

CLONIDINA VS MIDAZOLAM ORAL EN EL CONTROL DE LA ANSIEDAD PREOPERATORIA EN NIÑOS

María Virginia Veracierta Alfaro, C.I 15.365.367. Sexo: Femenino, E-mail: mariavirginia16@gmail.com. Telf.: 0416-6143825/0414-2031133. Dirección: calle las Lomas, Turumo, Caracas. Curso de Especialización en Anestesiología

Tutora: **Chiquinquirá del Carmen Borges García**, C.I. 6.900.267. Sexo: Femenino, E-mail: chiquiborges@gmail.com. Telf.: 0414-3058963. Dirección: calle 11, Los Samanes, Caracas. Especialista en Anestesiología

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto ansiolítico de la administración de clonidina vía oral a 4 µg/kg versus midazolam vía oral a 0,5 mg/kg en pacientes pediátricos. **Método:** Se evaluaron 80 niños, con edades comprendidas entre 5 a 10 años, ASA I y II, programados para intervenciones quirúrgicas electivas bajo anestesia general. Se separaron en dos grupos de 40 pacientes cada uno y se les suministró clonidina o midazolam. Se evaluaron los niveles de ansiedad y sedación utilizando la escala de EAPYm y la escala de Ramsay respectivamente y se compararon los niveles de cortisol plasmático antes y después de la administración de la droga en estudio. **Resultados:** La escala de EAPYm, no fue diferente en ninguno de los dos grupos, sin embargo, la escalas de Ramsay fue de 1 para el grupo midazolam y de 2 para el grupo clonidina. Los niveles de cortisol plasmático descendieron significativamente en el grupo clonidina. **Conclusión:** la clonidina no es superior al midazolam a los 60 minutos posterior a su admisión, para brindar ansiólisis en pacientes pediátricos, sin embargo la sedación si fue superior con clonidina.

PALABRAS CLAVE: midazolam, clonidina, ansiedad, cortisol, estrés quirúrgico.

ABSTRACT

ORAL CLONIDINE VS MIDAZOLAM IN CONTROLLING PREOPERATIVE ANXIETY IN CHILDREN

Objective: To evaluate the anxiolytic effect of oral administration of clonidine (4 µg/kg) vs oral midazolam (0,5 mg/kg) in pediatric patients. **Method:** 80 children between the age group of 5 - 10 years were evaluated, physical status ASA I and II, scheduled for elective surgery under general anesthesia. They were randomly allocated into two groups of 40 to receive either oral clonidine or oral midazolam. Anxiety and sedation levels were evaluated using respectively EAPYm and Ramsay, plasmatic levels of cortisol were compared before and after administration of midazolam or clonidine. **Results:** EAPYm was not different in either group, however the Ramsay scale 1 for the midazolam group and 2 for the clonidine group. Plasma cortisol levels fell significantly in the clonidine group. **Conclusions:** clonidine was not superior anxiolytic to midazolam at 60 minutes after initial dose, however clonidine sedation was superior to midazolam.

KEY WORDS: midazolam, clonidine, anxiety, cortisol, surgical stress.

INTRODUCCIÓN

La medicación preanestésica constituye en la actualidad una práctica frecuente para el control de la ansiedad en pediatría, se ha demostrado que su uso mejora las condiciones del paciente que ingresa a la sala quirúrgica, logrando así minimizar la respuesta deletérea que la ansiedad y el estrés quirúrgico provoca en la población pediátrica.

Planteamiento del problema

A nivel mundial cada vez son más frecuentes los procedimientos quirúrgicos en niños que requieren sedación y ansiólisis, tanto para cirugías electivas como de emergencia. En nuestro país existe un alto porcentaje de pacientes cuyo diagnóstico o tratamiento de alguna enfermedad implica la utilización de equipos o técnicas que son capaces de generar angustia *per se*, sobre todo si se trata de la población pediátrica, ya sea realizar estudios que permiten el diagnóstico de enfermedades tales como resonancia magnética y tomografías que generan tanta angustia como el tratamiento de patologías a través de cirugías electivas o de emergencia.

Durante el período 2006 y 2007 en el hospital “Dr. Domingo Luciani” de Caracas, se reportan aproximadamente 1138 casos de niños que requirieron intervención quirúrgica, en estos pacientes intentar minimizar la ansiedad mediante métodos farmacológicos representa un verdadero reto para el equipo de anesthesiólogos.

Son escasos los estudios para evaluar los efectos de la clonidina y el midazolam en el control de la ansiedad preoperatoria en pacientes pediátricos, en este sentido se planteó un estudio con la finalidad de evaluar los efectos de la administración de la clonidina en comparación con el midazolam, ambos utilizados vía oral como premedicación anestésica, con la finalidad de disminuir el estrés perioperatorio y sus potenciales consecuencias.

Justificación del problema

La ansiedad preoperatoria particularmente en pacientes pediátricos, se vincula al hecho de que toda intervención quirúrgica representa para el niño problemas emocionales importantes, aunado a cambios fisiopatológicos relacionados con el estrés quirúrgico. Las afecciones que se describen con mayor frecuencia son aumento de la frecuencia cardiaca al momento de la separación de los padres, aumento de la presión arterial, aumento de la sensibilidad al dolor, enútesis e incluso aumento del riesgo de infecciones en el postoperatorio (1,2,3,4).

La premedicación farmacológica es uno de los procedimientos frecuentemente utilizados para minimizar esta ansiedad, sin embargo, la respuesta varía de acuerdo a la edad, al medio ambiente y la incapacidad de los niños para comprender los procedimientos relacionados con la cirugía (4).

Los agentes de premedicación pueden ser sedantes, hipnóticos, opiáceos, antihistamínicos, ansiolíticos, entre otros. Las benzodiazepinas se utilizan ampliamente para la premedicación con el objetivo de aliviar la ansiedad y disminuir el recuerdo de los procedimientos anestésicos (5).

El midazolam se utiliza rutinariamente en el período perioperatorio, tiene propiedades superiores a otras benzodiazepinas como el diazepam y el lorazepam, presenta un inicio de acción corta y se ha demostrado un efecto dosis dependiente. Sin embargo a estos agentes se le describe con frecuencia efectos como hipoventilación e hipoxemia, pueden ocasionar en algunos pacientes reacciones de hostilidad, rabia o violencia física, denominándose este efecto como reacción paradójica, que se señala hasta en un 10% de los pacientes pediátricos premedicados con este fármaco (4,6,7).

