis, aprensión hacia los padres, mal rendimiento escolar, pesadillas y terrores nocturnos, entre otros) que pueden persistir hasta por 6 meses luego de cirugía [6-8]. Otro objetivo, es lograr una rápida recuperación y deambulación posquirúrgica para acortar el tiempo de salida del hospital e impactar en la productividad de los programas de cirugía pediátrica ambulatoria. Por ello, además de la ansiedad preoperatoria, deben evitarse el

vómito, el dolor, la agitación psicomotora y los escalofríos postoperatorios. Para alcanzar estos objetivos se han utilizado diferentes medicamentos, siendo los más comunes el midazolam, la clonidina y la dexmedetomidina [9-13].

En Colombia se ha utilizado para prevenir la ansiedad preoperatoria en niños preparaciones magistrales de midazolam, mezclados con dextrosa o acetaminofén para mejorar su sabor [14]. Luego se comercializó la presentación de midazolam en jarabe, pero éste no está ya disponible. Lamentablemente, la aceptación oral del midazolam por su sabor y la falta de estabilidad en el tiempo de los preparados magistrales (menor a 7 días), sumado a algunas reacciones adversas como hipo, agitación psicomotora paradójica y alteraciones cognitivas

en el posoperatorio lo alejan de ser la opción ideal y orientan hacia la búsqueda de mejores alternativas para su uso rutinario en las instituciones de salud que atienden esta población en nuestro país. Dentro de ellas, la clonidina ha sido propuesta como una excelente alternativa, por su efecto sedante, ansiolítico, antiemético, analgésico y a su capacidad para prevenir el escalofrío posoperatorio [15-17]. Sin embargo, se tiene poca experiencia en la utilización de clonidina por vía oral para la premedicación de niños sometidos a cirugía ambulatoria en el país.

En la Clínica San Marcel de Manizales se ha introducido hace poco la preparación magistral de clonidina en una concentración de 15 µg/mL, siendo utilizada para la premedicación en niños pre-escolares a una dosis de 4 µg/kg una hora antes de cirugía por vía oral buscando los beneficios que se describieron anteriormente. Por tal motivo, se realizó un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la premedicación oral con la mezcla magistral de clonidina en pacientes entre 1 y 7 años de edad sometidos a cirugía ambulatoria en la Clínica San Marcel de Manizales entre el primero de febrero y el 31 de octubre de 2019.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo.

Población y muestra

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos en edades comprendidas entre uno y siete años de edad, sometidos a cirugía ambulatoria en la clínica San Marcel de Manizales, entre el 1 de febrero y 31 de octubre de 2019 que recibieron premedicación oral con la preparación magistral de clonidina. Debido a las características de este estudio, se realizó un muestreo consecutivo en el intervalo de tiempo establecido, llegando a un total de 202 pacientes.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes pediátricos sometidos a cirugía ambulatoria entre uno y siete años de edad, premedicados por vía oral con la preparación magistral de clonidina en la Clínica San Marcel de Manizales entre el 1 de febrero y 31 de octubre de 2019.

Criterios de exclusión

Tener información incompleta en la historia clínica de las variables incluidas en el estudio, haber recibido otro medicamento ansiolítico antes de la cirugía, tener algún tipo de déficit cognitivo, padecer de hipertensión arterial y/o cardiopatía congénita y estar en tratamiento con medicamentos antihipertensivos, antiarrítmicos, ansiolíticos, anticonvulsivantes o cualquier otro de uso psiquiátrico y haber sido programado de manera urgente.

Variables del estudio

Variables independientes: las variables independientes cuantificadas fueron: edad (años), sexo (femenino, masculino, otro), número de cirugías previas y tiempo de premedicación (minutos transcurridos entre la administración del medicamento y la inducción de la anestesia). Las variables dependientes fueron: ansiedad preoperatoria (sí o no) hipotensión arterial (sí o no), bradicardia perioperatoria (sí o no), escalofrío (sí o no), dolor (sí o no), náusea (sí o no) y vómito posoperatorio (sí o no), tiempo de duración de la cirugía (minutos) y tiempo de recuperación (minutos).

