

## PREMEDICACION ORAL CON CLONIDINA DURANTE ANESTESIA GENERAL CON HALOTANO EN PACIENTES PEDIATRICOS

\*MARCO ANTONIO FLORES-DOMÍNGUEZ

\*JUAN MANUEL GÓMEZ-MENESES

\*\*CARLOS GUTIÉRREZ-CIRLOS GÖTTING

### RESUMEN

40 pacientes ASA I entre 2 y 12 años programados para cirugía general, ortopédica, plástica y ORL, fueron divididos en 2 grupos de 20 pacientes cada uno, y anestesiados con halotano. El grupo I recibió clonidina 60 a 180 minutos antes de la cirugía a dosis de 5 mcg/kg vía oral. El grupo II no recibió medicación preoperatoria. La clonidina produjo un mejor control de la tensión arterial sistólica (TAS) encontrando una  $p > 0.05$ , pero siempre manteniendo una diferencia de 10 mmHg inferior al grupo control. La Frecuencia Cardíaca (FC) fue menor en el grupo I comparativamente al grupo II con una  $P < 0.05$  en los siguientes eventos: Laringoscopia, transanestésico, fin de cirugía, extubación y 15 minutos de recuperación, demostrando que la clonidina amortigua la respuesta hemodinámica en situaciones de estrés. El grupo II presentó mayor número de movimientos en el transoperatorio que el grupo I ( $p < 0.05$ ), y a concentraciones mayores de halotano, eventos que evidencian la disminución de requerimientos anestésicos en los pacientes del grupo I.

Palabras clave: Anestesia Pediátrica. Anestésicos: Halotano. Premedicación: Clonidina.

### SUMMARY

40 patients ASA I between the ages of 2 to 12 years scheduled for general surgery, orthopedics, plastic or E.N.T., were divided in two groups of 20 each and anesthetized with halotane. Group I received clonidine 60 to 180 minutes prior surgery P.O. Group II received no premedication. The use of clonidine promoted a better control of BP, with no statistically significant differences,  $p > 0.05$ , but always maintaining the BP lower approximately 10 mmHg below the control group. The HR was lower in group I, compared to group II with a  $p < 0.05$  (statistically significant) in the following events: Laryngoscopy, transanesthetic, end of surgery, extubation, and 15 minutes after surgery, demonstrating that clonidine blunts the hemodynamic response in maximal stress situations. In group II more patients moved in the transoperatory than the patients of group I ( $p < 0.05$ ), and they did when receiving higher halotane concentrations, demonstrating the lesser requirements of halotane in patients of group I.

Clonidine does not increase the recovery time.

Key words: Pediatrics Anesthesia. Inhalatory anesthetic: Halothane. Premedication: Clonidine.

Los avances tecnológicos han permitido un mejor manejo de los pacientes y un claro reconocimiento por parte de la comunidad médica en general, de que el paciente pediátrico requiere de un manejo especial.<sup>1</sup> La visita preanestésica, es tan importante como el acto anestésico mismo, ya que nos permite conocer en forma

adecuada las condiciones preoperatorias del paciente, brindarle apoyo psicológico tanto a él como a sus familiares, y seleccionar el o los medicamentos necesarios para que la medicación preanestésica sea óptima.<sup>2</sup>

La premedicación del paciente pediátrico ha sido controvertida, sobre todo con el uso de barbitúricos y

\*Médico residente Anestesiología Pediátrica.

\*\*Médico Anestesiólogo Pediatra.

Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria. Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", México, D.F.

Recibido: 10 de enero de 1991. Aceptado: 4 de febrero de 1991.

Correspondencia: Marco Antonio Flores-Domínguez.