La administración preoperatoria de agonistas alfa-2 adrenérgicos tales como la clonidina, está asociado a múltiples efectos beneficiosos desde el punto de vista anestésico, que incluyen sedación, ansiólisis, estabilidad hemodinámica e incluso analgesia. Igualmente a estos fármacos se les describe habilidad para potenciar la acción anestésica de otros agentes y reducir los requerimientos anestésicos durante la cirugía. Una de las diferencias más

importantes con respecto a las benzodicepinas, es que a estos agentes no se les describe efectos secundarios como apnea o depresión respiratoria (8,9).

La clonidina, agente agonista alfa-2, produce sedación dosis dependiente, de inicio rápido independiente de la ruta de administración. En la actualidad el efecto de sedación es una propiedad deseada y cada vez más se compara su efecto con el de las benzodicepinas (4).

Recientemente se ha demostrado las ventajas clínicas de la premedicación anestésica utilizando clonidina vía oral en comparación con el midazolam por esta misma vía, con resultados satisfactorios en cuanto a la aceptación de la droga, sedación y al acto de separación de los padres, sin embargo en el país pocas investigaciones abordan la utilización de la clonidina como alternativa en la premedicación en infantes, tomando en cuenta sus beneficios (6).

Antecedentes

Disminuir la ansiedad que implica el acto quirúrgico ha sido un reto para los anestesiólogos, sobre todo cuando se trata de la población pediátrica, la importancia de lograr un buen manejo de la ansiedad radica en el hecho de controlar las distintas manifestaciones clínicas y modificar la respuesta fisiológica del organismo al estrés preoperatorio (1, 2).

En los últimos años, han sido varios los estudios realizados con el objetivo de evaluar la ansiedad que implica el acto anestésico o quirúrgico en la población pediátrica, Kain *et al.* (1998), evaluaron el control de la ansiedad en niños, que iban a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, preparados conjuntamente con sus padres días antes a la cirugía, con apoyo psicológico y audiovisual en comparación con aquellos niños quienes recibieron la misma información horas previas al acto quirúrgico y demostraron que los niños y padres quienes recibieron preparación días previos a la cirugía presentaron niveles más bajos de ansiedad durante el periodo preoperatorio, no así durante el intra o el postoperatorio (26). Igualmente Messeri *et al.* (2004), evaluando 39 pacientes entre 2 y 14 años, quienes acudieron a cirugía menor demostraron, que la presencia de los padres es fundamental para ayudar a superar la ansiedad en un niño que recibe anestesia (15).

La herramienta comúnmente utilizada para el manejo de la ansiedad infantil es el apoyo farmacológico. Muchos agentes están destinados a brindar sedación, entre ellos, las benzodiazepinas han sido los fármacos de mayor uso, brindando un nivel adecuado de ansiólisis en comparación con otras drogas dispuestas para esta finalidad, como lo evidencian Horiuchi *et al.* (2005) quienes comparan la premedicación con midazolam vía oral con pequeñas dosis de ketamina por vía transmucosa, llegando a la conclusión que el uso de dosis relativamente bajas de ketamina por esta vía, no proporciona ninguna ventaja cuando se relaciona con el midazolam vía oral en la premedicación de niños (17).

Igualmente, existen estudios que comparan la sedación que brinda la asociación del midazolam con otros agentes para procedimientos como la inserción de catéteres venosos centrales en niños. Lucas Da Silva *et al.* (2007) evaluaron el uso en conjunto de midazolam con fentanyl vs midazolam con ketamina, para la realización de dicho procedimiento en la unidad de cuidados intensivos. La muestra incluía pacientes desde los de 3 meses hasta 14 años quienes se encontraban en ventilación espontánea, concluyeron que ambos grupos de estudio presentaron una sedación comparable, sin embargo el régimen de sedación en el grupo midazolam/ketamina presentó un índice más alto de complicaciones como aumento de las secreciones y desaturación (16).

Los alfa-2 agonistas han comenzado a ser investigados por su uso como sedantes, la clonidina, además de efecto antihipertensivo, tiene capacidad sedante y ansiolítica, presentando aparte de estas ventajas menos efectos secundarios que las benzodiazepinas u otros agentes ansiolíticos (4,6,8).

Igualmente se ha comprobado la eficacia de la clonidina no solo en relación a la calidad de sedación sino también en la disminución del dolor en el periodo postoperatorio (4).

Bergndahl *et al.* (2004), evaluaron clonidina (5 µg/kg) versus midazolam (300µg/kg) para la premedicación en niños (1 a 11 años) quienes iban a cirugía tipo adenotonsilectomías, utilizados ambos vía rectal. Observó una reducción significativa del dolor en el período postoperatorio temprano en pacientes premedicados con clonidina en comparación con

pacientes que recibieron midazolam, se obtuvo también una sedación moderada durante las primeras 24 horas del postoperatorio cuando se utilizó clonidina (9).

Estudios realizados por Almenrader *et al.* (2007), demostraron que el uso de clonidina a una dosis de 4µg/kg vía oral resultó una premedicación más efectiva al compararse con midazolam a una dosis 0,5 mg/kg, en pacientes lactantes, preescolares y escolares, quienes fueron sometidos a cirugías como herniorrafia inguinal, cura operatoria de hidrocele, fimosectomías o cirugías ortopédicas, evaluando como variables la separación de los padres y la tolerancia al uso de la mascarilla facial durante la inducción. Además de que la clonidina oral fue aceptada por los niños, se evidenció una tendencia hacia una mejor recuperación de la anestesia y se comprobó mayor grado de satisfacción de los padres con respecto a la calidad de la sedación (23).

Schmidt *et al.* (2007), señalan resultados similares cuando se evaluaron los efectos de la administración preanestésica con midazolam 0,5mg/kg y clonidina 4µg/kg vía oral, o dexmedetomidina 1µg/kg vía transmucosa, en 60 niños, de 7 a 12 años, a quienes se les practicó una variedad de cirugías ambulatorias, los niños premedicados con clonidina o dexmedetomidina resultaron con menor puntaje en la escala de dolor postoperatorio que los niños que recibieron midazolam, sin embargo no se observaron diferencias significativas en relación a niveles de ansiedad y de sedación alcanzados en el periodo postoperatorio (8).

Numerosas investigaciones refieren que cualquier tipo de estrés, sea físico o mental puede ocasionar de inmediato un notable incremento en la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la adenohipófisis, seguida minutos después por un notable incremento en la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal, por esta razón se ha utilizado al cortisol como valor objetivo de respuesta al estrés quirúrgico (10).