Procedimiento

Se revisó la base de datos del quirófano de la clínica San Marcel con el registro de cirugías realizadas en el periodo de tiempo del estudio. De allí se obtuvieron los números de historias clínicas que fueron posteriormente consultadas como fuente de información. Se buscó en la valoración preanestésica los datos de edad, sexo, número de cirugías previas y tipo de procedimiento (electivo o urgente); en las notas

de enfermería la dosis y hora de administración de la clonidina, la hora de inicio de la inducción anestésica, el tiempo de duración de la cirugía, la hora de ingreso y salida de recuperación y si hubo ansiedad durante la inducción anestésica; del record de anestesia se tomó el valor más bajo registrado de la frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) y si hubo ansiedad durante la inducción anestésica. Los primeros 10 casos fueron utilizados para la validación del instrumento de recolección e incluidos en el estudio. El valor más bajo de TAS, TAD y FC registrados fueron comparados con el valor correspondiente al percentil 5 para la edad de acuerdo a las recomendaciones de las guías de soporte vital pediátrico [18].

Análisis estadísticos

La información obtenida fue tabulada en una base de datos previamente diseñada en el programa SPSS versión 22. Las variables medidas en escala numérica se analizaron con medidas de agrupación, media y mediana, y de dispersión como desviación estándar y rango intercuartil de acuerdo a su tipo de distribución. El análisis de **las variables medidas en escala nominal** fue realizado por prueba exacta de Fisher o prueba de χ^2 cuadrado para detectar diferencias para los puntajes. Otros datos son reportados como media $\pm$ DE o frecuencia (%). Una $P < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa. Se realizó un análisis bivariado para buscar asociación entre edad, sexo y duración de cirugía con la presencia de ansiedad preoperatoria, bradicardia, hipotensión y tiempo de recuperación.

Control de sesgos

Se designó una persona cualificada ajena al estudio para obtener la información de la historia clínica y consignarla en el instrumento de recolección. Para evitar pérdida de datos se tuvieron en cuenta todos los registros físicos y digitales de cada paciente. Se fue estricto en los criterios de exclusión.

Aspectos éticos

Fundamentados en las directrices de la resolución número 8430 de 1993, la presente investigación se clasifica como investigación sin riesgo. En ella no hay ninguna intervención para los pacientes objeto de este estudio. El proyecto recibió la aprobación de la oficina de investigaciones de la Clínica San Marcel de Manizales, Colombia.

Resultados

Entre el 1 de febrero y 31 de octubre de 2019 se operaron 515 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 7 años de edad en la Clínica San Marcel de Manizales, Colombia. Fueron descartados 313 pacientes por cumplir con los criterios de exclusión (103 casos urgentes, 190 no recibieron premedicación con clonidina y 20 tuvieron datos incompletos en la historia clínica). Se incluyeron para el análisis 202 pacientes (Figura 1)

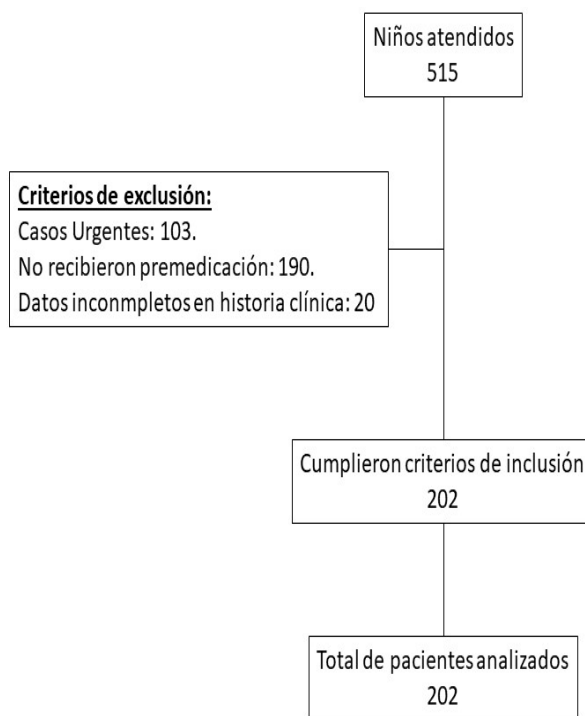


Figura 1. Selección de pacientes

Fuente: Autores.