Correspondencia: Sebastián Bach núm. 207, Col. Jardines del Sur. Tulancingo, Hidalgo.

opioceos, ya que durante mucho tiempo se le ha temido a la depresión respiratoria. Por esto debe escogerse o seleccionarse el tipo de paciente al cual se le va a administrar, sin utilizarlo en pacientes menores de 10 kg. Sin embargo, en los mayores de 1 año, es muy importante su administración para evitar ansiedad y trauma psicológico. De 1 a 3 años de edad, los niños experimentan ansiedad a la separación de sus padres y familiares, de 4 a 6 años tienen temor por la operación que se les va a realizar y preguntan por ésta, los mayores de 6 años y los adolescentes, temen por la pérdida de la conciencia y la posibilidad de morir. Por todo lo anterior, es de gran importancia premedicar adecuadamente al paciente seleccionando el fármaco de acuerdo al tipo de paciente, de cirugía, tiempo de la misma y a la vía de administración.<sup>3</sup>

Los objetivos que se persiguen con los medicamentos administrados antes de la anestesia son: bloquear los reflejos autónomos indeseables, prevenir la secreción excesiva de las vías aéreas, producir sedación y evitar la ansiedad y, facilitar la inducción de la anestesia.<sup>4</sup> Entre los fármacos más utilizados, se encuentran los analgésicos opioceos (morfina, meperidina, fentanyl),<sup>5-7</sup> barbitúricos y otros hipnóticos,<sup>8,9</sup> neurolépticos y tranquilizantes,<sup>10-12</sup> y de nueva aparición en la práctica clínica de la anestesiología: la clonidina.<sup>13</sup>

La clonidina y probablemente todos los agonistas alfa 2-adrenérgicos, puedan funcionar como fármacos para la premedicación, ya que son ansiolíticos, suprimen la hiperactividad noradrenérgica central inducida por el estrés, con la posibilidad de antagonizar este efecto con antagonistas alfa 2-adrenérgicos. El propósito de este trabajo, fue el de evaluar el efecto de la clonidina en la premedicación del paciente pediátrico con el objeto de evaluar su efecto sedante, producción de estabilidad cardiovascular, disminución de los requerimientos anestésicos y su efecto durante la recuperación postanestésica.

## MATERIAL Y METODO

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Científica del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, se les explicó a los padres la naturaleza, propósito y riesgos conocidos del estudio, todos firmaron su consentimiento. Se estudiaron 40 pacientes escogidos al azar divididos en 2 grupos: Grupo Clonidina (N = 20 Grupo I), y Grupo Control (N = 20 Grupo II). Todos los pacientes con un riesgo anestésico ASA I ó II con un rango de edad de 2 a 12 años y no menores de 10 kg de peso, para procedimientos electivos de cirugía general, ORL, ortopedia, y cirugía plástica que no requirieran de relajación muscular para el transoperatorio.

A los pacientes del Grupo I se les premedicó con clonidina a dosis de 5 mcg/kg, 60 a 180 minutos antes de

la cirugía, medicamento que fue debidamente dosificado por la farmacia del mismo Hospital en cápsulas con 5, 10, 20 y 50 mcg del fármaco para evitar errores en su dosificación y administración. A los pacientes del grupo II no se les premedicó. Ninguno de los pacientes estudiados estaba recibiendo algún otro medicamento al momento del estudio.

Al ingresar al quirófano, los pacientes fueron monitorizados con estetoscopio precordial, baumanómetro de acuerdo a la talla del paciente, doppler, cardioscopio, y termómetro periférico, manteniéndose normotermia por medio de colchón térmico. Se registraron los signos vitales basales antes de canalizar al paciente, cada 5 minutos durante el procedimiento anestésico y durante su recuperación. Se canalizó una vena con un catéter flexible 18, 20 ó 22, con la administración de soluciones endovenosas según el esquema de Frederick-Berry.<sup>14</sup>

Se valoró además la respuesta del paciente a la venopunción de la siguiente forma: Buena si el paciente lo permitía, regular si forcejeaba, y mala si oponía franca resistencia.