Valladares *et al.* (2000), evaluaron el estrés quirúrgico, en 33 pacientes en edad comprendida entre 6 a 13 años, mediante las modificaciones de niveles plasmáticos de la ACTH, β endorfina y cortisol en niños, y concluyeron que la cirugía activa el eje hipófisis-suprarrenal, recuperando la normalidad a las 24 horas en el postoperatorio inmediato, adicionalmente

demonstraron que existe un patrón específico de comportamiento de la β endorfina, y señalan que el cortisol resultó un marcador fiable de cuantía del estrés quirúrgico (10).

Marco teórico

En los últimos años se plantea la premedicación anestésica con objetivos muy amplios, que abarcan diferentes acciones, entre los principales se incluye brindar sedación, lograr suprimir la ansiedad, la angustia, el estrés o miedo a la intervención, además de inducir amnesia, analgesia y el logro de una mejor inducción anestésica (1,2,4,6).

En niños, la ansiedad que produce los procedimientos quirúrgicos se caracteriza por sentimientos subjetivos de tensión, aprehensión, nerviosismo y tristeza que pueden expresarse de diferentes formas, la mayoría de ellas con cambios hemodinámicos, fácilmente identificables como aumento de la frecuencia cardíaca e incluso tensión arterial (2,11).

Diferentes estudios señalan que hasta 60% de los niños que son intervenidos quirúrgicamente, muestran conductas negativas en el postoperatorio inmediato. Se han observado consecuencias como enuresis, trastornos del apetito, apatía, rechazo, trastornos del sueño y aumento del riesgo de infecciones (1, 2).

También, se ha descrito que los niños manifiestan varios temores que incluyen: 1. separación de los padres, 2. daño físico o injuria corporal, 3. temor a lo extraño, o a lo desconocido, 4. pérdida del autocontrol, de la privacidad y de la autonomía. Sin embargo, no todos los pacientes experimentarán estas respuestas, existen otros factores a considerar como la edad, el medio ambiente hospitalario y la naturaleza propia de la enfermedad, que harán que la respuesta psicológica tenga tendencia a manifestarse de una forma predecible, lo cual es de utilidad para los anesthesiólogos, pues permitirá que se tomen las medidas adecuadas para prevenir los efectos secundarios antes mencionados (12,13).

La sedación en niños para procedimientos diagnósticos y terapéuticos es un área aún sujeta a cambios rápidos y considerable controversia, debido a que existen numerosos métodos que se utilizan para este fin, siendo uno de los más comunes, el apoyo farmacológico. El medicamento apropiado se selecciona tomando en cuenta la edad, alergias, madurez

emocional, grados de ansiedad, cooperación, estado fisiológico y psicológico. Además se debe considerar el procedimiento quirúrgico, las actitudes, los deseos de los niños y sus padres (14,15).

En la actualidad, son muchos los medicamentos disponibles para intentar controlar la ansiedad en la población pediátrica, entre ellos se citan: las benzodiazepinas como el midazolam, lorazepam y diazepam, opioides como el fentanyl, meperidina y morfina e incluso agentes como ansiolíticos e hipnóticos (4,16,17).

Las benzodiazepinas han sido ampliamente estudiadas para esta finalidad, actúan sobre el sistema límbico, talámico e hipotalámico del sistema nervioso central (SNC) produciendo sedación, hipnosis, al mismo tiempo que ejercen una actividad anticonvulsiva. Las benzodiazepinas ejercen su acción estimulando el receptor para ácido gamma-aminobutírico (GABA-benzodiazepina). El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que ejerce sus efectos en los subtipos de receptores GABA denominados GABA-A y GABA-B. El GABA-A es el subreceptor primario en el SNC y está implicado en los efectos de los ansiolíticos y sedantes, habiéndose identificado tres subtipos de receptores benzodiazepínicos (BNZ) acoplados al mismo: el BNZ-1 se localiza en cerebelo y en la corteza cerebral; el BNZ-2 se encuentra también en la corteza cerebral y en la médula espinal, mientras que el BNZ-3 se encuentra en los tejidos periféricos. La activación del BNZ-1 induce el sueño, mientras que el BNZ-2 se encuentra implicado en la actividad anticonvulsivante, coordinación motora y memoria. Al unirse a los receptores BNZ, las benzodiazepinas estimulan, de forma indirecta, el GABA. El midazolam muestra una afinidad hacia los receptores benzodiazepínicos muy superior a la diazepam y exalta los efectos del GABA, aumentando la afinidad de este hacia los receptores GABAérgicos. La unión del GABA a su receptor, abre el canal de cloro lo que origina una hiperpolarización de la membrana celular que impide su posterior excitación. La acción ansiolítica de las benzodiazepinas se explica por su capacidad de bloquear el despertar cortical y límbico que sigue a una estimulación de las vías reticulares (5,18,19).

Una de las ventajas de utilizar midazolam son sus múltiples vías de administración, que incluyen la oral, parenteral, intranasal o rectal, si bien las más utilizadas son la administración oral y la parenteral. De la ruta de administración del medicamento, dependerá su inicio de

acción, se describe que vía oral el midazolam administrado 30 minutos antes de la inducción anestésica provee sedación y ansiólisis en niños, a una dosis de 0,5 mg/kg. (19,20).

Otros efectos beneficiosos del midazolam cuando es utilizado para la premedicación en niños, incluyen aparte de la sedación y ansiólisis, una reducción de los episodios eméticos y amnesia anterógrada y retrógrada. Sin embargo, la capacidad de producir amnesia es quizás algo no apreciado por el paciente. Un período de pérdida de memoria o de memoria velada se experimenta con frecuencia como estrés en adultos y no hay información que indique que éste sería diferente en la población pediátrica (4,19).

Por otra parte, el midazolam ha sido asociado con episodios de hipoventilación e hipoxemia, por lo que debe ser administrado con precaución, especialmente en pacientes con patologías respiratorias o patologías neurológicas. También pueden ocasionar reacciones paradójicas que se describen como agitación, movimientos involuntarios, hiperactividad, hostilidad, reacciones de violencia y agresividad. La incidencia más elevada de sensibilidad a esas reacciones, ha sido reportada en niños y en los ancianos (7).

Por estas razones, cada vez más se han utilizado otros fármacos que brinden las mismas ventajas que las benzodiazepinas, pero que no presenten los efectos indeseables antes mencionados.

En la actualidad, la administración preoperatoria de alfa-2 agonistas tales como la clonidina y dexmedetomidina, se asocian con múltiples efectos beneficiosos bien demostrados desde el punto de vista anestésico. Estos efectos incluyen: sedación, ansiólisis, estabilidad hemodinámica perioperatoria, analgesia sin depresión respiratoria e incluso disminución de los requerimientos de anestésicos durante el intraoperatorio (8).