De los pacientes analizados, 151 (74,8%) fueron niños y 51 (25,2%) niñas. La edad media fue de 3,58 años con una desviación estándar (DE) de 1,73 años. El promedio de cirugías previas en los pacientes fue de 0,31 con un rango entre 0 y 4 y una DE de 0,62. La media del tiempo de cirugía fue de 44,81 minutos (DE: 23,71 minutos), con un rango entre 10 y 175 minutos. El tiempo de premedicación tuvo una media de 77,66 minutos (DE:70 minutos), con rango entre 5 y 290 minutos. (Figura 2).

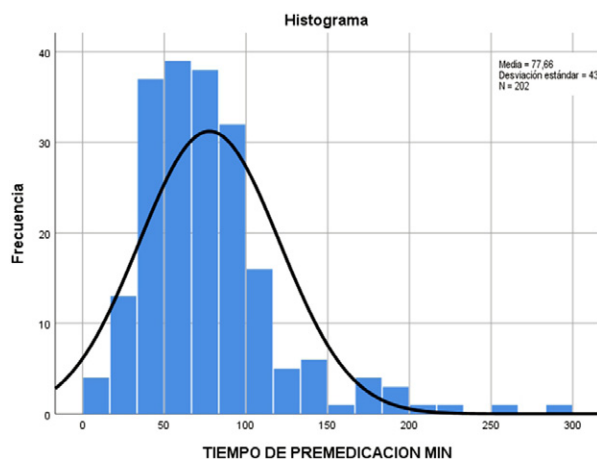


Figura 2. Histograma del tiempo de premedicación expresado en minutos

Fuente: autores.

En cuanto a las variables hemodinámicas analizadas, el promedio de TAS fue de 82,16 mm Hg (DE: 12,8; rango 47-117), la media de TAD fue de 46 mm Hg (DE:11,2; rango 24-88); la media de FC fue de 82,36 latidos por minuto (DE: 16,4; rango 42-137) El tiempo de salida tuvo una media 58,52 minutos (DE: 40,2; rango 11- 300). 62 pacientes recibieron la premedicación entre los 50 y 70 minutos antes del procedimiento (30,69%), 47 (23,26%) antes de los 50 minutos y 93 (46,03%) después de los 70 minutos (Tabla 1).

Se encontró ansiedad preoperatoria en 5 pacientes (2,5%), hipotensión arterial en 62 (30,7%) y bradicardia en 22 (10,9%). No hubo casos de vómito, escalofrío o depresión respiratoria posoperatoria. 146 pacientes (72,3%) fueron dados de alta en los primeros 60 minutos después de cirugía, 31 entre los 60 y 100 minutos (20,3%) y 15(7,4%) después de los 100 minutos.

El análisis bivariado encontró asociación entre el tiempo de premedicación y la ansiedad preoperatoria ($P = 0,025$) (Tabla 2) siendo mayor en el grupo que recibió el medicamento dentro la hora previa a cirugía, pero no con la presencia de hipotensión arterial ($P = 0,07$) y bradicardia ($P = 0,052$).

Tabla 1. Medidas de tendencia central y variables estudiadas

		Edad	Duración de cirugía	Tiempo de salida en minutos	Tiempo de premedicación en minutos	Presión arterial sistólica (mmHg)	Presión arterial diastólica (mmHg)	Número de cirugías previas	Frecuencia cardiaca
N	Válido	202	202	201	202	202	202	202	202
	Perdidos	0	0	1	0	0	0	0	0
Media		3,58	44,81	58,52	77,66	82,16	45,38	0,31	82,36
Error estándar de la media		0,120	1,669	2,837	3,025	0,902	0,789	0,044	1,157
Mediana		4,00	45,00	50,00	70,00	80,00	46,00	0,00	81,00
Moda		4	45	50	70	80	40	0	59
Desviación Estándar		1,703	23,715	40,217	43,000	12,821	11,216	0,620	16,440
Mínimo		1	10	11	5	47	24	0	42
Máximo		7	175	300	290	117	88	4	137

Fuente: autores.