La inducción anestésica se realizó en todos los pacientes con el siguiente esquema: Atropina 10 mcg/kg, seguido de tiopental sódico 5 miligramos/kg de peso y succincolina 1 mg/kg para facilitar la intubación endotraqueal. Una vez intubados los pacientes, se inició la administración de halotano con un vaporizador Mark III recién calibrado, y que fue utilizado para todos los pacientes. Se inició la administración del anestésico partiendo de una concentración de 2% manteniéndose por 10 minutos antes de permitir la incisión, y una vez efectuada si el paciente no realizaba ningún movimiento al estímulo quirúrgico, se disminuía la concentración de halotano en 0.25% cada 5 minutos, valorando la presencia o no de movimiento, el límite inferior de la concentración de anestésico recibida por el paciente fue de 0.5%. En caso de presentarse movimientos del paciente se aumentó la concentración de halotano en 0.5%.

Para la administración de gases se utilizó un sistema semiabierto de reinhalación parcial tipo Bain. El flujo de gases frescos (O<sub>2</sub> 100%) se calculó por medio de la fórmula de Rose y Froese de la siguiente manera: para menores de 30 kg 1600 ml + 100 ml/kg, y para mayores de 30 kg 3200 ml/kg + 50 ml/kg.<sup>15-16</sup> Al término de la cirugía se evaluó la recuperación del paciente de acuerdo con la escala de Aldrete,<sup>17</sup> durante cada 5 minutos hasta alcanzados 30 minutos.

Para el análisis estadístico se utilizó el análisis de varianza de una vía (Anova I) para determinar diferencia entre las muestras obtenidas. Las variables discretas se evaluaron con la t de student, y las continuas con la prueba de la chi cuadrada. El nivel de significancia se aceptó cuando se obtuvo una  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó por medio del paquete Stat pack 3.1, 1981, Portland, Oregon USA.

## RESULTADOS

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en relación a la distribución de edad, frecuencia cardíaca preoperatoria, duración de la cirugía, y líquidos administrados en el transoperatorio. En relación a la distribución de sexos sí hubo diferencia estadísticamente significativa, pero no serán tomados en cuenta para el análisis del estudio (cuadro I).

CUADRO I  
CARACTERISTICAS GENERALES  
 $\bar{X} \pm \text{DSM}$  (rango)

|                                                       | Grupo I<br>(N = 20)          | Grupo II<br>(n = 20)         |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Edad (años)                                           | 6.05 $\pm$ 3.07<br>(2-12)    | 6.1 $\pm$ 2.91<br>(3-11)     |
| Peso (kg)                                             | 22.67 $\pm$ 11.08<br>(13-52) | 22.4 $\pm$ 8.06<br>(13.5-42) |
| Sexo                                                  |                              |                              |
| M                                                     | 10                           | 14                           |
| F                                                     | 10                           | 6                            |
| Duración cirugía<br>(min.)                            | 51 $\pm$ 22.55<br>(25-100)   | 46.25 $\pm$ 19.80<br>(25-90) |
| Intervalo entre fin de cirugía y<br>extubación (min.) | 7.9 $\pm$ 1.16<br>(3-9)      | 3.6 $\pm$ 1.35<br>(2-7)      |
| Tiempo entre extubación y<br>Aldrete 9 (min.)         | 18.0 $\pm$ 9.09<br>(5-35)    | 13.75 $\pm$ 7.04<br>(5-30)   |

\*  $p < 0.05$  ( $\chi^2$ ).

Todos los pacientes comprendidos en el estudio se clasificaron con un riesgo anestésico ASA I y el número y tipo de cirugía se resumen en el cuadro II.

No se presentaron trastornos del ritmo, ni de la conducción, ni bradicardia en ninguno de los pacientes estudiados.

Se valoró la tolerancia a la venopunción observándose los resultados obtenidos en el cuadro III. Los pacientes del grupo I toleraron mejor la venopunción que los del grupo II, ( $p = 0.0463$ ).