La clonidina es un derivado imidazólico, estimula los receptores alfa-2 a nivel hipotalámico. Estos receptores son inhibidores y provocan depresión de los impulsos que vienen desde los centros vasomotores. La sedación que comúnmente acompaña el uso de clonidina, esta mediada por los receptores alfa-2 centrales, principalmente a nivel del locus ceruleus. Este

núcleo del tallo cerebral está asociado con una amplia variedad de procesos regulatorios del sueño y la vigilia (18,19).

La clonidina se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando una concentración pico a los 60-90 minutos, la vida media de eliminación es de 9-12 horas y un 50% se metaboliza en el hígado, el resto se excreta sin modificar por el riñon (21,22).

A diferencia de los opiodes, produce menor depresión respiratoria, y a diferencia de las benzodiazepinas no potencia la depresión respiratoria con opiodes. Una estimulación directa y transitoria de los receptores adrenérgicos alfa-1 periféricos provoca aumento de la presión arterial transitoria. La clonidina suprime los síntomas de privación de opiodes por la inhibición simpática central de receptores alfa-2, igualmente actúa sobre los adrenorreceptores alfa-2 localizados en las neuronas de las astas posteriores de la médula espinal. También inhibe la liberación de neurotransmisores nociceptivos como la sustancia presináptica y disminuye la despolarización postsináptica (18).

Otras de las ventajas que se describe al uso de la clonidina vía oral como premedicación es la reducción en la necesidad de los agentes de inducción y disminución de la respuesta hemodinámica asociada a la intubación endotraqueal. En el postoperatorio mejora el dolor, disminuye las náuseas, vómitos postoperatorios y la incidencia de escalofríos, también atenúa el delirium postoperatorio después de anestésicos con sevoflurane (4,25).

Su efecto sobre la circulación es suave pero se recomienda la administración rutinaria de la atropina. La sedación que se describe para la clonidina causa un efecto diferente a las benzodiazepinas, con la clonidina el paciente puede ser despertado fácilmente para realizar varias pruebas (4,25).

Los efectos beneficiosos de la clonidina, se presentan en niños y adultos, sin embargo este fármaco no es empleado comúnmente en la práctica clínica. Actualmente son cada vez más los estudios que sugieren la premedicación con alfa-2 agonistas, ya que presentan los efectos de sedación y ansiólisis como las benzodiazepinas, pero con menos efectos secundarios.

Se denomina *Estrés Quirúrgico* a las alteraciones que la cirugía induce en el paciente y que se citan en la literatura científica como una de las causas que desencadenan alteraciones secretorias del eje neuro-hipófiso-suprarrenal, siendo esta otras de las razones por lo cual el anesthesiólogo presta mucho interés en brindar una buena sedación y ansiólisis en los pacientes (10).

Entre los métodos fisiológicos utilizados para el estudio que el efecto traumático de la cirugía provoca en la infancia, ha adquirido un interés creciente en los últimos años el estudio de vectores endocrinológicos, tales como los integrantes del eje hipófiso-suprarrenal: la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la β -endorfina y el cortisol, entre otros (10,18).

La secreción de cortisol está determinada por el índice de secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis bajo la estimulación del factor de liberación de corticotropina procedente del hipotálamo. El índice de secreción de ACTH representa el balance entre las influencias estimuladoras del sistema nervioso central y las inhibidoras del cortisol circulante sobre la hipófisis o los centros hipotalámicos. El descenso del cortisol plasmático no unido a proteínas produce un aumento en la secreción de ACTH, y un ascenso inhibe dicha secreción. Sin embargo, pueden producirse variaciones diarias de los niveles de ACTH en el plasma en ausencia de toda variación de los niveles plasmáticos de cortisol, por lo que la periodicidad circadiana parece ser secundaria a la periodicidad en la secreción de ACTH (28).

Es sorprendente, que casi cualquier tipo de estrés sea físico o mental, cause de inmediato un notable incremento en la secreción de ACTH por la adenohipófisis, seguida unos minutos después por un gran incremento en la secreción de cortisol por la glándula suprarrenal. Algunos de los tipos de estrés que incrementan la liberación de cortisol son los siguientes:

- Traumatismo.
- Infección.
- Calor o frío intenso.
- Inyección de noradrenalina y otros fármacos simpatomiméticos.
- Intervención quirúrgica.
- Inyección subcutánea de sustancias necrosantes.

- Cualquier enfermedad debilitante.

Se puede afirmar por tanto, que una gran variedad de estímulos inespecíficos pueden producir un acentuado incremento en la velocidad de secreción de cortisol por la corteza suprarrenal, razón por la cual, esta hormona en la actualidad se utiliza como un índice fiable de estrés quirúrgico (36).

Objetivos

General:

Evaluar el efecto ansiolítico de la administración de clonidina vía oral a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ versus midazolam vía oral a 0,5 mg/kg en pacientes pediátricos.

Específicos:

1. Medir la satisfacción a la administración de clonidina y midazolam vía oral en pacientes pediátricos.
2. Comparar la satisfacción a la administración de las drogas entre los grupos de estudio.
3. Medir la ansiedad preoperatoria en el grupo clonidina y midazolam a través de un instrumento de recolección de datos que incluye la Escala de Ansiedad Preoperatoria de Yale modificada.
4. Comparar los resultados de la ansiedad preoperatoria entre los grupos en estudio.
5. Medir la sedación preoperatoria en el grupo clonidina y midazolam a través de un instrumento de recolección de datos que incluye la Escala de sedación de Ramsay.
6. Comparar los resultados de la sedación preoperatoria entre los grupos de estudio.
7. Medir los niveles de cortisol como indicador de estrés quirúrgico en el grupo clonidina y midazolam.
8. Comparar los niveles de cortisol entre los grupos en estudio, después de la administración de los medicamentos.

Hipótesis

La administración de clonidina vía oral a dosis de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en premedicación en pacientes pediátricos es más eficaz en la disminución de la ansiedad que la administración de midazolam vía oral a dosis de 0,5 mg/kg.

Aspectos éticos

Después de la aprobación del Comité de Ética del Hospital “Dr. Domingo Luciani”, en Caracas, se procedió a la toma de la muestra en los meses comprendidos entre junio a agosto de 2008. Por tratarse de un estudio en población pediátrica, se contó con la asesoría de un psicólogo clínico de la institución, y se informó en reiteradas oportunidades a los padres acerca del objetivo y finalidad del estudio, igualmente se ofreció la presencia continua de personal capacitado para responder sus dudas. Posterior a la obtención del consentimiento informado de los padres se procedió al estudio. (Anexo 1 y 2)

MÉTODOS

Tipo de estudio:

Se realizó una investigación tipo descriptiva, prospectiva, con un diseño de investigación comparativo, doble ciego.