Tabla 2. Tiempo de premedicación y ansiedad preoperatoria

			Ansiedad preoperatoria		Total
			SI	NO	
Tiempo horas rangos	Hasta 1 h	N	3	76	79
		%	60,0	38,6	39,1
	De 1 a 2 h	N	1	88	89
		%	20,0	44,7	44,1
	de 2 a 3 h	N	1	11	12
		%	20,0	5,6	5,9
	Más de 3 h	N	0	22	22
		%	0,0	11,2	10,9
Total		N	5	197	202
		%	100.0	100.0	100.0

P = 0.025, Estadígrafo: Tau c Kendall, Fuente: autores.

Tabla 3. Edad y bradicardia

			Bradicardia		Total
			NO	SI	
Edad por rangos	1 a 2 años	N	54	7	61
		%	30,0	31,8	30,2
	3 a 4 años	N	72	8	80
		%	40,0	36,4	39,6
	5 a 7 años	N	54	7	61
		%	30,0	31,8	30,2
Total		N	180	22	202
		%	100,0	100,0	100,0

P = 0.049, Estadígrafo: Tau c de Kendall. Fuente: autores.

Hubo también asociación entre la edad y ansiedad preoperatoria ($P=0,03$) siendo mayor en el grupo de edad de 1 a 2 años y entre la edad y bradicardia ($P=0,049$) siendo mayor en el grupo entre 3 y 4 años (Tabla 3), pero no entre la edad e hipotensión arterial, $P=0,066$ y entre la edad y el tiempo de recuperación ($P=0,066$).

No se encontró asociación entre el sexo y los siguientes desenlaces: ansiedad preoperatoria ($P = 0,442$), hipotensión arterial ($P = 0,351$), bradicardia ($P = 0,204$) y tiempo de recuperación ($P = 0,066$).

La duración del procedimiento quirúrgico no se asoció con hipotensión arterial ($P=0,07$), bradicardia ($P=0,057$) ni tiempo de recuperación ($P = 0,05$).

Usando el estadígrafo de Chi cuadrado no se encontró asociación entre el sexo y ansiedad preoperatoria ($P=0,442$), hipotensión arterial ($P=0,351$), bradicardia ($P=0,204$) y tiempo de recuperación ($P=0,05$).

Discusión

La frecuencia de ansiedad preoperatoria en niños oscila entre el 40 y 60% [1-3] Son factores de riesgo reconocidos el número alto de personas en la sala de cirugía durante la inducción de anestesia, el tiempo prolongado en la sala de espera antes de cirugía, los recuerdos negativos de hospitalizaciones previas y el bajo estrato socioeconómico [4,5]. Este fenómeno puede ocasionar un amplio espectro de alteraciones del comportamiento, tales

como agitación psicomotora, apatía, enuresis, encopresis, aprensión hacia los padres, mal rendimiento escolar, pesadillas y terrores nocturnos que pueden persistir hasta 6 meses e impactar negativamente en las respuestas del niño a futuras atenciones médicas o interferir con el desarrollo emocional o cognitivo del menor [6-8]. Estas alteraciones pueden ocurrir hasta en el 50% de los niños que se someten a cirugía [5] y se asocian directamente al grado de ansiedad preoperatoria que experimentan los pacientes.

En el estudio hubo una frecuencia del 2,5% de ansiedad preoperatoria que puede estar asociado a la premedicación con clonidina y que concuerda con lo reportado en la literatura [16,17,19]. Sólo el 30,69% de los casos recibió la preparación magistral de clonidina entre 50 y 70 minutos antes de la inducción anestésica, tiempo que en diferentes estudios se ha definido como el óptimo para su absorción y efecto clínico [20-25]. Además, hubo un amplio rango de tiempo en la administración del medicamento, entre los 5 y 290 minutos, que pueden ser reflejo indirecto de problemas en la programación quirúrgica y asignación de turnos en salas de cirugía. Esto hace necesario implementar estrategias para administrar el medicamento en el momento recomendado. Sin embargo, la baja frecuencia de ansiedad encontrada a pesar del bajo porcentaje de administración del medicamento en el rango de tiempo deseado, hacen pensar que haya subregistro de eventos y que sólo los más llamativos, o con relevancia clínica hayan sido registrados.