Hemodinamia: En el presente estudio se valoró la tensión arterial sistólica (TAS) y la frecuencia cardíaca (FC) en los tiempos de preinducción, laringoscopia, incisión quirúrgica, transanestésica, fin de la cirugía, extubación, y recuperación a los 15 y 30 minutos post-extubación. Los valores de preinducción para el grupo I fueron para la TAS de 102.55 mmHg  $\pm$  15.66 mmHg, ( $p = 0.0227$ ) y FC de 99.55 por minuto  $\pm$  22.3, y para el grupo II 114.75  $\pm$  16.89 mm Hg y 106.75  $\pm$  17.34 respectivamente ( $p = 0.2589$ ).

En el análisis comparativo entre el grupo I y el grupo II, de la TAS, se encontró que hubo diferencias estadísticamente significativas (DES) en todos los eventos

CUADRO II  
TIPOS DE CIRUGIA

| Cirugía                 | Grupo I<br>(n = 20) | Grupo II<br>(n = 20) |
|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Adenoamigdalectomía     | 6                   | 6                    |
| Hernioplastia inguinal  | 3                   | 6                    |
| Hernioplastia umbilical | 1                   | 1                    |
| Orquidopexia            | 1                   | 4                    |
| Hidrocelectomía         | 1                   | —                    |
| Plastia labial          | 1                   | —                    |
| Septoplastia            | 2                   | —                    |
| Timpanoplastia          | 1                   | —                    |
| Timpanomastoidectomía   | 1                   | —                    |
| Osteotomía              | 2                   | 1                    |
| Microtia                | 1                   | —                    |
| Circuncisión            | —                   | 1                    |
| Resección polidactilia  | —                   | 1                    |
| Total                   | 20                  | 20                   |

CUADRO III  
TOLERANCIA A LA CANALIZACION

|         | Grupo I<br>(clonidina)<br>(n = 20)<br>% | Grupo II*<br>(control)<br>(n = 20)<br>% |
|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Buena   | 60                                      | 40                                      |
| Regular | 35                                      | 50                                      |
| Mala    | 5                                       | 10                                      |

\* $p < 0.05$ .

comparados mientras que en relación a FC solo hubo DES durante la laringoscopia, transanestésico, fin de cirugía, extubación, y recuperación a los 15 minutos. Los resultados de la TAS en ambos grupos no muestran DES cuando se compara el registro de la TAS en los diferentes eventos perioperatorios en relación con la TAS basal de cada grupo.

Las modificaciones de la FC registradas durante los diferentes eventos se compararon contra la FC basal. En ambos grupos se observó elevación de la FC, estadísticamente significativa en los siguientes eventos: Laringoscopia con 16.88% para el grupo I, y 26.84 para el grupo II ( $p = 0.0111$  y  $0.00001$  respectivamente), e incisión quirúrgica con 14.31% para el grupo I ( $p = 0.0457$ ) y 17.52% para el grupo I ( $p = 0.0012$ ). Además en el grupo II se registraron también elevaciones de

la FC con diferencias estadísticamente significativas en los siguientes eventos: Transanestésico, fin de cirugía, extubación, y recuperación a los 15 minutos (figuras 1 y 2).

Los requerimientos anestésicos en los pacientes del grupo I fueron menores comparados con el grupo II; asimismo el número de pacientes que presentaron movimiento en alguna o varias extremidades fue más elevado en el grupo II (90%), que en el grupo I (70%,  $p = 0.0029$ ). La mayor parte de los pacientes del grupo I lo hicieron al estar recibiendo concentraciones de 0.5% de halotano (56.52%), mientras que en el grupo II fue a concentraciones de 1.0% (29.41%). En el grupo I, 86.95% de los pacientes se movió al estar recibiendo concentraciones de halotano en un rango entre 1.0% y 0.5%, mientras que 70.57% de los pacientes del grupo

II lo hizo al recibir concentraciones entre 1.25% y 0.75%. En el grupo I se registró un total de 23 movimientos, mientras que 34 se presentaron en el grupo II (figura 3).

No se encontraron DES en cuanto al tiempo entre el fin de la cirugía y la extubación, y entre el tiempo de la extubación hasta alcanzar un Aldrete de 9 en la sala de recuperación (cuadro I).