Población y muestra:

La población estuvo constituida por todos los pacientes pediátricos sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos bajo anestesia general, atendidos en el Hospital “Dr. Domingo Luciani” (Caracas-Venezuela), en un período continuo de tres meses.

La muestra intencional aleatoria tomada fue de 80 niños, 40 niños incluidos en cada grupo de investigación con edades comprendidas entre 5 a 10 años, programados para cirugía abdominal baja en el Hospital “Dr. Domingo Luciani” (Caracas-Venezuela) entre los meses de junio a agosto del año 2008.

Después de la obtención del consentimiento informado, se incluyeron en el estudio a todos los pacientes en edad comprendida entre 5 a 10 años, sexo femenino o masculino, estatus físico ASA I y II.

Se excluyeron aquellos pacientes con historia conocida de reacciones alérgicas a algunas de las drogas en estudio, disfunción hepática, renal o cardíaca, enfermedades neurológicas o rechazo a la premedicación. Pacientes quienes recibían terapia esteroidea, tratamiento con antihistamínicos, familiares (padres) con enfermedad mental reconocida y acompañantes responsables no padres.

Técnicas y procedimientos:

En el área de preanestesia, lugar destinado para la administración de las drogas en estudio, a todos los pacientes seleccionados se les monitorizaron frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, diastólica y media y saturación arterial de oxígeno.

Se tomó la primera muestra de sangre para medir los niveles basales de cortisol plasmático (2ml).

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de 40 cada uno, seleccionados al azar, uno para recibir clonidina (**Grupo C**) 4µg/kg vía oral (Catapresan® 150µg/mL) y otro para recibir midazolam (**Grupo M**) 0,5mg/kg vía oral (Doricum® 15mg/3mL). Ambas drogas fueron diluidas en jarabe de acetaminofen (Tachipirin® 120mg/5mL) a 10mg/kg/dosis y administradas previo a la inducción anestésica por un investigador ciego a la preparación de las mismas. En ese momento se evaluó la reacción de los niños al sabor de la mezcla: 1: Agradable, 2: Indiferente, 3: Desagradable.

Los niveles de ansiedad y sedación fueron evaluados a los 60 minutos después de la administración de las drogas. Los grados de ansiedad fueron evaluados con la “*Escala de ansiedad preoperatoria de Yale modificada*” (EAPYm), utilizada en niños en el período preanestésico y en el momento de la inducción anestésica. Valoró cinco dominios: 1. Actividad, 2. Vocalización. 3. Expresividad emocional, 4. Estado de despertar aparente, 5. Interacción con los familiares. A su vez, cada dominio se subdividió en varias categorías, y se le otorgó un puntaje parcial que se basa en la puntuación observada dividida por el número de categorías del dominio evaluado. El valor numérico de cada dominio se sumó a los demás y se multiplicó por 20. El punto de corte considerado para los pacientes con o sin ansiedad fue de: sin ansiedad 23,4 a 30, con ansiedad mayor que 30 (29).

Los niveles de sedación fueron medidos utilizando la “*Escala de Ramsay*”, 1: ansioso y/o agitado, 2: cooperador, orientado y tranquilo, 3: responde al llamado, 4: dormido con rápida respuesta a la luz o al sonido, 5: respuesta lenta a la luz o al sonido, y 6: no hay respuesta (30).

Al cumplirse los 60 minutos posteriores a la administración de las drogas en estudio, se evaluó la ansiedad y la sedación en ambos grupos, por un anestesiólogo ciego utilizando la escala de EAYPm y la escala de Ramsay, inmediatamente después los pacientes ingresaron al área quirúrgica para proceder a la cirugía programada.

Una segunda muestra de sangre venosa (2ml) fue tomada después de la inducción anestésica, y antes del primer estímulo quirúrgico para la medición de los niveles de cortisol.

La inducción en los pacientes se realizó de la siguiente manera: fentanyl $3\mu\text{g}/\text{kg}$, propofol 1% 2,5 mg/kg y bromuro de rocuronio 0,6 mg/kg. El mantenimiento se hizo a juicio del anestesiólogo.

Recursos físicos:

El presente estudio se llevó cabo en el área de preanestesia y en al área quirúrgica del Hospital “Dr. Domingo Luciani” de Caracas. Se trabajó igualmente en los quirófanos asignados a procedimientos de carácter electivo de la citada institución. Los equipos disponibles para el presente estudio estaban conformados por los monitores tipo Nihon Kohden BSM-4103J, con los cuales se registró frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, diastólica y media y saturación arterial de oxígeno. Asimismo se contó con el uso un Lector de ELISA para las determinaciones de los niveles de cortisol en ambos grupos de estudio.

Recursos humanos:

Estuvo representado por el grupo de Anestesiólogos de planta del Hospital “Dr. Domingo Luciani”, además de los residentes del postgrado de Anestesiología de esta institución. Se contó igualmente con la participación del personal de enfermería adscrito al área quirúrgica y al área de preanestesia.

Recursos financieros:

Se contó para la elaboración del presente estudio de investigación con los recursos pertenecientes al área quirúrgica del Hospital “Dr. Domingo Luciani” y al postgrado de Anestesiología de la mencionada institución. Fue necesario apoyo financiero adicional que corrió por cuenta del investigador.

Tratamiento estadístico:

Las variables categóricas se analizaron usando la prueba χ^2 de Pearson; igualmente se utilizó la prueba de W de Wilcoxon y U de Mann-Whitney, para el análisis de muestras independientes. Las comparaciones se realizaron con 5% de significancia.

RESULTADOS

Se evaluó una muestra de 80 niños con edades comprendidas entre 5 a 10 años, no se excluyó a ningún niño de los grupos de estudio, el grupo clonidina (**Grupo C**) n=40 y el grupo midazolam (**Grupo M**) n=40

En relación al sexo, en el **Grupo C** el 62,5% de la muestra correspondió al género masculino y el 37,5% al género femenino; en el **Grupo M** el 60% correspondió al género masculino y el 40% al género femenino (p=0,818)

La edad promedio en el **Grupo C** fue 7 ± 1 años y el **Grupo M** 7 ± 2 años. En cuanto al peso promedio fue $22,3 \pm 4,9$ en el **Grupo C** y $22,2 \pm 3,8$ en el **Grupo M**, ambos caracteres edad y peso fueron expresados como media \pm desviación estándar.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los indicadores cronoantromométricos (Tabla 1).