Otro hallazgo relevante, fue la alta incidencia de hipotensión arterial (30,7%) y bradicardia (10,9%), que contrasta con los reportes de otros estudios [19,23], sin que por las características de la investigación se pueda plantear una relación de causa y efecto. Variables como el tiempo de ayuno, la deshidratación o sobredosificación de medicamentos anestésicos pudieron ser parte de

la explicación. Por otro lado, en consonancia por lo descrito en la literatura [26,27] no hubo presencia de náusea, escalofrío o depresión respiratoria, efectos muy apreciados en los programas de cirugía ambulatoria pues impactan positivamente en la productividad de los mismos a la vez que mejoran la comodidad y sensación de bienestar en el paciente y familiares.

El tiempo de permanencia en la Unidad de Cuidados Postanestésicos tuvo un promedio de 58,52 minutos, siendo inferior a los 60 minutos en el 72,3% de los casos, sin que existiera asociación con la duración del procedimiento. Eso significa que un 28,7% de los pacientes no pudieron ser dados de alta en el tiempo deseado, a pesar de tener un posoperatorio satisfactorio sin desenlaces negativos (náusea, vómito, depresión respiratoria y escalofríos) lo cual puede ser un talón de Aquiles del medicamento en el contexto ambulatorio, pues no hubo asociación entre la duración de la cirugía y el tiempo de permanencia en recuperación.

En Colombia no hay disponible clonidina en suspensión oral para niños. Varios estudios han evaluado la estabilidad de las preparaciones magistrales de clonidina a partir de comprimidos del medicamento, encontrando concentraciones superiores al 92% tras un mes de almacenamiento en refrigeración [20,21]. De acuerdo con la búsqueda realizada, este es la primera investigación desarrollada en Colombia para evaluar la efectividad y seguridad de una mezcla magistral de clonidina como ansiolítico preoperatorio en niños.

Conclusiones

La preparación magistral de clonidina es una alternativa segura y efectiva en la prevención de la ansiedad preoperatoria en niños programados para procedimientos quirúrgicos ambulatorios y ayuda a mejorar la productividad de los programas de cirugía ambulatoria pediátrica. Sin embargo, los ha-

llazgos de la presente investigación plantean la necesidad de realizar nuevos estudios para determinar la asociación entre el uso de clonidina como ansiolítico en niños y el compromiso de las variables hemodinámicas evaluadas.

Limitaciones del estudio

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo hay limitaciones por la calidad de los registros en la historia clínica y sólo es posible mencionar asociaciones existentes entre las variables estudiadas.

Agradecimientos.

Especiales agradecimientos al Dr. Juan Manuel Pérez, magíster en Ciencias Biomédicas, farmacología y farmacogenética, especialista en epidemiología y análisis de datos en ciencias de la salud, por su colaboración permanente y desinteresada.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Fuentes de financiación: la presente investigación fue financiada por recursos propios de los autores.

Literatura citada

1. Wollin SR, Plummer JL, Owen H, Hawkins RM, Materazzo F. **Predictors of preoperative anxiety in children.** *Anaesth Intensive Care* 2003; 31(1):69–74. DOI: 10.1177/0310057X0303100114
2. Charana A, Tripsianis G, Matziou V, Vaos G, Iatrou C, Chloropoulou P. **Preoperative Anxiety in Greek Children and Their Parents When Presenting for Routine Surgery.** *Anesthesiol Res Pract* 2018; 2018(2):51–6. DOI: 10.1155/2018/5135203
3. de Moura LA, Dias IM, Pereira LV. **Prevalence and factors associated with preoperative anxiety in children aged 5-12 years.** *Rev Lat Am Enfermagem* 2016; 24:e2708. DOI: 10.1590/1518-8345.0723.2708
4. Fortier MA, Del Rosario AM, Martin SR, Kain ZN. **Preoperative anxiety in children.** *Paediatr Anaesth* 2010; 20(4):318–322. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03263.x
5. Davidson AJ, Shrivastava PP, Jansen K, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, et al. **Risk factors for anxiety at induction of anesthesia in children : a prospective cohort study.** *Pediatr Anesth* 2006; 16(9):919–927. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.01904.x
6. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, et al. **Preoperative Anxiety and Emergence Delirium and Postoperative Maladaptive Behaviors.** *Anesth Analg* 2004;99(6):1648–1654. DOI: 10.1213/01.ANE.0000136471.36680.97
7. Aono J, Mamiya K, Manabe M. **Preoperative anxiety is associated with a high incidence of problematic behavior on emergence after halothane anesthesia in boys.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(542–4). DOI: 10.1034/j.1399-6576.1999.430509.x
8. Fortier MA, Del Rosario AM, Rosenbaum A, Kain ZN. **Beyond pain : predictors of postoperative maladaptive behavior change in children.** *Pediatr Anesth* 2010; 20(5):445–453. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03281.x
9. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simões CM, Auler JO. **Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children.** *Paediatr Anaesth* 2007; 17(7):667–674. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02185.x
10. Bergendahl H, Lönnqvist PA, Eksborg S. **Clonidine in paediatric anaesthesia: Review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(2):135–143. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.00940.x
11. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. **Premedication in children: A comparison of oral midazolam and oral clonidine.** *Paediatr Anaesth* 2007; 17(12):1143–1149. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2007.02332.x
12. Tazeroualti N, De Groote F, De Hert S, De Villé A, Dierick A, Van der Linden P. **Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial.** *Br J Anaesth* 2007; 98(5):667–671. DOI: 10.1093/bja/aem071
13. Sahoo S, Kaur M, Tripathy Hk, Kumar A, Kohli S, Nanda S. **Comparative evaluation of midazolam and clonidine as pediatric oral premedication.** *Anesth Essays Res* 2013; 7(2):221–227. DOI: 10.4103/0259-1162.118967