## DISCUSION

La clonidina es un agonista alfa 2 adrenoceptor que interactúa con el sistema neuronal catecolaminérgico, el cual modula el control sanguíneo tónico y fásico,<sup>13</sup> y reduce la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas a nivel central y periférico.<sup>18</sup> La reducción de la TAS y de la FC también son debidas a una reducción del flujo simpático, desde el punto de vista anestésico, la clonidina ha surgido como un fármaco de gran utilidad debido a que administrada agudamente como premedicación a dosis de 5 mcg/kg reduce los requerimientos de narcóticos y de agentes inhalatorios en aproximadamente 50 y 40% respectivamente, además de producir estabilidad hemodinámica perioperatoria en los momentos de máximo estrés.<sup>19</sup> Administrada por vía sistémica, espinal o epidural, ha demostrado ser un potente analgésico.

Otra de sus acciones y que le asegura un adecuado lugar como droga de premedicación es su efecto ansiolítico.<sup>13</sup> Todo lo anterior hace que sea un medicamento

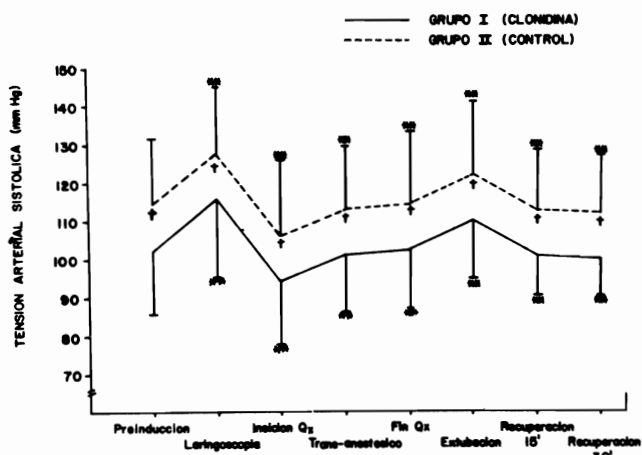


Figura 1 Tensión arterial sistólica ( $\pm$  DS). \*\*  $p > 0.05$  cuando cada condición es comparada con los valores de preinducción dentro de un mismo grupo (No significativo) +  $p < 0.05$  cuando cada condición es comparada entre los 2 grupos (diferencia estadísticamente significativa).

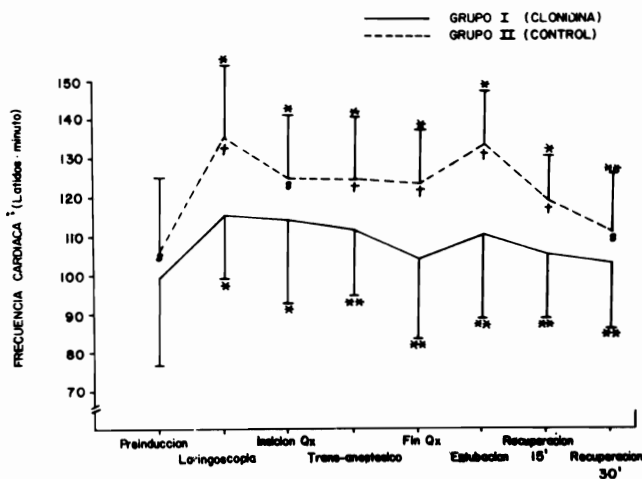


Figura 2. Frecuencia cardíaca ( $\pm$  DS). \*  $p < 0.05$  cuando cada condición es comparada con los valores de preinducción dentro de un mismo grupo (DES), \*\*  $p > 0.05$  (NS). +  $p < 0.05$  cuando cada condición es comparada entre los dos grupos (DES), 8  $p > 0.05$ .