Referido a la satisfacción al sabor de la droga en estudio, en el **Grupo C** se evidenció que a 7 niños (17,5%) les pareció desagradable, a 17 niños (42,5%) les pareció agradable y a 16 niños (40,0%) les pareció indiferente su sabor; en comparación con el **Grupo M** donde se evidenció que a 18 niños (45%) les pareció desagradable, a 10 niños (25%) les pareció agradable y por último a 12 niños les pareció indiferente (30%), el sabor de la droga ingerida. Se encontraron diferencias estadísticas (p=0,027), demostrando que es más agradable para los niños la administración de clonidina vía oral en comparación con midazolam que resulto más desagradable. (Tabla 2)

Con respecto a la valoración de la ansiedad en ambos grupos usando la EAYPm, se evidenció que en el **Grupo C** 26 de los niños (65%) no presentaron ansiedad, en comparación con 20 pacientes (50%) en el **Grupo M** quienes tampoco presentaron ansiedad, sin embargo, a pesar de existir menos niños ansiosos en el **Grupo C**, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ellos (p=0,175) (Tabla 3)

La escala de RAMSAY, aplicada para la valoración de la sedación de los pacientes en ambos grupos de estudio posterior a la administración del medicamento demostró que el 80% de los pacientes en el **Grupo C** (32niños) tenían RAMSAY 2, lo que significa que el niño se encontraba cooperador, orientado y tranquilo, en comparación con el **Grupo M** donde el 70% de los pacientes tenían RAMSAY 1, encontrándose a estos niños ansiosos y/o agitados, ($p=0,001$). En esta variable sí se encontraron diferencias significativas. (Tabla 4)

Los valores de cortisol en plasma fueron analizados utilizando la prueba estadística de W de Wilcoxon, se compararon los resultados obtenidos antes y después de la administración de las drogas de estudio, y se evidenció una reducción del cortisol en el **Grupo C** de un 40% ($p=0,001$), a diferencia del **Grupo M** donde la reducción del cortisol fue en un 6,4% ($p=0,179$). (Grafico 1)

El cortisol en ambos grupos, medidos después del medicamento, mostró en el **Grupo C** la media fue de $9,6 \pm 5,8$ en comparación con el **Grupo M** donde la media fue de $11,7 \pm 6,5$ ($p=0,021$). (Tabla 5)

Los niveles de cortisol después de la administración del medicamento, se compararon con los resultados obtenidos por la escala de EAYPm, y se evidenció que en el **Grupo C** los niños que no tuvieron ansiedad tenían niveles de cortisol más bajos $8,1 \pm 2,7$ ($p=0,04$) lo que fue estadísticamente significativo, en comparación con el **Grupo M** quienes tenían valores de cortisol $11,6 \pm 6,3$ ($p=0,959$). (Tabla 6)

DISCUSIÓN

La ansiedad preoperatoria es un evento frecuente y poco evaluado en los pacientes que son sometidos a intervenciones quirúrgicas. El acto anestésico y quirúrgico genera sobretodo en pacientes pediátricos sentimientos de aprehensión, nerviosismo, temor, y se ha demostrado que aumenta la actividad del sistema nervioso autónomo; el uso farmacológico es una herramienta que en la actualidad se utiliza para el control de la ansiedad en niños quienes no solo serán intervenidos quirúrgicamente, sino también aquellos a quienes se le realizará algún procedimiento médico o diagnóstico (1,2,5,31).

La premedicación farmacológica ha demostrado ser más efectiva para proveer ansiólisis, si se compara con el uso de medidas no farmacológicas como son el acompañamiento de los padres durante la inducción o los programas de preparación comportamental previos al acto quirúrgico (1,5,12,15)

En esta investigación aunque la distribución de los grupos fue realizada al azar, se encontró homogeneidad en cuanto al género, edad y peso, lo que evidencia que no existe influencia de esos parámetros para indicar ansiólisis previo a la cirugía tomando en cuenta estos parámetros tal como lo demuestran algunos autores (6,31,32).

Al evaluar la satisfacción a la administración de los fármacos en ambos grupos, se evidenció que en el grupo clonidina 17 niños (42,5%) les pareció agradable su sabor, en comparación con el grupo midazolam, donde a 18 niños (45%) les pareció desagradable el sabor del mismo, esta variación fue significativa y coincide con los resultados de Almenrader *et al.* (2007) quienes reportaron que posterior a las administraciones de clonidina o midazolam vía oral diluidas ambas en jarabe de ibuprofeno, los pacientes prefirieron el sabor de la mezcla con clonidina. Sin embargo, en este estudio ningún niño se rehusó a la administración de alguna de las dos drogas. Este resultado está basado en lo desagradable que resulta la fórmula del midazolam debido a su pH ácido (33).

Almenrader *et al.* (2007) compararon la eficacia de la clonidina y el midazolam cuando fueron administrados por vía oral como premedicación en niños, con edades comprendidas entre 1 a 6 años, quienes fueron sometidos a cirugías abdominales bajas, concluyendo que la administración preanestésica de clonidina a dosis de $4\mu\text{g}/\text{kg}$, fue superior a la administración de midazolam a $0,5\text{mg}/\text{kg}$.

En este estudio se evaluaron niños con edades comprendidas entre 5 a 10 años, y se evidenció que en el grupo clonidina el mayor número de pacientes no presentó ansiedad, cuando se aplicó la escala de EAYPm, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo midazolam, cuando se evaluó la ansiedad preoperatoria a los 60 minutos posterior a la administración de las drogas, lo que difiere del trabajo realizado por Almenrader *et al.* (2007), donde se evaluó la ansiólisis cada 15 minutos y hasta los 90 min después de la administración del medicamento, pudiendo ellos concluir que la sedación se alcanzó mucho más rápido en el grupo Midazolam ($30 \pm 13.1\text{min}$) que el grupo Clonidina ($38.5 \pm 14.6\text{min}$).

La diferencia en estos estudios pudiera explicarse por el hecho que el inicio de acción del midazolam, posterior a la administración vía oral es entre 5 a 10 min con el pico del efecto clínico deseado a los 20 a 30 min, y el inicio de la desaparición del mismo a los 45 a 90 min, en contraste con la clonidina cuando se administra por vía oral presenta una latencia entre 30 a 60 min, e incluso algunos autores demuestran que el tiempo necesario para obtener la sedación deseada es entre 105 a 120 min, muy superior en comparación con el midazolam (34).

La Dra. Gómez *et al.* (2013) en el estudio titulado “Eficacia de la premedicación anestésica en el paciente pediátrico con midazolam oral y acetaminofén. Estudio observacional”, demostró que posterior a la aplicación de la escala de EAYPm, el 61,6% de los pacientes no mostró ansiólisis apropiada, acotando que al momento de la aplicación de esta evaluación, el tiempo transcurrido posterior a la aplicación del medicamento fue el ideal (15 a 90 min), solo en un 25% de los pacientes, no pudiendo emitir conclusiones validas respecto a ese punto (31).