14. Gómez LM, Ocampo F, Orozco JA, Caicedo J. **Eficacia de la premedicación anestésica en el paciente pediátrico con midazolam oral y acetaminofén. Estudio observacional.** *Revista Colombiana de Anestesiología* 2013; 41 (1) 4-9. DOI: 10.1016/j.rca.2012.08.002
15. Ramesh VJ, Bhardwaj N, Batra YK. **Comparative study of oral clonidine and diazepam as premedicants in children.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35(5):218–221
16. Lavrich PS, Hermann D, Pang LM, Jonassen AE. **Clonidine as a premedicant in children.** *Anesthesiology* 1996;85:A1085.
17. Frank T, Thieme V, Radow L. **Premedication in maxillofacial surgery under total intravenous anesthesia. Effects of clonidine compared to midazolam on the perioperative course.** *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35(7):428–434. DOI: 10.1055/s-2000-5946
18. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, Gooden CK, Hickey RW, Scott HF, et al. **Part 12: Pediatric Advanced Life Support 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.** *Circulation* 2015; 132[18 suppl 2]:S526–S542. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000266
19. Bergendahl H, Lönnqvist PA, Eksborg S. **Clonidine in paediatric anaesthesia: Review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(2):135–143. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.00940.x
20. Sumiya K, Homma M, Watanabe M, Baba Y, Inomata S, Kihara S, et al. **Sedation and plasma concentration of clonidine hydrochloride for pre-anesthetic medication in pediatric surgery.** *Biol Pharm Bull* 2003;26(4):421–423. DOI: 10.1248/bpb.26.421
21. Ensom MH. **Stability of Extemporaneously Compounded Clonidine in Glass and Plastic Bottles and Plastic Syringes.** *Can J Hosp Pharm* 2014; 67(4):308–310.
22. Levinson ML, Johnson CE. **Stability of an extemporaneously compounded clonidine hydrochloride oral liquid.** *Am J Heal Pharm* 1992; 49(1):122–125.
23. Larsson P, Nordlinder A, Bergendahl HT, Lönnqvist PA, Eksborg S, Almenrader N, et al. **Oral bioavailability of clonidine in children.** *Paediatr Anaesth* 2011; 21(3):335–340. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03397.x
24. Lönnqvist PA, Bergendahl HT, Eksborg S. **Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children.** *Anesthesiology* 1994; 81(5):1097–1101. DOI: 10.1097/00000542-199411000-00002
25. Ivani G, Bergendahl HT, Lampugnani E, Eksborg S, Jasonni V, Palm C, et al. **Plasma levels of clonidine following epidural bolus injection in children.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(3):306–311. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb04921.x
26. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. **Efficacy of oral clonidine premedication in children.** *Anesthesiology* 1993; 79(5):926–931. DOI: 10.1097/00000542-199311000-00009
27. Ramesh VJ, Bhardwaj N, Batra YK. **Comparative study of oral clonidine and diazepam as premedicants in children.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35(5):218–221.