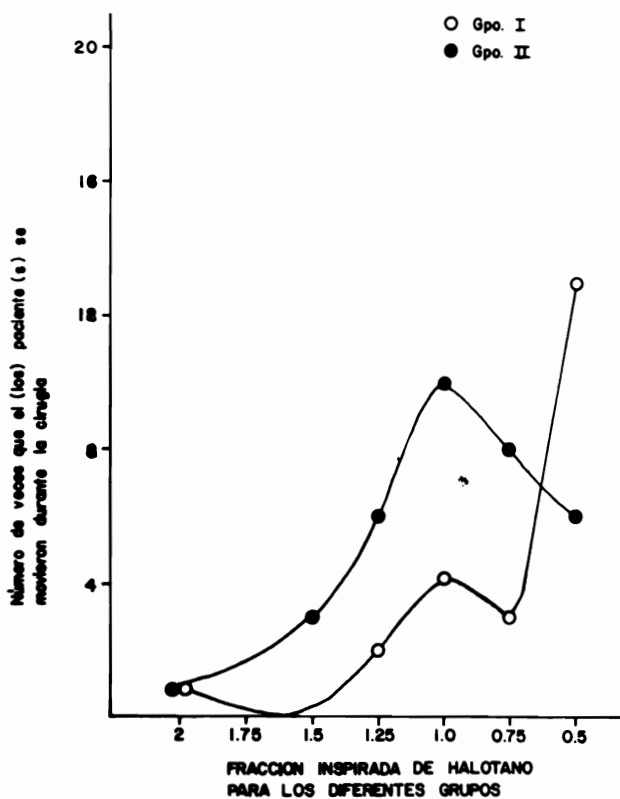


Figura 3.

potencialmente útil en anestesia.

En el presente estudio el pretratamiento con clonidina dió como resultado una disminución de la TAS basal con DES comparado con el grupo no tratado ( $p = 0.0113$ ), hallazgos que concuerdan con la literatura.<sup>20</sup>

La FC basal en el grupo I y en el grupo II no mostró DES ( $p = 0.2589$ ). Este dato puede ser alentador para el uso de la clonidina en la población pediátrica, ya que la bradicardia genera efectos nocivos a muy corto plazo en este grupo de pacientes.

Durante la laringoscopia la TAS tuvo una elevación de aproximadamente 10% en ambos grupos, diferencias que no son estadísticamente significativas, sin embargo en el grupo tratado se mantuvo una media de 10 mmHg por debajo del grupo control. La FC sí tuvo elevación estadísticamente significativas en ambos grupos. En el grupo control se elevó 26.84% ( $p = 0.0001$ ) en relación a la basal, mientras que en el grupo I sólo 16.88% ( $p = 0.0111$ ). Este efecto amortiguador en la elevación de la FC ya ha sido descrito previamente,<sup>21</sup> y se aplica no sólo para la laringoscopia, sino para otras situaciones de estrés transoperatorias. La explicación no es fácil ya que tiene un fondo complejo, centralmente la activación de receptores alfa-2 por la clonidina ocasiona por una parte, reducción en el tono simpático periférico, y por otra un aumento de la bradicardia inducida por el tono simpático. Por otra parte a nivel periférico la estimulación de receptores presinápticos alfa-2 condiciona la disminución de la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas hacia la vasculatura y hacia los receptores adrenérgicos cardíacos.

En el grupo control la FC se mantuvo elevada en relación a su basal y también comparada contra el grupo que recibió clonidina a partir de la laringoscopia hasta los primeros 15 minutos de recuperación post-anestésica ( $p < 0.05$ ). Es de mencionar que el grupo control recibió en general concentraciones más elevadas de halotano durante el transoperatorio que el grupo de clonidina, mismo que mantuvo FC más baja sin contar con el apoyo del efecto bradicardizante que posee el halotano, que recibió a dosis más bajas. Es obvio pensar que la FC se eleva en ambos grupos a partir de la basal por el uso de la atropina. Ambos grupos recibieron dosis iguales.