Sin embargo, a pesar que en este estudio no existió una diferencia, en el grupo clonidina se observó que 26 pacientes (65%) no estaban ansiosos, en comparación con el grupo midazolam donde el valor correspondió a 20 pacientes (50%). Es probable que existan otros condicionantes no considerados en el presente estudio, tales como son la probable relación que exista entre el comportamiento propio del paciente y la valoración de ansiedad, en esta investigación no se evaluaron los rasgos previos de personalidad, por otro lado es importante considerar que la escala de YALEm fue diseñada para determinar si existe o no ansiedad, no para determinar su grado, pudiendo haber estado varios niños con grados no perceptibles de ansiólisis (29,31).

En la actualidad se conoce que el acetaminofen puede disminuir el tiempo de vaciamiento gástrico, lo que podría aumentar la biodisponibilidad de los medicamentos y acortar el tiempo necesario para la obtención del efecto clínico, fenómeno que quizás pueda interferir en cierto grado con los resultados del estudio a la hora de compararlos con los obtenidos por otros autores, se sugiere tomar este punto en consideración para realizar nuevas investigaciones, igualmente se debe considerar la aplicación de la escala de EAYPm con intervalos cortos de tiempo, como fue realizada en la investigación de Gómez *et al.* (2013) para precisar el momento exacto de ansiólisis en los grupos de estudio.

Otro punto a considerar es el propuesto por Iñiguez A. (2003) donde se demuestra que la preparación preoperatoria reduce la ansiedad de los padres y determina la ansiedad de los niños. En este trabajo donde se comparó la eficacia de la clonidina y el midazolam vía oral en niños, por razones éticas, se informó a los padres el día previo a la cirugía los efectos que provoca la ansiedad en niños y las diferentes consecuencias, además se explicaron las alternativas farmacológicas y sus diferentes ventajas, y siempre se les recordó que contaban en el aérea preanestésica con personal capacitado para responder sus dudas o temores, este simple hecho pudiera haber marcado alguna diferencia en los resultados obtenidos.

Uno de los puntos demostrados fue la superioridad de la clonidina sobre el midazolam cuando se evaluó la escala de RAMSAY para la valoración de la sedación, a los 60 min posterior a la administración de las drogas, se concluyó que 32 pacientes (80%) incluidos en el

grupo clonidina presentó niveles de sedación RAMSAY 2 que corresponde a niños que son cooperadores, orientados y tranquilos, en comparación con el grupo midazolam, donde se evidenció 28 pacientes (70%), presentaron niveles de sedación RAMSAY 1 donde se describen que los niños están ansiosos y/o agitados.

Esto pudiera deberse a que al midazolam se le describe como efecto adverso, reacciones de hostilidad, rabia, agitación o violencia, denominándose este efecto como reacción paradójica, descrita hasta en un 10% de los pacientes a quienes se le suministra esta droga, sin embargo no se puede concluir que todos los 28 pacientes (70%) del grupo midazolam, con RAMSAY 1 (agitados y/o ansiosos) presentaron este efecto secundario (7).

Clínicamente y de manera subjetiva se ha logrado evaluar la ansiedad del paciente en el preoperatorio, se conoce que estas actitudes o gestos desencadenan una serie de mecanismos fisiológicos que pueden llegar a cuantificarse de manera más objetiva.

El cortisol conjuntamente con otras hormonas endógenas es liberado al plasma al momento de ansiedad o estrés. La concentración basal de cortisol puede aumentar en pocos minutos como respuesta al estrés físico, psíquico o fisiológico. Esta acompañado igualmente de la liberación de otras hormonas de estrés (10).

Uno de los objetivos de esta investigación es evaluar el efecto de la premedicación con clonidina o midazolam en niños sobre la concentración plasmática de cortisol. La toma de muestra de cortisol plasmático se realizó el mismo día de la cirugía antes y después de la administración de los fármacos.

Así mismo se tomó como cortisol basal, la muestra recolectada a los niños antes de la administración del medicamento, en el área de preanestesia, y se comparó con los resultados obtenidos de cortisol plasmático después de los 60 minutos de la administración de la droga.

Se destaca en esta investigación que en el grupo clonidina antes de su administración, los valores de cortisol, fueron más elevados que en el grupo midazolam, probablemente debido

a que la determinación química del cortisol en plasma como indicador de estrés presenta algunas dificultades, la primera de ella se debe a la secreción endocrina con ritmo circadiano, por lo que las concentraciones van a variar según la hora del día, además se debe tomar en cuenta otros factores que fácilmente pueden cursar con el aumento de cortisol en plasma, como son hipotermia, hipoglicemia, inyecciones previas, o antecedentes de hospitalizaciones o cirugías previas que no fueron considerados en este estudio.

A pesar de esto se utilizaron los valores previos como referencia y se evidenció que en el grupo clonidina, después de su administración los niveles de cortisol bajaron hasta en un 40% en comparación con el grupo midazolam donde los niveles de cortisol solo descendieron un 6,4%.

Al comparar los valores de cortisol en plasma con los resultados obtenidos con la escala de EAYPm, se observó que en el grupo clonidina los niños que no tenían ansiedad presentaron valores de cortisol entre $8,1 \pm 2,7$ en comparación con el grupo midazolam donde los niños que no presentaron ansiedad tenían valores de cortisol entre $11,6 \pm 6,3$.

En este punto cabe resaltar que existe una relación directa entre la presencia de ansiedad y los valores de cortisol plasmático, sin embargo, deben realizarse nuevas investigaciones tomando en consideración las observaciones anteriores, igualmente se pueden utilizar junto con el cortisol plasmático otros indicadores como la ACTH o la β endorfina referidos en el estudio de Valladeres *et al.* (2000).

En esta investigación se concluye que es más agradable para los niños la administración de clonidina vía oral, a su vez permite determinar que no existe diferencia en el control de la ansiedad preoperatoria en niños a los 60 minutos luego de la administración vía oral de clonidina o midazolam, sin embargo los niveles de sedación sí fueron superiores con el uso de clonidina, el cortisol es un excelente indicador de estrés quirúrgico y pareciera existir una relación directa entre los niveles de cortisol y la ansiedad preoperatoria. El presente estudio permite dar pauta para continuar investigando sobre la evaluación de dos medicamentos muy utilizados en la premedicación anestésica en pediatría.

REFERENCIAS

1. Iniguez A. Manejo preoperatorio de la ansiedad en el paciente pediátrico. *Rev Chil de anestesia*. 2003; (32)
2. Rawlinson S, Short J. The representation of anaesthesia in childrens literature. *Anaesthesia*. 2007; (62) 1033-1038.
3. Silvente C, Moix J, Sanz A. Reducción de la ansiedad en la antesala del quirófano en pacientes pediátricos. *Cir Pediatr*. 2000; (13) 30-34.
4. Begendahl H, Lonnqvist P, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; (50) 135-143.
5. Bahn E, Holt K. Procedural sedation and analgesia: a review and new concepts. *Emerg Med Clin N Am*. 2005; (23) 503-517
6. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Premedication in children: a comparison of oral midazolam an oral clonidine. *Pediatric Anesthesia*. 2007; (17) 1143-1149.
7. Weinbroum A, Szold O, Ogorek D, Flaishom R. The midazolam- induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. Epidemiology, patient characteristics and review of the literature. *European journal of Anaesthesiology*. 2001; (18) 789-797.
8. Schmidt A, Valinetti E, Bandeira D, Bertacchi M, Simoes C, Auler J. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetominine on postoperative pain and anxiety in children. *Pediatric Anesthesia*. 2007; (17) 667-674.
9. Begendahl H, Lonnqvist P, Eksborg S, Ruthstrom E, Nordenberg L, Zetterqvist H *et al*. Clonidine vs midazolam as premedication in children undergoing adeno-

tonsillectomy: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; (10) 1292-1300.

10. Valladares J, Alaminos M, Casado C, Prieto M, Navarro R. Estrés quirúrgico y activación hipofiso-suprarrenal en edad pediátrica. *Cir Pediatr.* 2000; (13) 145-149.
11. Michaloudis D, Kochiadakis G, Georgopoulou G, Fraidakis O, Chlouverakis G, Petrou A *et al.* The influence of premedication on heart rate variability. *Anaesthesia.* 1998; (53) 446-453.
12. Bereziartua J, Urieta M, Rodriguez R. Programa de preparación psicológica para cirugía infantil: "Un día en el hospital". *Bol S Vasco-Nav Pediatr.* 2002; (36) 59-62.
13. Kain Z, Caldwell A, Maranets I, Meclain B, Gaal D, Mayes L *et al.* Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg.* 2004; (99) 1648-54.
14. McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam premedication and postoperative behaviour in children in children. *Pediatric Anesthesia.* 1998; (8) 117-121.
15. Messeri A, Caprilli S, Busoni P. Anaesthesia induction in children. A psychological evaluation of parents presence. *Pediatric Anesthesia.* 2004; (14) 551-556.
16. Lucas Da Silva P, Oliveira S, Felix F, Aguiar U, de Carvalho B. Procedural sedation for insertion of central venous catheters in children: comparación of midazolam/fentanyl with midazolam/ketamine. *Pediatric Anesthesia.* 2007; (17) 358-363.
17. Horiuchi T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kawaraguchi Y, Sasaoka N, Furuya H. Evaluation of relatively low dose of oral transmucosal ketamine premedication in children: a comparison with oral midazolam. *Pediatric Anesthesia.* 2005; (15) 643-647.
18. Cold G, Dahl B. *Neuroanestesia y cuidados neurointensivos.* Elsevier 2003.

19. Stoelting R. Pharmacology and Physiology in Anesthetic practice. 3ra ed. 1999.
20. Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman L. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatric Anaesthesia*. 2002; (12) 685-689.
21. Aantaa R, Scheinin M. Alpha-2-adrenergic agents in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993; (37) 433-48.
22. Khan Z, Ferguson C, Jones R. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*. 1999; (54) 146-165.
23. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Steal-induction after clonidine premedication: a comparison of the oral and nasal route. *Pediatric Anesthesia*. 2007; (17) 230-234.
24. Ghai B, Prasad R, Kumar A, Chari P. Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Pediatric Anesthesia*. 2005; (15) 554-559.
25. Taittonen M, Kirvela O, Aantaa R, Kanto J. Cardiovascular and metabolic response to clonidine and midazolam premedication. *European journal of Anaesthesiology*. 1997; (14) 190-196.
26. Kain Z, Caramico L, Mayes L, Genevro J, Bornstein M, Hofstadter M. Preoperative preparation programs in children: a comparative examination. *Anesth Analg*. 1998; (87) 1249-55.
27. Lopez J. Programa de preparación psicológica en cirugía infantil programada. *Revista profesional española de terapia cognitivo-conductual*. 2005; (3) 56-70.
28. Sanchez J, Iglesias S, Reboso J. Anestesia en el síndrome de Cushing, en Enfermedades endocrinas y anestesia endovenosa. 2001. Ediciones Ergon (Madrid) 181-191.

29. Guaratini A, Marques J, Teixeira A, Bernardis R, Bastos M, Da Silva L. Estudio de ansiedad preoperatoria en niños: utilización de la escala de Yale modificada. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006; (6) 387-392.
30. Ramsay M, Savage T, Simons BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolona – alphadone. *BMJ.* 1974; (2) 656-659.
31. Gómez L, Ocampo F, Orozco J, Caceida J. Eficacia de la premedicación anestésica en el paciente pediátrico con midazolam oral y acetaminofen. Estudio observacional. *Revista colombiana de anestesiología.* 2013; 41 (1) 4-9.
32. Ascanio K, Nuñez M. Sedación consciente en tratamiento odontológico. Efectividad de dos medicamento en niños. *Odontología Sanmarquina.* 2009; 12 (2) 52-56.
33. Roche. *Dormicum Midazolam.* Basilea: F. Hoffman-La Roche, 2003: 1-86.
34. Smania M, Ramos P. Clonidina como droga sedativa e analgésica em pediatria. *Scientia Medica, Porto Alegre.* 2005; (15) 270-273.
35. Hernández E, Calvo P, García L. Grado de sedación con midazolam vs Ketamina oral en la medicación preanestésica pediátrica. *Anestesia en México.* 2008; 20 (3) 117-121.
36. Graziola E, Elena G, Gobbo M, Méndez F, Colucci D, Puig N. Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria vs intravenosa) en colecistectomías videolaparoscópicas. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2005; (52) 208-216.
37. Pandey A, Chauhan S, Makhija N, Kiran U, Vasdev S, Talwar S, Lakshmy R. The variation in plasma cortisol levels in response to anesthetic induction with etomidate or ketamine in children undergoin intracardiac repair of tetralogy of fallot on cardiopulmonary bypass. *World Journal of Cardiovascular Surgery.* 2012; (2) 17-20.
38. Miller R. *Miller's Anesthesia.* Fourth edition. New York, USA. Churchill livingstone: 1994.