Los datos obtenidos con el registro de la TAS muestran resultados donde se aprecia que no existe una DES entre ambos grupos. Sin embargo durante el trans y postoperatorio la TAS del grupo I se muestra constantemente por lo menos 10 mmHg por debajo del grupo control.

En otro orden de ideas, los requerimientos para poder determinar la CAM de los anestésicos volátiles, incluye datos clínicos como la movilización o no de las extremidades del paciente en respuesta a un estímulo quirúrgico, evaluación de las constantes hemodinámicas, y manifestaciones neurovegetativas al dolor como

sudoración o lagrimeo. Aparte debe contarse con apoyo de registro electroencefalográfico para evaluar la actividad cerebral del efecto de los anestésicos, asimismo debe contarse con registro de la concentración de halotano espirado.<sup>22</sup> En virtud de que no contamos dentro de las instalaciones del departamento de anestesia con éstos dos últimos recursos, la evaluación fue de carácter únicamente clínico, y nos basamos en la respuesta del paciente a un estímulo quirúrgico a una concentración inspirada determinada.

En la figura 3 se aprecia el número de pacientes que se movieron bajo anestesia con halotano a una concentración inspirada determinada. En el grupo control, la mayoría de los pacientes presentó movimientos alrededor de una fracción inspirada de 1.0%, mientras que los del grupo de clonidina lo hicieron con fracciones inspiradas de 0.5%. Esto sustenta lo ya reportado donde se menciona que la clonidina es capaz de disminuir los requerimientos de agentes inhalados en alrededor de 50%; este efecto fue demostrado inicialmente en perros de experimentación donde los requerimientos anestésicos fueron reducidos en un 48%.<sup>13</sup> Otros datos que sustentan la anterior afirmación es el hecho de que el grupo control tuvo un mayor número de movimientos en total, 47.8% más que el grupo de clonidina, no siendo influenciado esto por la duración del tiempo quirúrgico, ya que no fue estadísticamente significativo entre los dos grupos. Estos datos reafirman la disminución de los requerimientos de halotano con el uso de la clonidina.

En cuanto a la tolerancia a la canalización, se encontró como resultado una  $p = 0.043$ , siendo esta diferencia estadísticamente significativa, datos que sugieren que la clonidina administrada por vía oral ejerce cierta actividad analgésica, como ya ha sido demostrada al administrarse por vía epidural,<sup>23</sup> sin embargo esta conclusión deberá ser evaluada en una manera más clara con un estudio diseñado para evaluar únicamente este parámetro.

Referente a la sedación, encontramos que los pacientes que recibieron clonidina, en forma clara presentaban cierto grado de indiferencia al medio, y somnolencia. Algunos pacientes llegaban al quirófano francamente dormidos.

En cuanto al tiempo transcurrido entre el fin de la cirugía (considerándose esto como la suspensión del flujo de halotano) hasta la extubación, y la extubación hasta obtener un Aldrete de 9, no se encontraron DES, lo que nos indica que la clonidina utilizada como medicamento de premedicación no prolonga el tiempo de recuperación.

La ausencia de un diseño de estudio doble ciego representa una limitante para este trabajo, sin embargo a pesar de la inherente debilidad de éste, creemos que nuestros resultados sustentan de alguna manera la utilidad de la clonidina para el propósito evaluado.

**Agradecimientos:**

Al Dr. Juan Daniel Charles Torres, Jefe del Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria del Hospital Infantil de México, Dr. Federico Gómez, por su esfuerzo constante en el desarrollo de una generación de nuevos especialistas, y sin cuya constante motivación hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

A todos los adscritos y residentes del Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria del Hospital Infantil de México, Dr. Federico Gómez, que de alguna u otra forma colaboraron en la realización de éste.

Al Dr. José de Jesús Jaramillo Magaña, por su colaboración en la elaboración del análisis estadístico de este estudio.

**REFERENCIAS**

1. STEWARD D J. *History of pediatric anesthesia*. In: Gregory G A, ed. *Pediatric anesthesia*. Second edition. New York, NY: Churchill Livingstone, 1989; vol. 1:1-14.
2. KRANE J E, DAVIS P J, SMITH R. *Preoperative preparation*. In: Smiths, ed. *Anesthesia for infants and children*. Fifth edition. St Louis, Missouri: The C.V. Mosby Company 1990; 201-216.
3. STEWARD D J. *Psychological preparation and premedication*. In: Gregory G A, ed. *Pediatric anesthesia*. Second edition. New York, NY: Churchill Livingstone, 1989; vol 1:523-538.
4. MOOYERS J R. *Preoperative Medication*. In: Barash PG, Cullen BF, STOELTING R K. Ed. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: JB Lippincott company 1989; 485-503.
5. FELD L, CHAMPEAU M W, VAN STEENNIS C A, SCOTT J. *Peanesthetic medication in children: A comparison of oral transmucosal fentanyl citrate versus placebo*. *Anesthesiology* 1989; 71:37-377.
6. RITA L, SELENY F L, LEVIN R M. *A comparison of pentazocine and morphine for pediatric premedication*. *Anesth Analg* 1970; 49:377-382.
7. RITA L, SELENY F L, MAZUREK A, RABINS S. *Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation: A double blind controlled study with morphine*. *Anesthesiology* 1985; 63:528-531.
8. EGER E I, KRAFT I D, KEASLING H M. *Comparison of atropine or scopolamine plus pentobarbital, meperidine, or morphine as pediatric preanesthetic medication*. *Anesthesiology* 1961; 22:962-966.
9. NICOLSON S, BETTS E K, JOBES D R, CHRISTIANSON L A, WALTER J W, MAYES K R, KOREVAAR W C. *Comparison of oral and intramuscular preanesthetic medication for pediatric in patient surgery*. *Anesthesiology* 1989; 71:8-10.
10. SAINT-MAURICE C, MEILSTELMAN C, REY E, ESTENE C, DE LAUTURE D, OLIVE G. *The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children*. *Anesthesiology* 1986; 65:536-542.
11. FELD L, NEGUS J B, WHITE P F. *Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients*. *Anesthesiology* 1990; 73:831-834.
12. MC GARRY P M F. *A double blind study of diazepam, droperidol, and meperidine as premedications in children*. *Can Anaesth Soc J* 1970; 17:157-161.
13. BLOON B C. *Clonidine and other alpha-2 adrenergic agonist: an important new drug class for the perioperative period*. *Seminars in anesthesia* 1988; 170-177.
14. BERRY F. *Fluid management in the pediatric patient*. *Refresher course lectures*. ASA 1985; 254.
15. FISHER D M. *Anesthesia equipment for pediatrics*. In: Gregory G A, ed. *Pediatric anesthesia*. Second edition. New York, NY: Churchill Livingstone, 1989; vol 1:437-475.
16. ROSE D K, FROESE A B. *The regulation of PaCO<sub>2</sub> during controlled ventilation of children with a t-piece*. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26:104-113.
17. ALCRETE J A, KORULIK D. *A score recovery*. *Anesth Analg* 1970; 49:9224-934.
18. GHINGONE M, CALVILLO O, QUINTIN L. *Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements*. *Anesthesiology* 1987; 67:3-10.
19. GHIGNONE M, QUINTIN L, DUK P C. *Effects of clonidine of narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation*. *Anesthesiology*, 1986; 64:30-422.
20. WEBER M A, DRAYER J I M, LARAGH J H. *The effects of clonidine and propranolol, separately and in combination on blood pressure and plasma renin activity in essential hypertension*. *J Clin Pharmacol* 1978; 18:233-240.
21. CAVERO I, ROACH A G. *Effects of clonidine on canine cardiac neuroeffector structures controlling heart rate*. *Br J Pharmacol* 1980; 70:209-276.
22. BRANDT L, POKAR H. *EEG power spectrum analysis during isoflurane anesthesia in man (abstract)*. *Anesthesiology* 1984; 61: A340.